

Les apports des dosages de Troponine I de haute sensibilité : premiers bilans

**44^{ème} Colloque National
des Biologistes des Hôpitaux
Nantes, 23 au 25 septembre 2015**



Guillaume Lefevre

Praticien Hospitalier

Assistance Publique des Hôpitaux de Paris - Hôpital Tenon

Laboratoire de Biochimie et d'Hormonologie

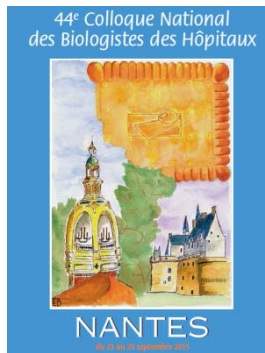
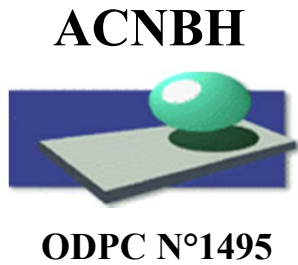
Delphine Collin-Chavagnac

Praticien Hospitalier

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier Sud

Laboratoire de Biologie Médicale Multi-Sites HCL

Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire

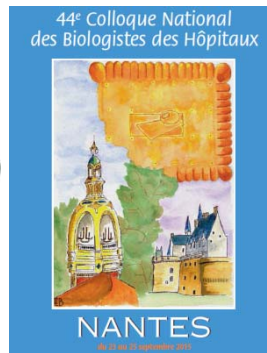
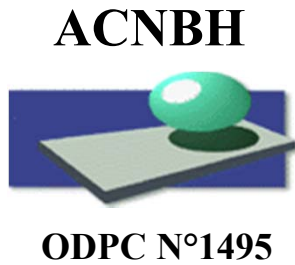


44^e Colloque National des Biologistes des Hôpitaux Nantes, 23-25 septembre 2015



DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION REALISEES POUR L'ACNBH

Dr Delphine Collin-Chavagnac, exerçant au CHU Lyon Sud (HCL) déclare sur l'honneur avoir des intérêts avec les entreprises du diagnostic en relation avec le DMDIV : consultant auprès de la société Abbott pour les marqueurs cardiaques.



44^e Colloque National des Biologistes des Hôpitaux Nantes, 23-25 septembre 2015

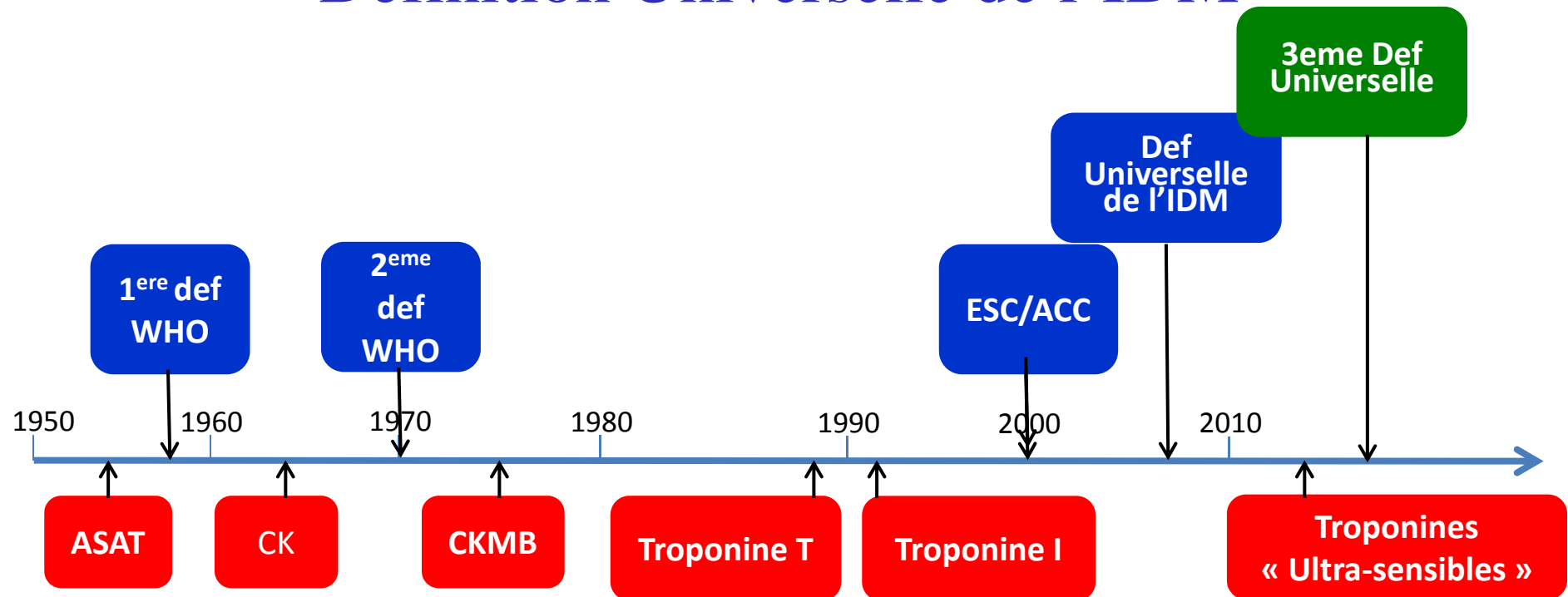


DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION REALISEES POUR L'ACNBH

Dr Guillaume Lefèvre, exerçant au CHU Tenon GHUEP Paris déclare sur l'honneur avoir des intérêts avec les entreprises du diagnostic en relation avec le DMDIV : consultant auprès de la société Abbott pour les marqueurs cardiaques.

Evolution des marqueurs de nécrose myocardique

Définition Universelle de l'IDM



Définition WHO : Symptômes + ECG + Enzymes: 2 critères /3

Définition universelle de l'IDM 2007:

« Mort cellulaire secondaire à une ischémie prolongée »

- Symptômes évocateurs de SCA
- Détection d'une variation (hausse puis baisse) de **Troponine** avec au moins une valeur > 99^{ème} percentile
- CV 10% au 99^{ème} percentile

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

Circulation. 2012;126:2020-2035



Third Universal Definition of Myocardial Infarction

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White

DOCUMENT REVIEWERS

Joao Morais (CPG Review Co-ordinator) (Portugal), Carlos Aguiar (Portugal),
Wael Almahmeed (United Arab Emirates), David O. Amar (Iceland), Fabio Barili (Italy), Kenneth D. Bloch (USA).

Third universal definition of myocardial infarction

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction



2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)






Détection d'une augmentation et/ou une diminution de la cTn avec **au moins une valeur au delà du 99^{ème} percentile** associée à :

- Symptômes d'ischémie cardiaque
- Modifications ECG caractéristiques d'une ischémie récente (modification ST ou BBG)
- Apparition d'une onde Q
- Perte de myocarde viable objectivée à l'imagerie
- Identification d'un thrombus intra-c coronaire lors de l'angioplastie

Expert Consensus Document

Universal Definition of Myocardial Infarction

Kristian Thygesen; Joseph S. Alpert; Harvey D. White;
on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force
for the Redefinition of Myocardial Infarction

Classification	Définition	Illustration
Type 1	IDM spontané secondaire à l'érosion d'une plaque et/ou sa rupture, une fissuration ou une dissection.	
Type 2	IDM secondaire à une augmentation de la demande en oxygène ou à une diminution de l'offre (spasme, embolie coronaire, anémie, arythmie, hyper- ou hypotension).	
Type 3	Mort subite inattendue (arrêt cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique ± ST ou bloc de branche gauche de novo ou thrombus à l'angiographie et/ou à l'autopsie) mais sans documentation de la présence ou d'une augmentation des marqueurs de nécrose.	
Type 4a	IDM associé à une angioplastie.	
Type 4b	IDM associé avec une thrombose de stent documentée par angioplastie ou à l'autopsie.	
Type 5	IDM associé à un pontage coronaire.	

**Concentration élevée de troponine
> 99e percentile d'une population normale**

**Lésions
myocardiques
hors infarctus**

**Causes NON ischémiques
Situations fréquentes**

- . Contusion, ablations, pacing, chocs
- . Myocardites
- . Chimiothérapies

Causes indéterminées ou mixtes

- Situations fréquentes ou classiques
- . Insuffisance cardiaque aiguë
 - . AVC, hémorragies cérébrales
 - . Takotsubo
 - . Embolie pulmonaire
 - . Sepsis et affections sévères
 - . Cardiopathies infiltratives, amylose
 - . Exercice extrême

**Infarctus
du myocarde**

Type 1
par complication directe
d'une plaque d'athérome

Type 2
par mismatch
avec ou sans
coronaropathie

**Déséquilibre apports/besoins en
O2**

- . Tachy/bradycardie
- . Hypertrophie myocardique
- . Choc hypovolémique, septique, cardiogénique
- . Insuffisance respiratoire sévère ou aiguë
- . Anémie sévère
- . Hypertension avec ou sans HVG

**Type 4a 4b 5
Postprocéduraux**

- . Postangioplastie
seuil : 5 x 99^{ème} perc.
- . Postpontages
seuil : 10 x 99^{ème} perc

**Troponine élevée
de manière
chronique**

Situations fréquentes ...

