



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



ARTICLE ORIGINAL

Comparaison des taux de troponines cardiaques I et T mesurés chez des patients hémodialysés asymptomatiques selon différents immunodosages de dernière génération

Differences in cardiac troponin I and T levels measured in asymptomatic hemodialysis patients with last generation immunoassays

Patrick Deléaval ^a, Éric Descombes ^{b,*}, Jean-Luc Magnin ^c,
Pierre-Yves Martin ^a, Gilbert Fellay ^b

^a Division de néphrologie, hôpital universitaire de Genève, 1205 Genève, Suisse

^b Service de médecine interne, unité d'hémodialyse, hôpital cantonal, 1708 Fribourg, Suisse

^c Laboratoire HCF, hôpital cantonal, 1708 Fribourg, Suisse

Reçu le 25 mars 2005 ; accepté le 4 novembre 2005

MOTS CLÉS

Créatine kinase ;
Hémodialyse ;
Insuffisance rénale
terminale ;
Troponines

Résumé Plusieurs études ont montré des taux de troponines cardiaques I (cTnI) et T (cTnT) supérieurs à la norme chez un nombre significatif de patients hémodialysés sans évidence de syndrome coronarien aigu. C'est pourquoi nous avons évalué la spécificité des troponines I et T dans un collectif de patients hémodialysés asymptomatiques, en utilisant des immunodosages de dernière génération. Cinquante patients en hémodialyse chronique (34 hommes), sans symptômes d'ischémie myocardique aiguë, ont été étudiés. L'âge moyen était de $64,4 \pm 12,7$ ans, 22 patients (44 %) avaient des antécédents de cardiopathie ischémique et 19 étaient diabétiques (38 %). Les troponines I et T ont été mesurées avant et après dialyse, et les résultats obtenus ont été comparés à ceux d'un groupe témoin de 30 patients hospitalisés, sans insuffisance rénale. Les cTnI ont été mesurées par la méthode Dimension® RxL « Improved method » (Dade Behring), les cTnT par la méthode Elecsys® Assay de troisième génération (Roche Diagnostics) et les créatines kinases (CK) par la méthode Intégra® (Roche Diagnostics). Les cTnI ont aussi été mesurées simultanément par la méthode utilisée auparavant dans notre hôpital, ici appelée « ancienne méthode » (Dimension® RxL, Dade Behring). Avec le dosage de dernière génération, un seul patient dialysé (2 %) présentait un taux de cTnI élevé ($> 0,1 \mu\text{g/l}$), contre aucun dans le groupe témoin ($p = \text{NS}$), alors qu'avec l'ancienne méthode 11 patients (22 %) présentaient des taux pré-dialytiques élevés ($> 0,3 \mu\text{g/l}$) ($p = 0,01$ comparé à la nouvelle méthode). Des taux de cTnT supérieurs à la norme ($> 0,1 \mu\text{g/l}$) ont été retrouvés

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : descombes@hopcantfr.ch (É. Descombes).

chez 23 patients hémodialysés (46 %) contre aucun dans le groupe témoin ($p = 0,01$). Les taux de CK étaient élevés (> 170 U/l) chez quatre hémodialysés (8 %) contre un patient (3,3 %) dans le groupe témoin ($p = \text{NS}$). Pendant la dialyse, les taux de cTnT diminuent légèrement, mais de façon non significative (de $0,102 \pm 0,070$ à $0,085 \pm 0,067$ $\mu\text{g/l}$, $p = \text{NS}$), alors qu'il n'y a pas de changement des taux de cTnI et de CK. En conclusion, la spécificité du dosage des troponines cardiaques I est significativement améliorée (de 78 à 98 %) avec la méthode de dosage de dernière génération utilisée, au point d'être similaire à celle d'un groupe témoin. De ce fait la mesure des cTnI par cette méthode peut être recommandée pour le diagnostic du syndrome coronarien aigu chez les patients hémodialysés. En revanche, les taux de troponines T restent supérieurs à la norme chez une proportion importante (46 %) de patients hémodialysés asymptomatiques. D'autres études restent nécessaires pour préciser l'origine de cette élévation.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Creatine kinase;
Haemodialysis;
Renal failure;
Troponin

Abstract Previous studies reported cardiac troponin I (cTnI) and T (cTnT) levels to be higher than normal in a significant proportion of asymptomatic chronic hemodialysis (HD) patients without evidence of acute myocardial injury. We have therefore evaluated in such patients the accuracy of cTnI and cTnT determinations measured with last generation assays. Fifty chronic HD patients (34 males) without symptoms of acute myocardial ischemia were studied. Their mean age (\pm SD) was 64.4 ± 12.7 years, 22 patients (44%) had an history of cardiac ischemic disease and 19 (38%) were diabetics. Serum cardiac markers were measured with last generation assays before and after a single HD session and in a control group including 30 hospitalized patients without renal failure. The cTnI were determined with Dimension® RxL "Improved method" assay (Dade Behring), the cTnT with Elecys® "Third generation" assay (Roche Diagnostics) and the creatine kinase (CK) with Integra® (Roche Diagnostics). The cTnI were also simultaneously determined with the assay previously used at our institution (Dimension® RxL, Dade Behring), indicated as old-method-cTnI. With the last generation assay only 1 patient (2%) had elevated cTnI (> 0.1 $\mu\text{g/l}$) in the study group compared to none in the control group ($P = \text{NS}$). Instead, with the old-method-cTnI assay 11 patients (22%) had elevated (> 0.3 $\mu\text{g/l}$) predialysis cTnI levels ($P = 0.01$ compared to the "Improved method" assay). The predialysis cTnT levels were higher than normal (> 0.1 $\mu\text{g/l}$) in 23 patients (46%), compared to none in the control group ($P = 0.01$). The CK levels were elevated (> 170 IU/L) in 4 dialysis patients (8%) compared to one (3,3%) in the control group ($P = \text{NS}$). The cTnT levels slightly but non-significantly diminished during dialysis (from 0.102 ± 0.070 to 0.085 ± 0.067 $\mu\text{g/l}$, $P = \text{NS}$), while in the same time no changes were observed for cTnI and CK levels. In conclusion, the specificity of cTnI determinations in HD patients is greatly improved by the last generation assay (from 78 to 98%), and is actually similar to that observed in a population with normal renal function. Therefore cTnI, determined with the last generation assay used in the present study, can be reliably used for the diagnosis of acute coronary syndromes in HD patients. Instead, cTnT levels remain higher than normal in a significant proportion of asymptomatic HD patients (46%) and the reasons for this fact need further investigations.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

La troponine est un complexe de protéines qui joue un rôle prépondérant dans la régulation de la contraction du muscle strié. Ce complexe est divisé en trois sous-unités distinctes : la troponine C (élément de liaison du calcium), la troponine I (élément inhibiteur ATPase de l'actomyosine) et la troponine T (élément de la liaison de la tropomyosine) [1]. Il existe trois isoformes de TnI, chaque isoforme étant spécifique de son lieu de production : la TnI du muscle strié rapide, la TnI du muscle strié lent et la TnI du muscle cardiaque ou cTnI. La cTnI est une protéine de 26,5 kDa produite uniquement dans le muscle cardiaque, autant durant la vie embryonnaire qu'après la naissance. À la différence de la troponine I, les isoformes de la troponine T, dont l'isoforme cardiaque (cTnT), sont produites pendant le dévelop-

pement fœtal, non seulement dans le muscle cardiaque mais également dans le muscle strié. L'isoforme cardiaque disparaît du muscle strié à la naissance et devient dès lors spécifique du muscle cardiaque. Après la naissance toutefois, on peut constater la réexpression des cTnT dans le muscle strié lors de certaines maladies musculaires (dystrophie musculaire de Duchenne, polymyosite) [2].

Les troponines cardiaques sont actuellement les marqueurs de choix pour le diagnostic et la stratification du risque d'un syndrome coronarien aigu dans une population sans insuffisance rénale [3]. Dans cette population, leur spécificité est aujourd'hui bien démontrée [4]. En revanche, dans une population de patients ayant une insuffisance rénale terminale, et en particulier chez les hémodialysés, plusieurs études ont rapporté une élévation des taux de cTnI et de cTnT en l'absence d'évidence de syndrome coro-

narien aigu [5-10]. En ce qui concerne les cTnT, dont il existe un seul type de dosage dans le commerce, une élévation des taux au-dessus de la normale a été rapportée chez 20 à 71 % des patients en hémodialyse [11]. L'interprétation de ces résultats reste donc toujours difficile. Pour les cTnI (dont différents kits de dosage existent) la spécificité rapportée dans la littérature est meilleure, mais un nombre non négligeable de patients dialysés asymptomatiques présente tout de même des taux de cTnI supérieurs à la norme (3 à 19 % selon les études et/ou la méthode de dosage utilisée) [11].