- . Diabète
- . insuffisance rénale
- . Insuffisance cardiaque
- . Cardiopathie



- ❖ Mise en place d'un nouveau dosage ultrasensible de troponine
- ❖ Performances analytiques Troponine I_{HS} Abbott
- ❖ Seuils spécifiques en fonction du sexe, de l'âge
- ❖ Interprétation des variations de troponine I_{HS} Abbott
- ❖ Raccourcissement des délais de prise en charge des patients
- ❖ Corrélations avec autres Troponines hypersensibles
- ❖ Algorithme décisionnel

Elaboration d'un dosage Hs

Accroissement de la sensibilité =

- Dosage de concentrations plus faibles de Troponine
- Variation du signal analytique plus grande pour des variations de concentrations identiques

⇒ Optimisation du signal analytique

- ↑ prise d'essai* ‡ ▼
- ↓ interférences analytiques (HAMA): utilisation d'Ac chimériques (F_{ab} murin et F_c humain)* ▼
- Modification des microparticules: ↑ Densité d'Ac* ‡

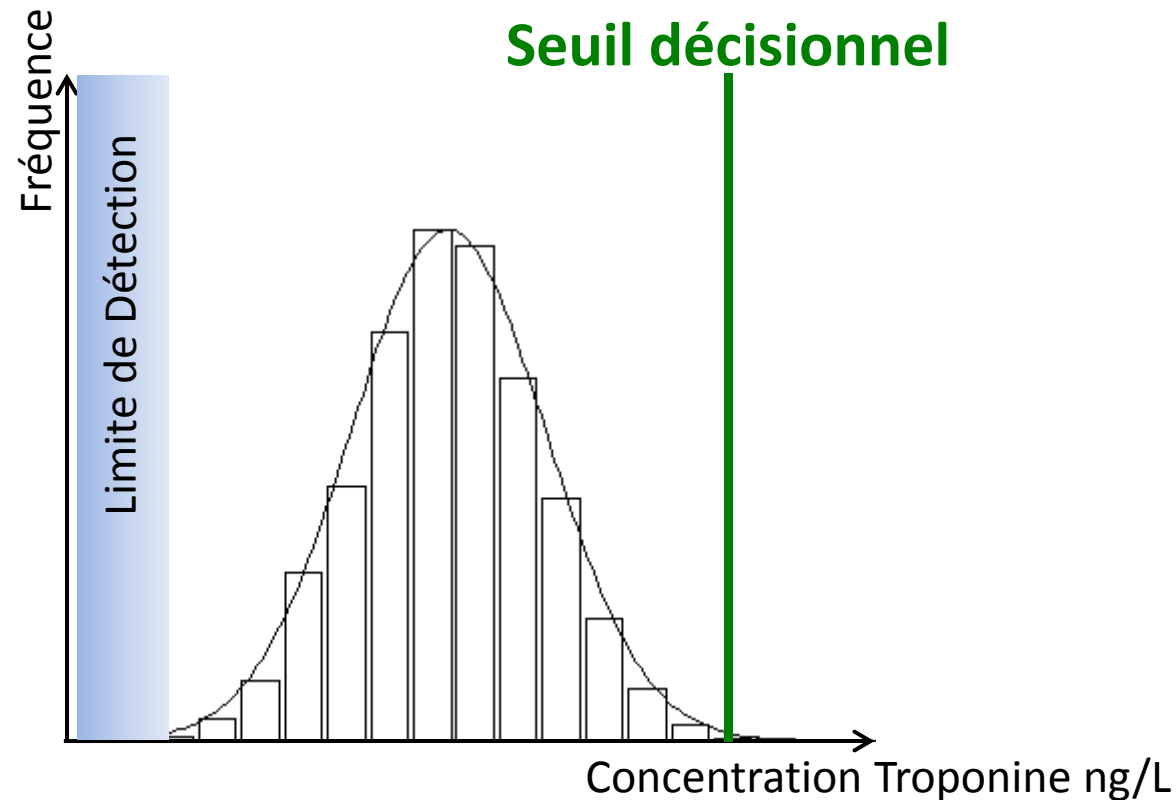
Modifications mises en œuvre :

* avec le dosage de TnT Hs ROCHE

‡ avec le dosage de TnI Vista SIEMENS

▼ avec le dosage de TnI ABBOTT

Dosages Hyper-sensibles de Troponine



- ① atteindre une **meilleure précision** ($CV < 10\%$) au 99^{ème} percentile d'une population de référence
- ② fournir une valeur de **Tn quantifiable** chez tous les **sujets sains**
- ③ améliorer la **sensibilité diagnostique et pronostique** du marqueur

Performances Analytiques Troponine Abbott HS

ARCHITECT
SYSTEM

STAT Troponin-I
(STAT Troponine-I)

fr

STAT Troponin-I
IVD REF 2K41
84-6472/R1
B2K4B2

Faire attention aux modifications
Révision de juillet 2008

Evolution
trousse
réactif

ARCHITECT
SYSTEM

Immuno-analyse



i 2000SR

fr

STAT High Sensitive Troponin-I

REF 3P25
B3P252
G3-3959/R02

STAT High Sensitive Troponin-I

Comparaison dosages Troponine I Abbott

en vert Ac de capture

en jaune Ac de révélation

Méthode Conventiennelle (3Ac) 24----- TnIc --- Ms -----4041- TnIc - Ms--- 49

87-- Archi -Ms— 91

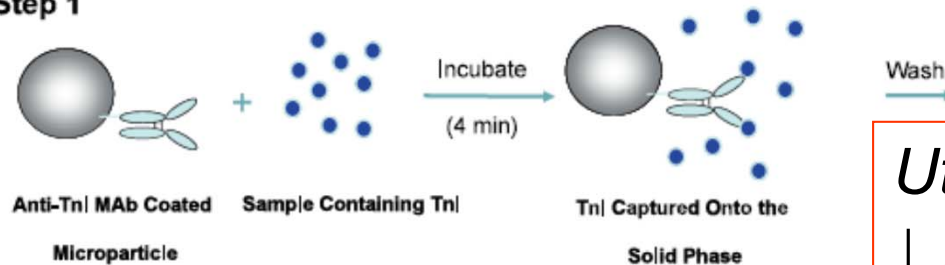
H2N-MADGSSDAAR10EPRPAPAPIR20RRSSNYRAYA30TEPHA~~KKKSK~~40ISASRKLQLK50T//E60L//G70EKGRALSTRC80QPLELAGLGF90AELQDLCRQL100

Méthode HS (2Ac)

24----- TnIc --- Ms -----4041- TnIc - Ms--- 49

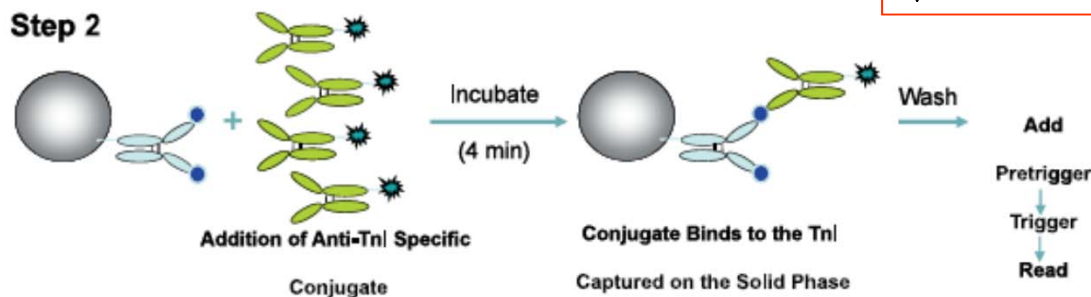
Reconnaissance partie centrale TnI

Step 1



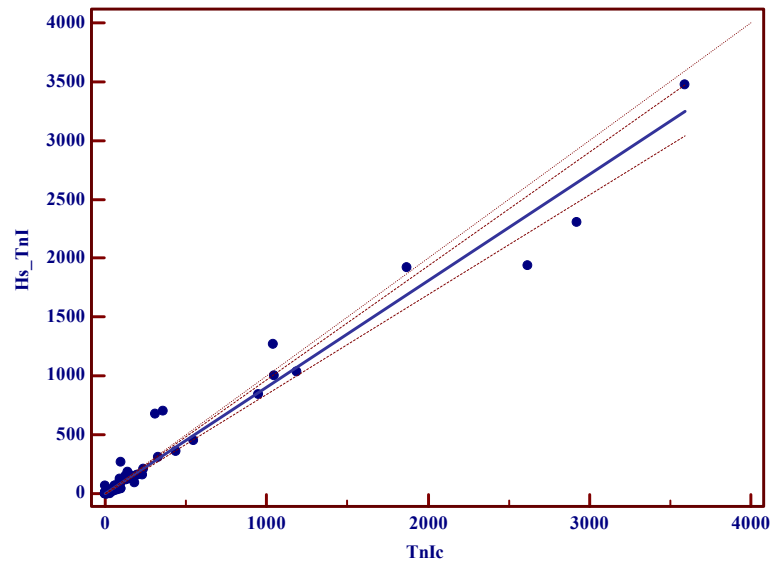
*Utilisation d'Ac chimériques
↓ interférences immunologiques*