Chez les patients hémodialysés le risque de développer une maladie coronarienne est important ; les affections cardiovasculaires y sont responsables de plus de 50 % des décès et pour un patient hémodialysé ayant présenté un infarctus aigu du myocarde, la mortalité à deux ans est de 73 % [12,13]. En raison du risque élevé de syndrome coronarien, la spécificité du dosage des troponines cardiaques est donc un enjeu de taille chez les patients dialysés. Le but de cette étude est donc d'évaluer la spécificité des dosages des cTnI et cTnT de dernière génération dans un collectif non sélectionné de patients hémodialysés asymptomatiques, et d'analyser la corrélation entre les résultats obtenus et différents paramètres cliniques et biologiques.

Patients et méthodes

Patients

Ont été inclus dans l'étude des patients en hémodialyse chronique asymptomatiques et n'ayant pas présenté de syndrome coronarien aigu pendant les quatre semaines précédant l'étude. Il s'agit en fait d'un collectif non sélectionné, car tous les patients suivis au centre d'hémodialyse de l'hôpital cantonal de Fribourg (Suisse) répondant aux critères d'inclusion et ayant donné leur accord ont été inclus, soit 50 patients. Pour chaque patient, les facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, dyslipidémie, diabète et hypertension) ont été répertoriés et les paramètres biologiques suivants ont été mesurés avant dialyse : hémoglobine, urée, albumine, protéine C-réactive, parathormone, cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol.

Les résultats obtenus chez les hémodialysés ont été comparés à ceux d'un groupe témoin comprenant 30 patients hospitalisés sans syndrome coronarien aigu ni insuffisance rénale (âge moyen $58,8 \pm 6,4$ ans, 67 % d'hommes).

Méthodes de dosage

Les marqueurs cardiaques ont été dosés avant et après une séance de dialyse. Tous les échantillons ont été analysés au laboratoire central de l'hôpital cantonal de Fribourg. Les troponines cardiaques I (cTnI) ont été mesurées par deux méthodes. La première (Dimension® RxL, Dade Behring) est celle utilisée à l'hôpital de Fribourg jusqu'au moment de l'étude et appelée ici « ancienne méthode ». Il s'agit d'un immunodosage enzymatique colorimétrique. Le *cut-off* recommandé par le fabricant et utilisé dans notre étude est de $0,3 \mu\text{g/l}$. La deuxième méthode de dosage des cTnI (Dimension® RxL « Improved method », Dade Beh-

ring), appelée ici « nouvelle méthode », correspond à une amélioration de la précédente. Cette amélioration est due à l'utilisation d'anticorps qui reconnaissent une partie plus stable de la molécule de cTnI. La sensibilité de cette « nouvelle méthode » est de $0,04 \mu\text{g/l}$ et le *cut-off* recommandé par le fabricant et utilisé dans cette étude est de $0,1 \mu\text{g/l}$. Les troponines cardiaques T (cTnT) ont été mesurées par la méthode Elecsys® Assay de troisième génération (Roche Diagnostics), qui se fonde également sur un immunodosage colorimétrique. Sa sensibilité est de $0,01 \mu\text{g/l}$ et le *cut-off* utilisé de $0,1 \mu\text{g/l}$. La créatine kinase (CK) a été déterminée par la méthode Intégra® de Roche Diagnostics. Les valeurs seuils sont celles de références en vigueur dans notre institution (norme CK < 170 U/l).

Analyse statistique

Les résultats sont décrits en moyenne \pm une déviation standard. Les données couplées sont comparées par un test de Wilcoxon. Les données non apparentées sont analysées par le test U de Mann-Withney et finalement les données par catégorie, par le test de χ^2 . Une différence est considérée comme significative pour un p inférieur à 0,05.