Step 2



Temps total 14 mn

Comparaison analytique Tenon TnIc TnI hs (n=94)



Equation (Passing-Bablok)

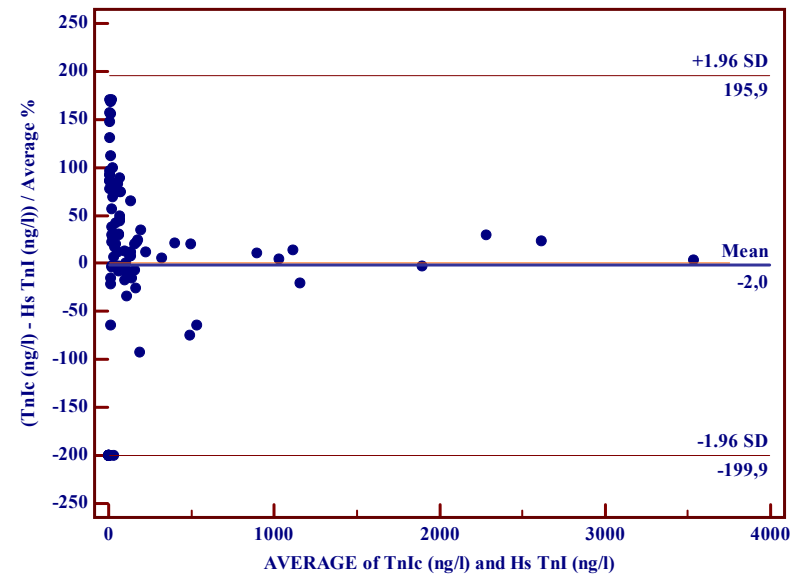
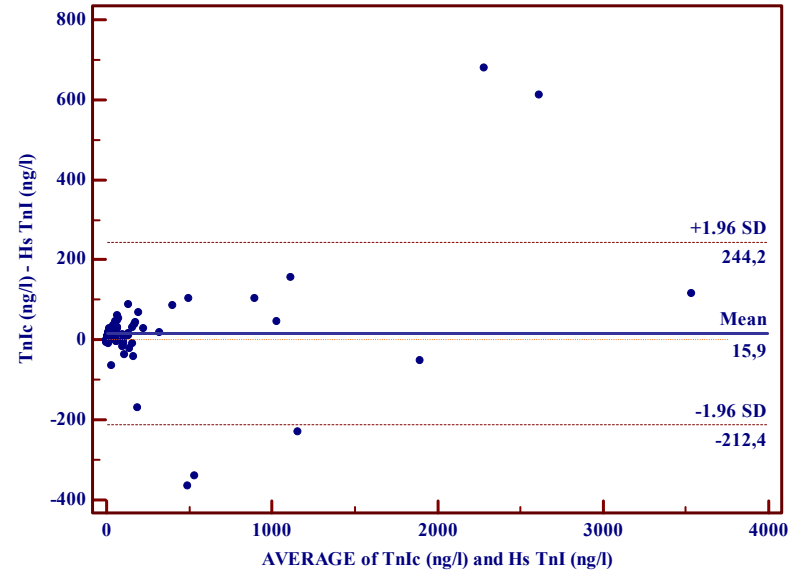
$$y = -2,7670 + 0,9047 x$$

Intercept A -2,77

95% CI - 5,67 to 1,10

Slope B 0,905

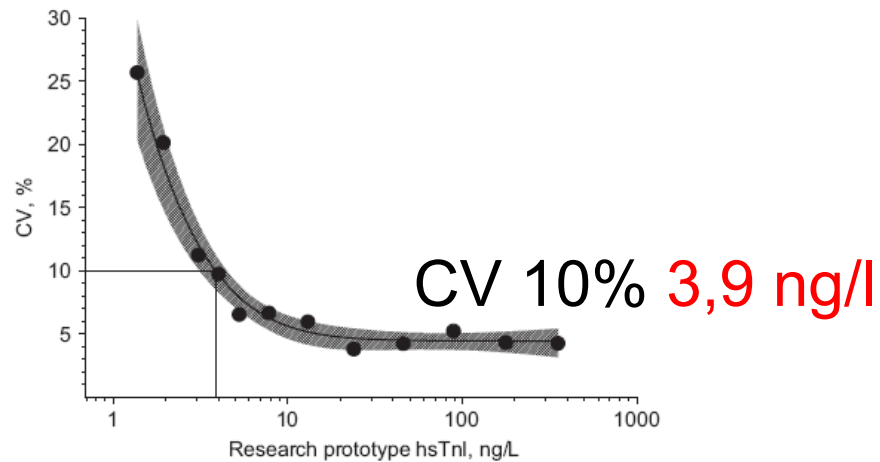
95% CI 0,848 to 0,967



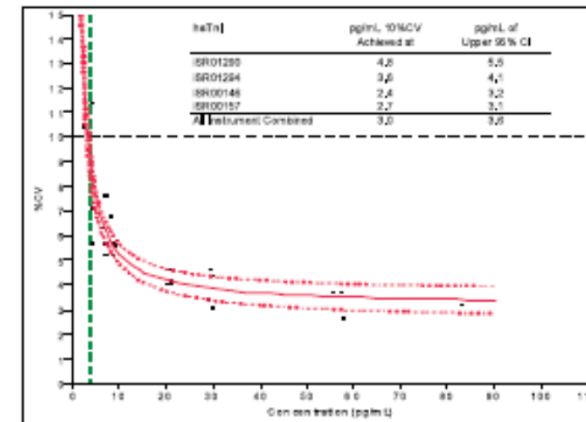
Dosage Architect Troponine I Hs

Profil de précision : au moins 20 dosages plasma / 2 lots ≠ / 2 cal ≠

Koerbin et al. CCLM 2013



Matias et al. AACC 2010



The hsTnI assay has a functional sensitivity of ≤ 5.5 pg/mL at a total CV of 10%.

CV 10% varie entre 3,9 et 5,5 ng/l

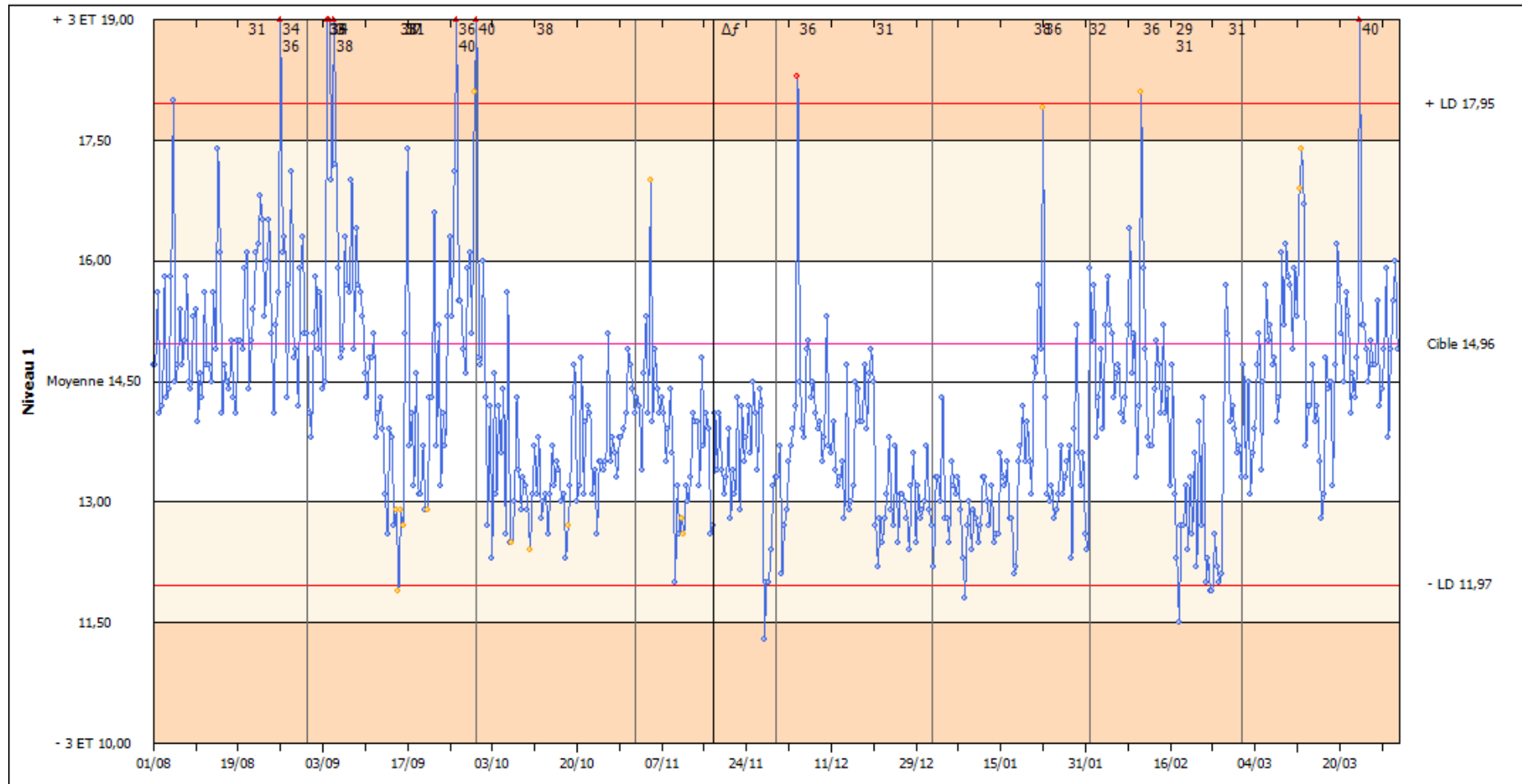
Types d'échantillons:

- Plasma: Héparinate de lithium avec ou sans séparateur , EDTA K₂ et EDTA K₃
- Sérum avec ou sans séparateur et sérum avec activateurs de coagulation

Performances analytiques TnI_{HS} Abbott

CIQ BIORAD niveau 1

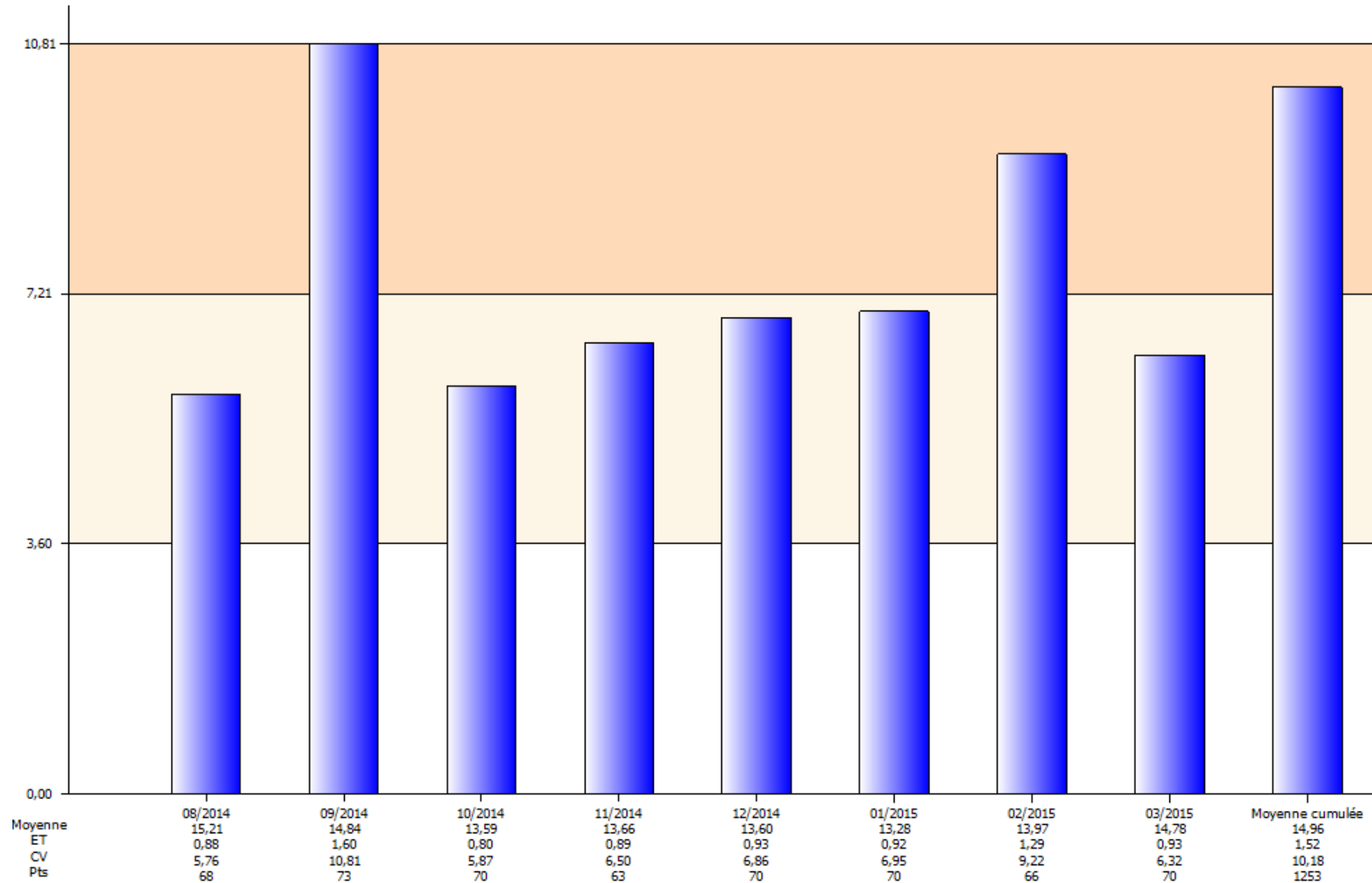
Levey-Jenning du 1^{er} Aout 2014 au 31 mars 2015



Performances analytiques TnI_{HS} Abbott

CIQ BIORAD niveau 1

Histogramme moyennes CV ET du 1^{er} Aout 2014 au 31 mars 2015



Performances analytiques



Evaluation Externe de la qualité

752 participants

Sérums de contrôle d'origine humaine, sous forme lyophilisée

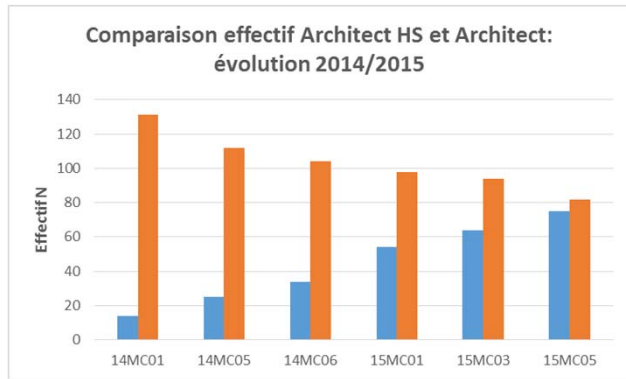
Nature de l'Antigène : troponine I recombinante / matrice humaine
4 enquêtes /an (6 échantillons)

15MC04 / Troponine I (µg/L)		Limites acceptables à ± 20,0 % (ProBioQual taux moyen) Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)					
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	I		702	0,492	68,6		
ABBOTT Architect i1000/2000 (Non Ultrasensible)	RJ		82	0,416	6,4	-15,4	0,333-0,499
ABBOTT Architect i1000/2000 Ultrasensible	RJ		76	0,391	7,5	-20,5	0,313-0,469
ALERE Triage	ZI TRI		39	0,155	17,6	-68,5	0,124-0,186
BECKMAN Access et DXC	QE ULA, DCP, DCQ		9	0,527	11,3	7,1	0,422-0,632
BECKMAN DXi	QE UCD		1	0,520	/		
BECKMAN Access et DXC Ultrasensible	QE ULA, DCP, DCQ US		47	0,558	5,2	13,4	0,446-0,670
BECKMAN DXi Ultrasensible	QE UCD US		58	0,514	7,6	4,5	0,411-0,617
BIOMERIEUX Vidas & mini Vidas	DB		117	0,125	8,3	-74,6	0,100-0,150
ORTHO DIAGNOSTICS Vitros ECi	P5		30	0,203	8,1	-58,7	0,162-0,244
RADIOMETER AQT Flex 90	KR		17	0,078	6,0	-84,1	0,062-0,094
ROCHE - Elecsys/ Cobas e/Modular e	RD		18	0,828	8,6	68,3	0,662-0,994
SIEMENS Dimension HM	NA		8	0,369	11,7	-25,0	0,295-0,443
SIEMENS Advia Centaur	SI		71	0,998	11,1	102,8	0,798-1,198
SIEMENS Vista	SQ DFJ		65	0,843	5,1	71,3	0,674-1,012
SIEMENS Dimension EXL	SQ DFK		31	0,922	7,6	87,4	0,738-1,106
SIEMENS Stratus CS	E2		1	0,390	/		
TOSOH AIA	DL		31	0,552	6,2	12,2	0,442-0,662