Résultats

Le Tableau 1 résume les caractéristiques cliniques et biologiques des 50 patients étudiés. L'âge moyen est de $64,4 \pm 12,7$ ans et 68 % sont des hommes. L'étiologie de l'insuffisance rénale est pour 32 % un diabète, 22 % une glomérulonéphrite, 12 % une maladie polykystique et 10 % une hypertension artérielle. Dans 24 % l'origine de l'IRT est mixte ou indéterminée. Vingt-deux patients (44 %) ont des antécédents de maladie coronarienne diagnostiquée par cathétérisme cardiaque [17], scintigraphie myocardique au thallium [1], échocardiographie [3] et, chez une patiente, par la clinique. L'analyse des facteurs de risque cardiovasculaire montre que 92 % des patients ont des antécédents

Tableau 1 Caractéristiques du groupe ($n = 50$)

| | |
|--|-----------------|
| Âge (années) | $64,4 \pm 12,7$ |
| Durée du traitement d'HD (mois) | 55 ± 70 |
| Sexe (hommes), n (%) | 34 (68 %) |
| Hypertension, n (%) | 46 (92 %) |
| BMI (kg/m^2) | $25,7 \pm 4,1$ |
| Obésité, n (%) | 9 (18 %) |
| Fumeurs, n (%) | 23 (46 %) |
| Diabète, n (%) | 19 (38 %) |
| Avec coronaropathie connue, n (%) | 22 (44 %) |
| Hémoglobine (g/l) | 121 ± 12 |
| Urée (mmol/l) | $22,1 \pm 5,0$ |
| Kt/V | $1,46 \pm 0,29$ |
| Albumine (g/l) | $40,2 \pm 2,5$ |
| CRP > 5 mg/l, n (%) | 16 (32 %) |
| PTH (pg/ml) | 238 ± 249 |
| Cholestérol total (mmol/l) | $4,54 \pm 0,99$ |
| Triglycérides (mmol/l) | $1,84 \pm 0,99$ |
| HDL-cholestérol (mmol/l) | $1,23 \pm 0,36$ |
| LDL-cholestérol (mmol/l) | $2,55 \pm 0,64$ |
| Rapport cholestérol total/HDL > 5, n (%) | 10 (20 %) |

Tableau 2 Dosage des cTnI selon l'ancienne et la nouvelle méthode (avant dialyse)

| Paramètre | Norme (µg/l) | Résultats (µg/l) | Patients avec cTnI en dessus de la norme (%) |
|----------------------------------|--------------|------------------|--|
| Ancienne méthode | < 0,3 | 0,209 ± 0,139 | 11 (22 %)* |
| Nouvelle méthode | < 0,1 | 0,015 ± 0,041 | 1 (2 %) |
| Groupe témoin (nouvelle méthode) | < 0,1 | 0,020 ± 0,018 | 0 (0 %) |

d'hypertension, 46 % sont fumeurs, 38 % sont diabétiques et 18 % sont obèses (BMI > 30). Ces patients sont en dialyse depuis 4,5 ans en moyenne. Tous sont dialysés avec des filtres à haute perméabilité (high-flux). La durée moyenne de dialyse est de 3 h 45 et le débit moyen de pompe à sang de 300 ml/min.

Nous avons d'abord comparé les résultats obtenus pour les cTnI suivant les deux méthodes de dosages utilisées, l'ancienne et la nouvelle. Le [Tableau 2](#) montre qu'avec l'ancienne méthode 11 patients (22 %) ont un résultat supérieur aux valeurs normales, contre un seul (2 %) avec la nouvelle. Cette différence est statistiquement significative ($p < 0,05$) et montre que la spécificité de la nouvelle méthode est nettement supérieure (98 vs 78 %). Le [Tableau 2](#) montre également que, avec la nouvelle méthode, il n'y a pas de différence significative entre le groupe hémodialysé et le groupe témoin. Les valeurs moyennes des cTnI sont pratiquement les mêmes ($0,015 \pm 0,041$ vs $0,020 \pm 0,018$ µg/l, $p = \text{NS}$), de même que le nombre de patients ayant des valeurs supérieures à la normale (2 vs 0 %, $p = \text{NS}$).

Le [Tableau 3](#) montre l'influence d'une séance d'hémodialyse sur les taux de cTnI (mesurés selon la nouvelle méthode), de cTnT et de CK. Les concentrations de cTnI et de CK ne sont pas modifiées de façon significative en cours de dialyse et ne sont pas significativement différentes de celles du groupe témoin ($p = \text{NS}$). En revanche, les concentrations des cTnT sont significativement plus élevées chez les hémodialysés que dans le groupe témoin, aussi bien avant qu'après dialyse. Durant la dialyse on observe une discrète diminution des concentrations de cTnT (de 0,102

à $0,070$ à $0,085 \pm 0,067$ µg/l, $p = \text{NS}$), de même le nombre de patients ayant des valeurs de cTnT supérieures à la norme diminue légèrement, de 46 à 37 % ($p = \text{NS}$).

Vu le nombre important de patients ayant des concentrations de cTnT dépassant la norme, nous avons comparé dans le [Tableau 4](#), les caractéristiques cliniques et biologiques des patients en fonction de la concentration pré-dialytique de cTnT normale ou supérieure à la norme ($\geq 0,1$ µg/l). Parmi les paramètres étudiés, seuls l'âge et la concentration d'albumine sont significativement différents. Les patients ayant une concentration de cTnT supérieure à la norme sont nettement plus âgés ($70 \pm 9,3$ vs $59,7 \pm 13,5$ ans, $p < 0,01$) et ont une concentration d'albumine plus basse ($39,2 \pm 2,5$ vs $41,1 \pm 2,2$ g/l, $p < 0,01$). Ce groupe tend également à avoir des taux de protéine C-réactive plus élevés et plus d'antécédents coronariens, mais de façon non significative.

Discussion

Notre étude démontre que le dosage des troponines cardiaques I (cTnI) par un immunodosage de dernière génération (Dimension® RxL « Improved method », Dade Behring) présente une excellente spécificité chez les patients hémodialysés, alors que la spécificité de la cTnT reste beaucoup moins bonne, même en utilisant une méthode de dosage de troisième génération. Ces résultats sont importants car la valeur clinique du dosage des troponines cardiaques I ou T chez le patient traité par hémodialyse chronique est source de nombreux débats. En effet ces dernières années de nombreuses études ont rapporté des taux de troponines supérieurs à la norme chez un nombre important de patients hémodialysés sans évidence d'un syndrome coronarien aigu. Bien que la spécificité des méthodes de dosage des cTnI rapportées dans la littérature — 81 à 97 % selon les études — soit meilleure que celle des cTnT (29 à 80 %) [11], dans la plupart des cas leurs performances ne permettaient pas un diagnostic fiable du syndrome coronarien chez l'hémodialysé.

Concernant les cTnI, il faut rappeler qu'il existe de nombreuses méthodes de dosage dont la spécificité varie passablement chez les patients dialysés [4,8-11,14,15]. La méthode de dosage de dernière génération utilisée dans notre étude montre une spécificité de 98 %, similaire à celle du groupe témoin, et nettement supérieure à celle

Tableau 3 Dosage des cTnI (nouvelle méthode), cTnT et CK avant et après dialyse

| Paramètre | Norme | Avant dialyse | Après dialyse | Groupe témoin |
|-----------------------------------|------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| cTnI | | | | |
| Valeurs (µg/l) | < 0,1 µg/l | $0,015 \pm 0,041$ | $0,017 \pm 0,048$ | $0,020 \pm 0,018$ |
| Valeurs au-dessus de la norme (%) | | 2 % | 2 % | 0 % |
| cTnT | | | | |
| Valeurs (µg/l) | < 0,1 µg/l | $0,102 \pm 0,070^*$ | $0,085 \pm 0,067^*$ | $0,013 \pm 0,015$ |
| Valeurs au-dessus de la norme (%) | | 46 %* | 37 %* | 0 % |
| CK | | | | |
| Valeurs (U/l) | < 170 U/l | $64,4 \pm 54,3$ | $64,4 \pm 54,4$ | $64,3 \pm 42,3$ |
| Valeurs au-dessus de la norme (%) | | 8 % | 8 % | 3,5 % |

* $p < 0,01$ comparé au groupe témoin.

Tableau 4 Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques entre les patients ayant un taux pré-dialytique de cTnT normal ou supérieur à la norme