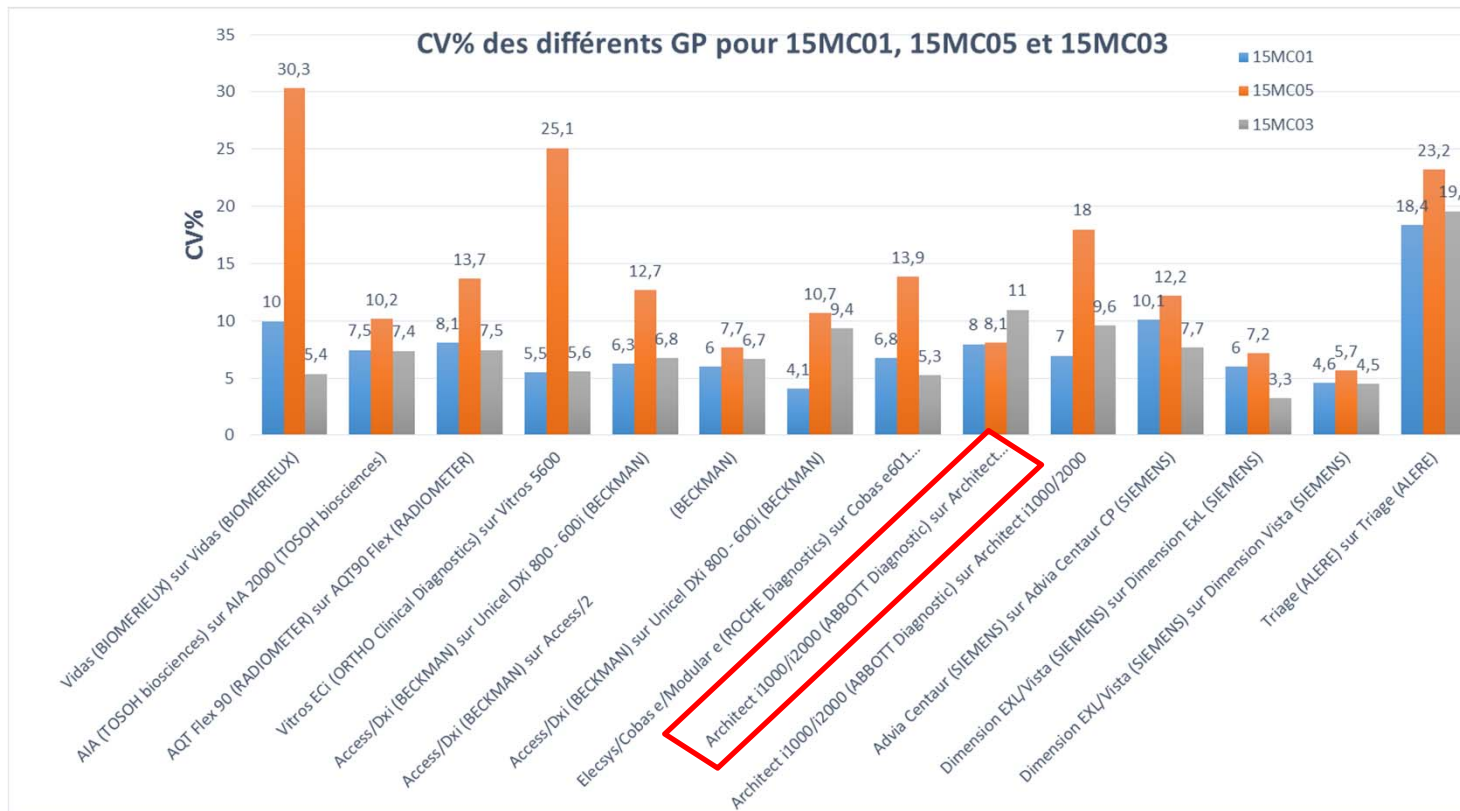
Laboratoire : Votre résultat : 0,39 µg/L

< 0,100 0,400 0,700 1,000 1,300 =>

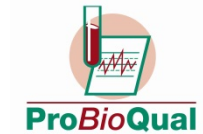
Performances analytiques



	15MC01	15MC01	15MC01	15MC05	15MC05	15MC05	15MC03	15MC03	15MC03
	Effectif pairs	Cible pairs	CV pairs %	Effectif pairs	Cible pairs	CV pairs %	Effectif pairs	Cible pairs	CV pairs %
Vidas (BIOMERIEUX)	122	0,125	10	115	0,036	30,3	118	0,879	5,4
AIA (TOSOH biosciences)	31	0,573	7,5	31	0,106	10,2	32	5,757	7,4
AQT Flex 90 (RADIOMETER)	16	0,078	8,1	17	0,019	13,7	18	1,05	7,5
Vitros ECI (ORTHO Clinical Diagnostics)	32	0,201	5,5	8	0,076	25,1	32	2,949	5,6
Access/Dxi (BECKMAN) sur Unicel DXi 800	46	0,52	6,3	30	0,062	12,7	59	4,539	6,8
Access/Dxi (BECKMAN) sur Access/2	39	0,567	6	45	0,112	7,7	47	5,019	6,7
Access/Dxi (BECKMAN) sur Unicel DXi 800	17	0,508	4,1	58	0,107	10,7	7	4,907	9,4
Elecsys/Cobas e/Modular e (ROCHE Diagnost)	20	0,876	6,8	18	0,267	13,9	18	7,963	5,3
Architect i1000/i2000 (ABBOTT Diagnostic)	54	0,387	8	75	0,042	8,1	64	2,878	11
Architect i1000/i2000 (ABBOTT Diagnostic)	98	0,421	7	82	0,066	18	94	1,862	9,6
Advia Centaur (SIEMENS)	74	1,001	10,1	71	0,245	12,2	75	14,061	7,7
Dimension EXL/Vista (SIEMENS)	26	0,919	6	30	0,231	7,2	65	10,369	3,3
Vista (SIEMENS)	58	0,872	4,6	65	0,211	5,7	31	10,72	4,5
Triage (ALERE)	39	0,149	18,4	30	0,038	23,2	39	2,376	19,6



Performances analytiques



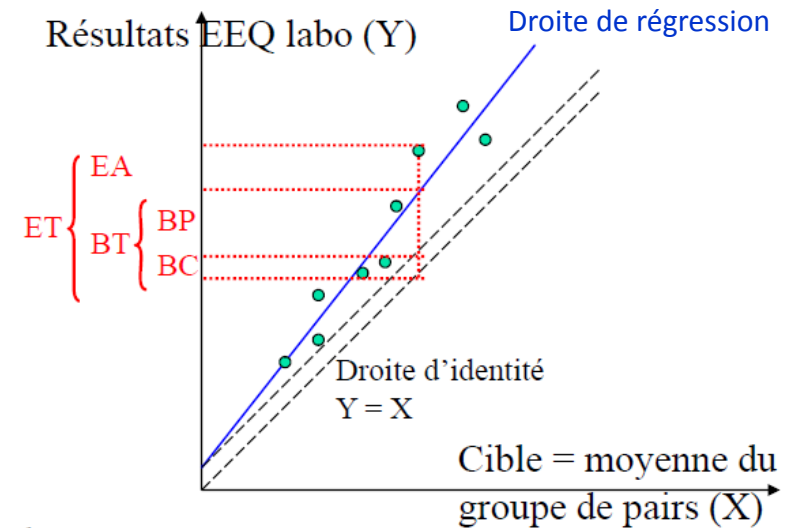
Evaluation de l'Incertitude de mesure (IM)

Méthode utilisant uniquement l'EEQ =

IM « à long terme »

Principe : Régression linéaire entre résultats EEQ et valeurs cibles

(moyennes du groupe de pairs)



- ET erreur totale
- EA erreur aléatoire
- BT erreur systématique (biais) totale
- BP erreur systématique (biais) proportionnelle
- BC erreur systématique (biais) constante

Analyte

Votre labo

Incertitude

Distribution de l'incertitude élargie pour la période 2014 - 2015

Analyte	N°	Nb	Incertitude		Tous Pairs		Effectif : 486 Pairs : 105
			Nb	Incertitude			
Troponine I	↓ 99	10	25,1 %	1er quartile	13,1%	18,2	
				Médiane	19,6%	24,9	
				3e quartile	28,2%	31,0	
				ET Ricos souhaitable	27,9%		

Histogramme de répartition des IM de tous les labos participants à l'EEQ

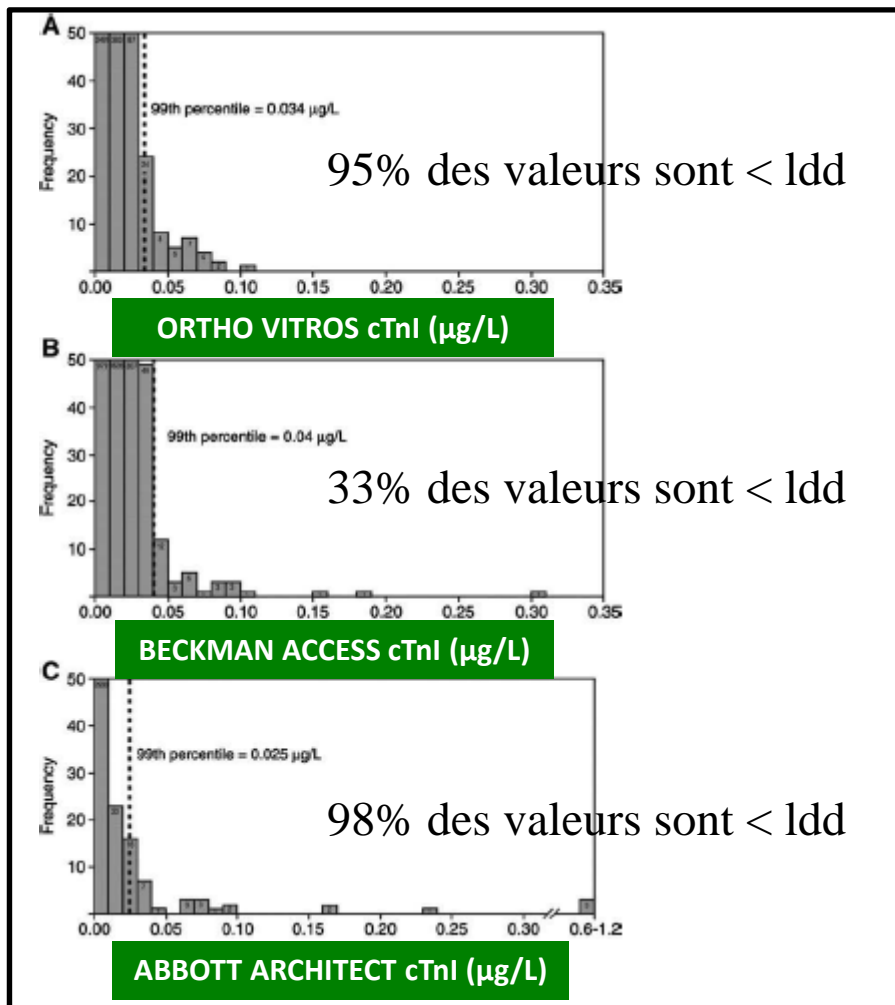
Histogramme de répartition des IM des labos du groupe de pairs



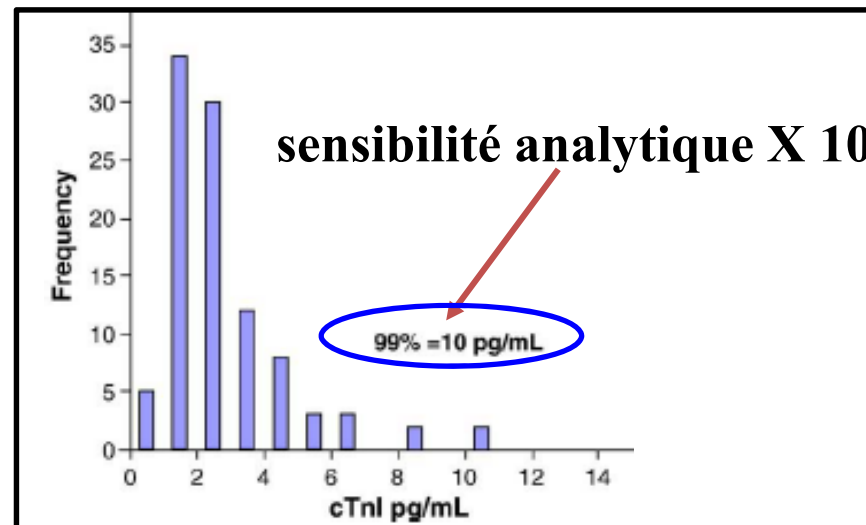
- ❖ Mise en place d'un nouveau dosage ultrasensible de troponine
- ❖ Performances analytiques Troponine I_{HS} Abbott
- ❖ **Seuils spécifiques : du sexe, de l'âge, des comorbidités**
- ❖ Interprétation des variations de troponine I_{HS} Abbott
- ❖ Raccourcissement des délais de prise en charge des patients
- ❖ Corrélations avec autres Troponines hypersensibles
- ❖ Algorithme décisionnel

Distribution normale de Tn chez sujet sain

Distribution des valeurs de référence des dosages de Tn



Distribution des valeurs de référence d'un dosage *Hs* (Singulex Inc)



$\mu\text{g/L} \implies \text{ng/L}$ (facteur 1000!)

Techniques conventionnelles:
valeurs non quantifiables (< ldd)

Distribution TnI_{HS} ARCHITECT chez des individus sains par genre

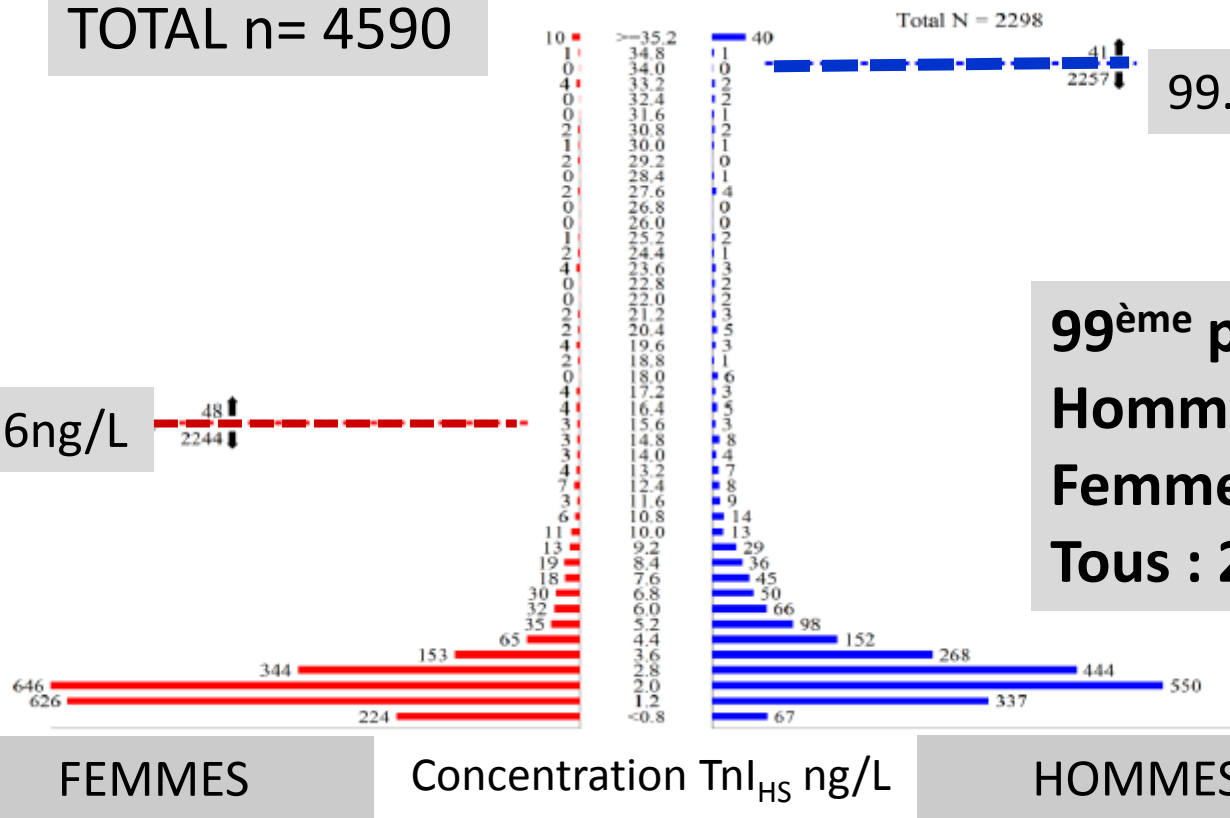


TOTAL n= 4590

99.perc= 34,2ng/L

99.perc= 15,6ng/L

99^{ème} percentile:
Hommes : 34 ng/L
Femmes : 16 ng/L
Tous : 26ng/L



Shah ASV *et al.* BMJ. 2015;350:7873

Distribution de la troponine et du seuil du 99eme percentile chez 4590 volontaires sains

Influence de l'âge

- *Eggers Clin Chem 2013*


814 patients sujets âgés 49% ♂ **TnIc Architect hs**

Dosage à 70 ans puis 5 ans plus tard

Classement en indemne ou non de maladies cardiovasculaire (MCV)

99^{ème} percentile en ng/l (95% IC)


-
- patients ≤ 70 ans
498 patients sans MCV

38 (22 à 47)  ~ x 2


- 316 patients avec MCV

75 (43 à 313) 

- patients ≤ 75 ans
382 patients sans MCV

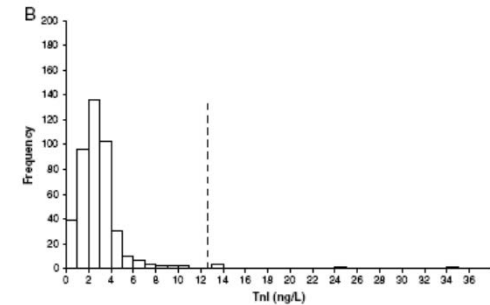
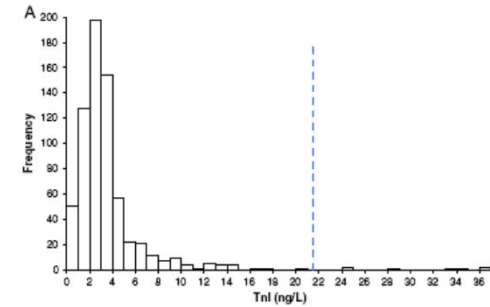
51 (34 à 68)  ~ x 2

- 432 patients avec MCV
-

106 (64 à 174) 

Influence de l'âge

- Koerbin Clin Bioch 2013
1027 patients sujets âgés 42% ♂ Sérum *TnIc Architect hs*



Critères sélection

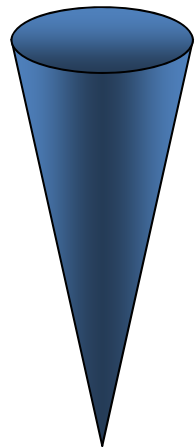
99^{ème} percentile TnIhs Architect (ng/l)