| Paramètres | cTnT < 0,1 µg/l n = 27 | cTnT ≥ 0,1 µg/l n = 23 | p |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
| Âge (années) | 59,7 ± 13,5 | 70,0 ± 9,3 | 0,0035 |
| Durée du traitement d'HD (mois) | 55 ± 75 | 55 ± 66 | NS |
| Sexe (hommes), n (%) | 17 (63 %) | 17 (74 %) | NS |
| Hypertension, n (%) | 24 (89 %) | 22 (96 %) | NS |
| BMI (kg/m ²) | 25,6 ± 4,5 | 25,8 ± 3,7 | NS |
| Obésité, n (%) | 5 (18 %) | 4 (17 %) | NS |
| Fumeurs, n (%) | 12 (44 %) | 11 (48 %) | NS |
| Diabète, n (%) | 9 (33 %) | 10 (43 %) | NS |
| Avec coronaropathie connue, n (%) | 10 (37 %) | 12 (52 %) | NS |
| Hémoglobine (g/l) | 121 ± 12 | 121 ± 13 | NS |
| Urée (mmol/l) | 22,2 ± 5,8 | 21,9 ± 3,8 | NS |
| Kt/V | 1,46 ± 0,27 | 1,45 ± 0,32 | NS |
| Albumine (g/l) | 41,1 ± 2,2 | 39,2 ± 2,5 | 0,0052 |
| CRP > 5 mg/l, n (%) | 15 (55,5 %) | 17 (73,9 %) | NS |
| PTH (pg/ml) | 290 ± 289 | 176 ± 179 | NS |
| Cholestérol total (mmol/l) | 4,62 ± 0,96 | 4,44 ± 1,02 | NS |
| Triglycérides (mmol/l) | 2,01 ± 1,12 | 1,64 ± 0,79 | NS |
| HDL-cholestérol (mmol/l) | 1,24 ± 0,36 | 1,21 ± 0,38 | NS |
| LDL-cholestérol (mmol/l) | 2,60 ± 0,65 | 2,50 ± 0,64 | NS |
| Total/HDL cholestérol > 5, n (%) | 5 (18 %) | 5 (22 %) | NS |

obtenue par notre « ancienne méthode » dans le même collectif de patients (78 %). Elle peut donc être recommandée pour le diagnostic du syndrome coronarien aigu chez le patient en hémodialyse au même titre que chez des patients sans insuffisance rénale, et une élévation du taux de cTnI ainsi mesurée doit conduire à une prise en charge cardiologique. Par ailleurs, notre étude confirme l'existence de différences de spécificité importantes entre différents kits de dosage des cTnI, et cet élément devrait toujours être pris en compte dans l'analyse et l'appréciation des résultats des nombreuses études publiées actuellement sur le sujet. Concernant ce point, il est intéressant de noter que la meilleure spécificité des kits de dosage de dernière génération est due au fait qu'ils utilisent des anticorps qui reconnaissent la zone la plus stable de la molécule de troponine cardiaque I (c'est-à-dire la zone stable centrale qui se trouve entre les parties N et C terminales). En fin de compte, la spécificité de chaque kit de dosage dépend donc étroitement de la stabilité et de la spécificité de la zone reconnue [16].

Si différents fabricants proposent un kit de dosage des cTnI, pour les cTnT, un seul (Roche Diagnostics) a développé trois générations successives du dosage. En 1994, Haffner et al. sont les premiers à décrire une élévation des cTnT chez de nombreux patients présentant une insuffisance rénale chronique mais sans syndrome coronarien aigu [17]. En 1995, Li et al. confirment ces données [18]. Par la suite, on découvre que le dosage des cTnT de première génération présentait une réaction croisée avec les troponines du muscle squelettique [19]. Ricchiuti et al. démontrent alors que la seconde génération de dosage des cTnT ne présente plus cette réaction croisée et que sa spécificité s'en trouve ainsi améliorée [20,21]. Finalement, une troisième génération du dosage des cTnT est développée dans le but d'en

améliorer encore plus la spécificité. Dans notre étude, nous avons utilisé cette méthode de dosage de troisième génération et trouvé une spécificité de 54 % pour un collectif de patients hémodialysés non sélectionnés. Ce résultat est comparable à ceux rapportés dans la littérature pour des collectifs semblables [13,22,23]. Compte tenu de ces résultats, il est clair que l'interprétation d'une élévation des cTnT au-dessus de la normale chez un patient dialysé présentant des douleurs thoraciques, reste délicate.