1027

< 55 ans

< 75 ans

< 95 ans



Population entière

12.8

20.4

32.2

Élimine

DFG anormal

10.6

16.4

26.5

+ NT-proBNP anormal

10.8

13.9

17.4

+ ATCD CV anormal

10.8

14.8

21.5

+ Echographie anormale

10.3

13.6

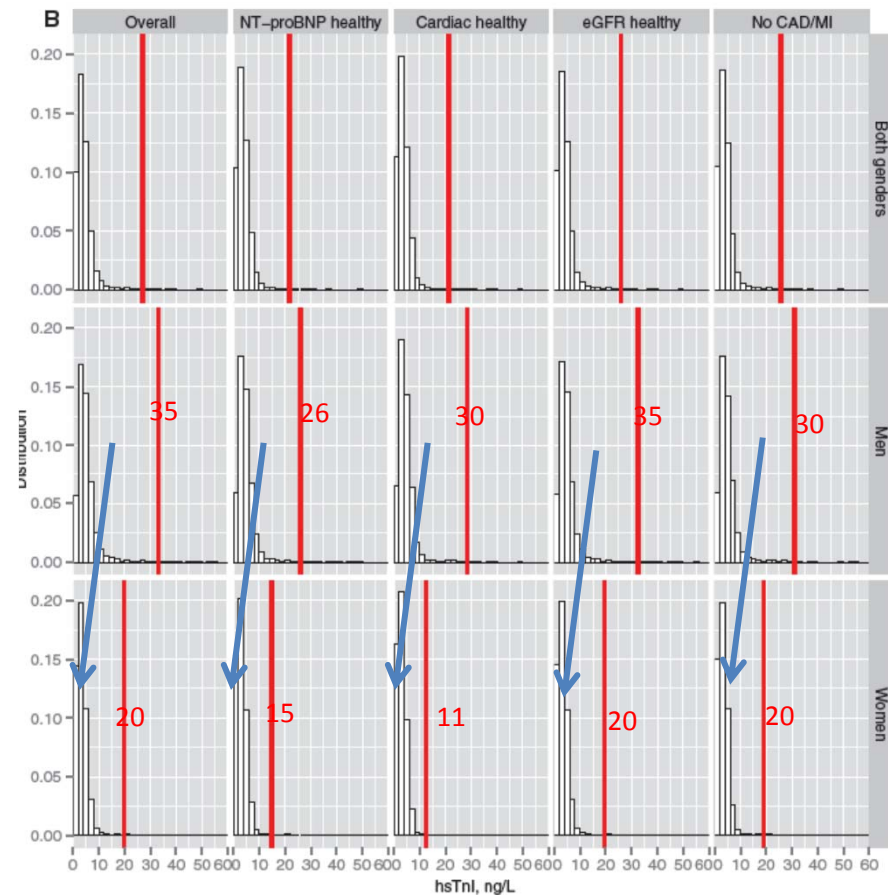
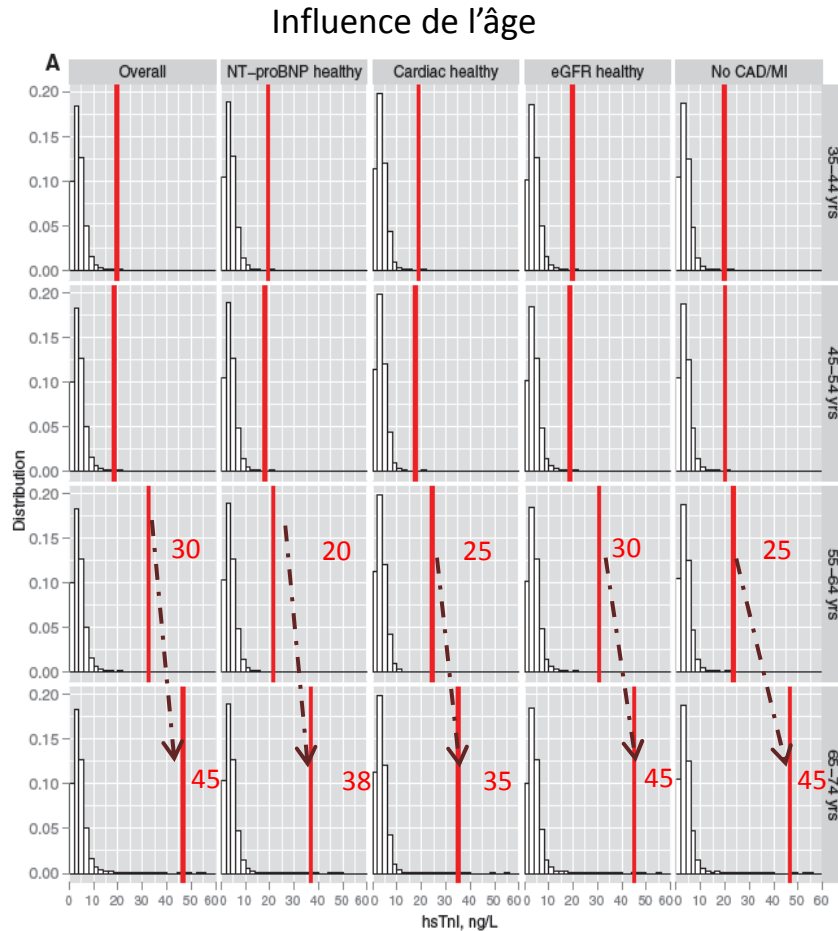
14.6

539

(48% exclu)

99ème percentile âge et genre

Influence du genre



- ❖ TnIhs Architect détectable chez 82% des patients (n=4138)
- ❖ Influence importante sexe (♀ > ♂)
- ❖ Influence chez sujets les plus âgés (> 70 ans)

In conclusion, our data demonstrate that cTnI concentrations measured by a high-sensitivity assay and their 99th percentiles strongly depend on the characteristics of the population being assessed. Male sex, prevalent CVD, and, in particular, increasing age contribute to higher 99th percentiles in community-dwelling individuals aged ≥ 70 years, and these factors need to be taken into consideration when interpreting troponin results in clinical situations.

Transition d'une méthode conventionnelle vers une méthode Hyper-sensible

Faut-il utiliser des seuils décisionnels en fonction du sexe?

- Les dosages HS permettent d'identifier des 99^{eme} percentiles différents en fonction du sexe, 2 fois plus élevé chez l'homme (Apple FS, *et al.* Clin Chem. 2012:58; 1574-1581)
- Augmentation de la prévalence des IDM chez les femmes lorsqu'on utilise des seuils spécifiques du sexe (Shah AS, *et al.* BMJ 2015)
- Utiliser un seul seuil diagnostic contribue à sous-diagnostiquer les IDM de type I et II chez les femmes (Sandoval Y, *et al.* Clin Chem. 2015:61; 657-663)

Influence du sexe dans une population saine avec 19 méthodes de dosage

Table 1. 99th Percentile values in a presumably healthy population measured by high-sensitivity, sensitive-contemporary, and POC cTnI and cTnT assays.

Manufacturer · analyzer · assay	No. of results	LoD, ng/L	Measurable values >LoD, %	99th percentile of all study participants (90% CI), ng/L	Excluded value(s), ng/L	All subjects 99th percentile with exclusions (90% CI), ng/L	Male 99th percentile, ng/L	Female 99th percentile, ng/L	Positive control values, ng/L	
									#1	#2
High sensitivity										
Abbott · ARCHITECT i2000 _{SR} STAT · hs-cTnI	524	1.2	96	23 (16–63)	—		36	15	111	83
Beckman · Access 2 · hs-cTnI	524	2.5	80	32 (22–69)	—		52	23	69	50
Roche · Cobas e601 · hs-cTnT	524	5	25	15 (13–28)	95	15 (13–21)	20	13	17	12
Siemens · Dimension Vista · hs-cTnI	503	0.5	86	58 (34–125)	—		81	42	—	112
Singulex · Erenna · hs-cTnI	524	0.09	100	40 (25–215)	636–215	31 (21–47)	36	30	45	35
Sensitive contemporary										
Abbott · ARCHITECT i2000 _{SR} STAT · cTnI	524	9	2	13 (<9–23)	—		20	<9	96	76
Abbott · AxSYM · Troponin-I	459	20	3	34 (22–39)	—		38	29	118	85
Beckman · Access 2 · modified-sensitive cTnI	524	2.5	35	56 (27–100)	—		48	85	84	61
OCD · Vitros 3600 · cTnI ES	524	12	2	19 (12–22)	73	18 (12–22)	21	15	86	68
Roche · Cobas e 601 · cTnI	524	160	1	184 (<160–705)	2083	<160 (<160–515)	300	60	102	90
Siemens · Centaur · TnI Ultra	523	6	6	12 (10–16)	22	12 (10–14)	14	11	91	66
Siemens · Dimension EXL 200 · cTnI	524	17	2	34 (17–44)	—		39	22	71	55
Siemens · Dimension Vista · cTnI	523	15	1	21 (<15–39)	—		30	<15	89	62
Siemens · Immulite 2000 XPI · cTnI	479	100	5	392 (190–520)	—		394	451	110	70
POC										
Abbott · i-STAT 300 · cTnI	524	20	6	39 (27–53)	—		37	41	110	50
Alere · Trifage · Cardio3 cTnI	521	10	1	12 (<10–16)	35	10 (<10–16)	11	12	28	21
bioMérieux · Vidas · cTnI Ultra	524	10	1	<10 (<10–40)	—		<10	<10	80	50
IL · GEM Immuno · cTnI	524	1.3	28	15 (10–26)	189–26	14 (8–17)	12	14	27	19
Siemens · Statrus CS · cTnI	498	30	2	40 (<30–40)	90	30 (<30–40)	40	<30	60	50