Plusieurs travaux ont suggéré qu'une augmentation des cTnT, même en l'absence d'une symptomatologie cardiaque, serait un marqueur de mauvais pronostic chez les patients dialysés, et serait associée à une mortalité globale augmentée [5,13,15,22-27]. L'origine de cette augmentation des cTnT chez de nombreux patients hémodialysés asymptomatiques ainsi que la discordance, chez un même patient, entre les taux de cTnI et de cTnT sont des points qui restent peu clairs dans la littérature. Pour expliquer l'élévation du taux sanguin des cTnT de nombreuses hypothèses ont été évoquées. L'hypothèse d'une réaction croisée avec une substance dialysée a été écartée par Frankel et al. en raison de l'absence de différence significative entre les taux de troponine T avant et après dialyse [28], ce que nous avons confirmé dans notre étude. D'autres auteurs ont évoqué la possibilité d'une réexpression des troponines cardiaques T fœtales dans le muscle strié en raison de la « toxicité » du syndrome urémique et/ou de l'inflammation associée. Ce mécanisme pourrait expliquer le fait que les taux de cTnI, qui ne sont exprimés à aucun moment de la vie embryonnaire dans le tissu musculaire squelettique, restent normaux [18,26]. Pour d'autres auteurs, des microlésions du muscle cardiaque (« minimal myocardial injury ») seraient à l'origine de l'augmentation des cTnT [2,3,8,9,15]. Ces microlésions pourraient être

induites par différents mécanismes comme la survenue de petits infarctus du myocarde infracliniques, la distension du muscle cardiaque par surcharge hydrosodée, l'hypertrophie ventriculaire gauche, ou encore la « toxicité » du syndrome urémique [8]. Toutefois, il nous paraît surprenant que ces microlésions myocardiques s'accompagnent d'une augmentation des cTnT, et non des cTnI. Cette discordance pourrait être expliquée, selon certains auteurs, par une demi-vie sérique plus courte des cTnI comparée à celle des cTnT [27,29]. Collinson et al. ont évoqué une altération de la clairance des cTnT dans l'insuffisance rénale chronique, mais n'ont pas retrouvé de corrélation significative entre les taux de cTnT et la sévérité de l'insuffisance rénale [10]. Deux études ont mesuré les taux de cTnT avant et après transplantation rénale et les deux ont montré une normalisation rapide des taux de cTnT après transplantation chez la majorité des patients qui avaient des valeurs supérieures à la normale avant [30,31]. Pour expliquer cette normalisation rapide des cTnT, on peut évoquer soit une diminution de la « toxicité » du syndrome urémique après transplantation, soit une amélioration de la clairance rénale. Concernant ce dernier point, il est intéressant de noter pour terminer qu'une étude récente suggère que l'augmentation des cTnT pourrait être liée à une accumulation de certains fragments de cTnT dont la clairance serait diminuée en cas d'insuffisance rénale avancée [32].

En résumé, la spécificité de la méthode de dosage des cTnI de dernière génération étudiée dans notre collectif de patients hémodialysés (Dimension® RxL « Improved method ») est de 98 %, contre 78 % pour l'ancienne méthode, et très proche de celle du groupe témoin. De ce fait cette méthode peut être recommandée pour le diagnostic du syndrome coronarien aigu chez les patients en hémodialyse chronique. En revanche, même avec une méthode de dosage de dernière génération, nous avons retrouvé une concentration de cTnT supérieure à la norme chez 46 % des patients de notre collectif. Cette mauvaise spécificité rend l'utilisation de ce test plus délicate pour le diagnostic du syndrome coronarien aigu chez les patients hémodialysés. Quant à l'élévation des taux de cTnT chez certains dialysés asymptomatiques, d'autres études restent nécessaires pour mieux en préciser l'étiologie et la signification clinique.

Références

- [1] Löwbeer C, Ottosson-Seeberger A, Gustafsson SA, Norman R, Hulting J, Gutierrez A. Increased cardiac troponin T and endothelin 1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1948-55.
- [2] Möckel M, Schindler R, Knorr L, Müller C, Heller Jr. G, Störk TV, et al. Prognostic value of cardiac troponin T and I elevations in renal disease patients without acute coronary syndromes: a 9-month outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1489-95.
- [3] Antman M, Tanasijevic M, Thompson B, Schactman M, McBae C, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
- [4] Wayand D, Baum H, Schätzle G, Schärf G, Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clin Chem* 2000;46-9:1345-50.
- [5] Stolear JC, Georges B, Shita A, Verbeelen D. The predictive value of cardiac troponin T measurements in subjects on regular hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1961-7.
- [6] Roppolo LP, Fitzgerald R, Dillow J, Ziegler T, Rice M, Maisel A. A comparison of troponin T and I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at a Veteran's hospital: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:448-54.
- [7] Musso P, Cox I, Vidano E, Zambon D, Panteghini M. Cardiac troponin elevations in chronic renal failure: prevalence and clinical significance. *Clin Biochem* 1999;32:125-30.
- [8] Willging S, Keller F, Steinbach G. Specificity of cardiac troponin I and T in renal disease. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:87-92.
- [9] Tun A, Khan IA, Win MT, Hussain A, Hla TA, Wattanasuwwan N, et al. Specificity of cardiac troponin I and creatine kinase-MB isoenzyme in asymptomatic long-term hemodialysis patients and effect of hemodialysis on these cardiac markers. *Cardiology* 1998;90:280-5.
- [10] Collinson PO, Hadcock L, Foo Y, Rosalki SB, Stubbs PJ, Morgan SH, et al. Cardiac troponins in patients with renal dysfunction. *Ann Clin Biochem* 1998;35:380-6.
- [11] Watnick S, Perazella MA. Cardiac troponins: utility in renal insufficiency and end-stage renal disease. *Seminars in Dialysis* 2002;15:6-70.
- [12] Ooi SD, Veinot JP, Wells GA, House AA. Increased mortality in hemodialysed patient with elevated serum troponin T: a one-year outcome study. *Clin Biochem* 1999;32:647-52.
- [13] Apple FS, Murakami MAM, Peace LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in the end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941-5.
- [14] Martin GS, Becker BN, Schulmann G. Cardiac troponin I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1709-12.
- [15] Apple FS, Scharkey SW, Hoeft P, Skeate R, Voss E, Dahlmeier BA, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-year outcomes analysis. *Am J Kidney Dis* 1997;29:399-403.
- [16] Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001;38:423-49.
- [17] Hafner W, Thome-Kromer B, Schaube J, Kupferwasser I, Ehrenthal W, Cummins P, et al. Cardiac troponins in serum in chronic renal failure. *Clin Chem* 1994;40:1790-1.
- [18] Li D, Keffer J, Corry K, Vazquez M, Jialal I. Nonspecific elevation of troponin T levels in patients with chronic renal failure. *Clin Biochem* 1995;28:474-7.
- [19] McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997;43:476-84.
- [20] Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PAW, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal disease skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998;44:1919-24.
- [21] Fredericks S, Murray JF, Bewick M, Chang R, Collinson PO, Carter ND, et al. Cardiac troponin T and creatine kinase MB are not increased in exterior oblique muscle of patients with renal failure. *Clin Chem* 2001;47:1023-30.
- [22] Porter GA, Norton T, Bennett WM. Long-term follow-up of the utility of troponin T to assess cardiac risk in stable chronic hemodialysis patients. *Clin Lab* 2000;46:469-76.
- [23] Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, Tuppin P, Le Corvoisier C, Calonge VM, et al. Factors associated with increased levels of cardiac troponins T and I in chronic haemodialysis patients: chronic haemodialysis and new cardiac markers evaluation (CHANCE) study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1452-8.

- [24] Wood GN, Keevil B, Gupta J, Foley R, Bultana A, McDowell G, et al. Serum troponin T measurement in patients with chronic renal impairment predicts survival and vascular disease: a 2-year prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1610-5.
- [25] Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, Tuppin P, Calonge VM, Moatti N, et al. Prognostic value of cardiac markers in ESRD: chronic hemodialysis and new markers evaluation (CHANCE) study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:513-23.
- [26] Khan IA, Mehta NJ, Tun A, Singh N, Singh HK, Vasavada BC, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I in ambulatory patients with chronic renal failure undergoing long-term hemodialysis. *J Am Col Cardiol* 2001;38:991-8.
- [27] Deegan PB, Lafferty ME, Blumsohn A, Henderson IS, McGregor E. Prognostic value of troponin T in hemodialysis patients is independent of comorbidity. *Kidney Int* 2001;60:2399-405.
- [28] Frankel WL, Herold DA, Ziegler TW, Fitzgerald RL. Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Pathol* 1996;106:118-23.
- [29] Ellis K, Dreisbach AW, Lertora J. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *South Med J* 2001;94(10):993-6.
- [30] Wu A, Feng YJ, Roper L, Herbert K, Schweizer R. Cardiac troponins T and I before and after renal transplantation. *Clin Chem* 1997;43:411-2.
- [31] Fredericks S, Chang R, Gregson H, Bewick M, Collinson PO, Gaze D, et al. Circulating cardiac troponin T in patients before and after renal transplantation. *Clin Chim Acta* 2001;310:199-203.
- [32] Diris JHC, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, van Diejen-Visser MP. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation* 2004;109:23-5.