TnIHS : IDM sous-diagnostiqué chez les femmes

ARCHITECT Abbott : Dosage TnI conventionnel : cutoff : 50 ng/L

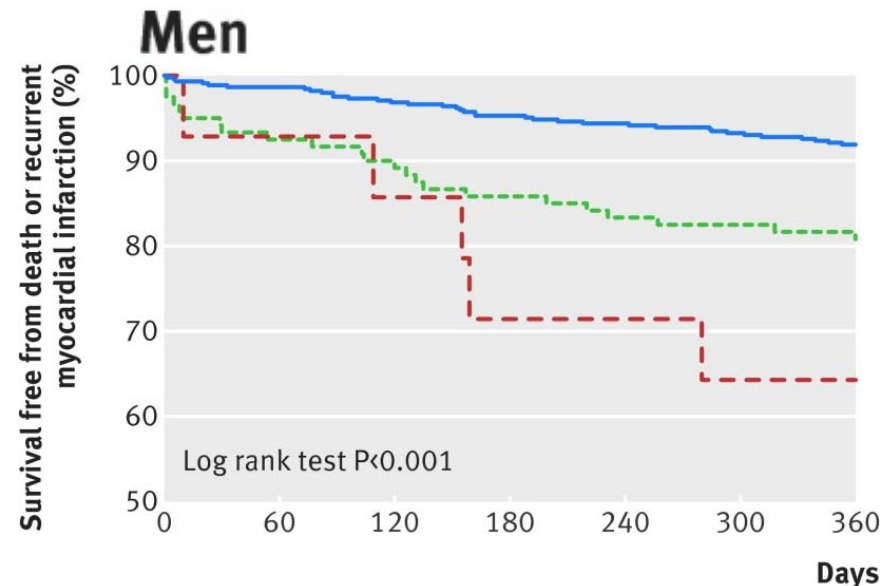
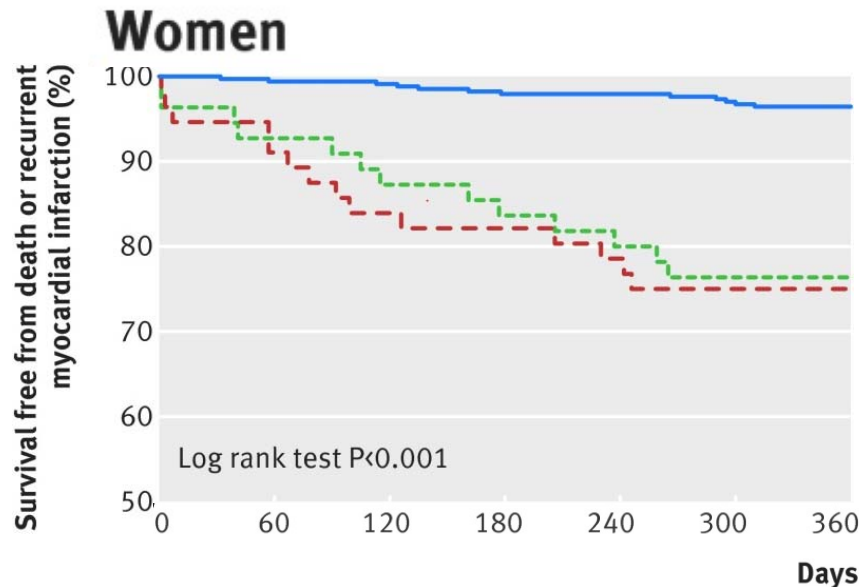
Dosage TnI_{HS} : cutoffs: ♂ 34 - ♀ 16 ng/L

Le choix de seuils spécifiques par genre:

- améliore le diagnostic d'IDM chez les femmes (de 11 à 22% p<0,001) et a un effet minime chez les hommes (de 19 à 21% p=0,002)
- identifie les femmes à haut risque de réinfarction ou de décès

n= 1126, 46 % femmes

— Groupe 1 : Absence d'IDM } Résultats TnI et TnI_{HS} concordants
- - - Groupe 3 : IDM
- - - Groupe 2 : IDM reclassé avec seuil TnI_{HS} selon sexe



Population globale étudiée

- Ensemble des dosages de TnI_{HS} à Tenon du 01/11/13 au 01/07/14 :
 - 8063 dosages : 38% ♀, 62% ♂
 - TnI_{HS} médiane : 16,8 ng/l, 13,8 ng/l chez ♀, 19,8 ng/l chez ♂

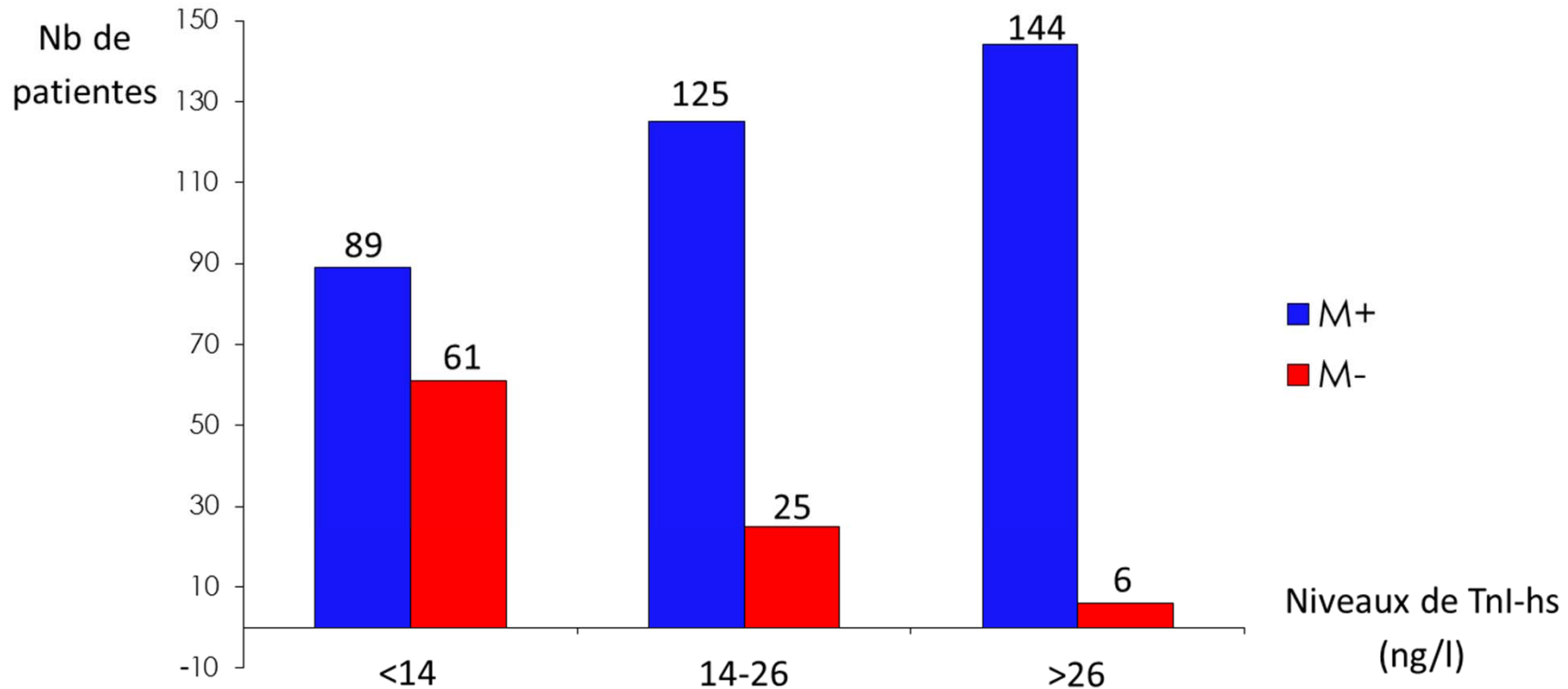
	T+ (seuil basé sur le sexe)	T- (seuil basé sur le sexe)	Totaux
T+ (seuil unique)	3054	300	3354
T- (seuil unique)	382	4327	4709
Totaux	3436	4627	8063
Concordance n(%)		7381	91,5
Discordance n(%)		682	8,5

→ Concordance entre 2 seuils : 91,5 %

Population féminine étudiée [1]

- Classées en 3 niveaux de concentration de TnI_{HS} :
 - **Niveau 1** : < 14 ng/l
 - **Niveau 2** : 14 à 26 ng/l
 - **Niveau 3** : > 26 ng/l
- 450 dosages, 400 patientes
- Âge moyen 66 ans
- Recueil des informations cliniques pour les classer en 2 groupes :
 - **M+** : présence d'une pathologie aiguë ou chronique décrite comme augmentant les concentrations en troponine
 - **M-** : absence de toute étiologie décrite comme augmentant la troponine

▶ Statut des patientes selon leur valeur de Tnl-hs et leur diagnostic clinique



➔ Pas de seuil au-dessous duquel aucune patiente n'est indemne de pathologie augmentant la Tn

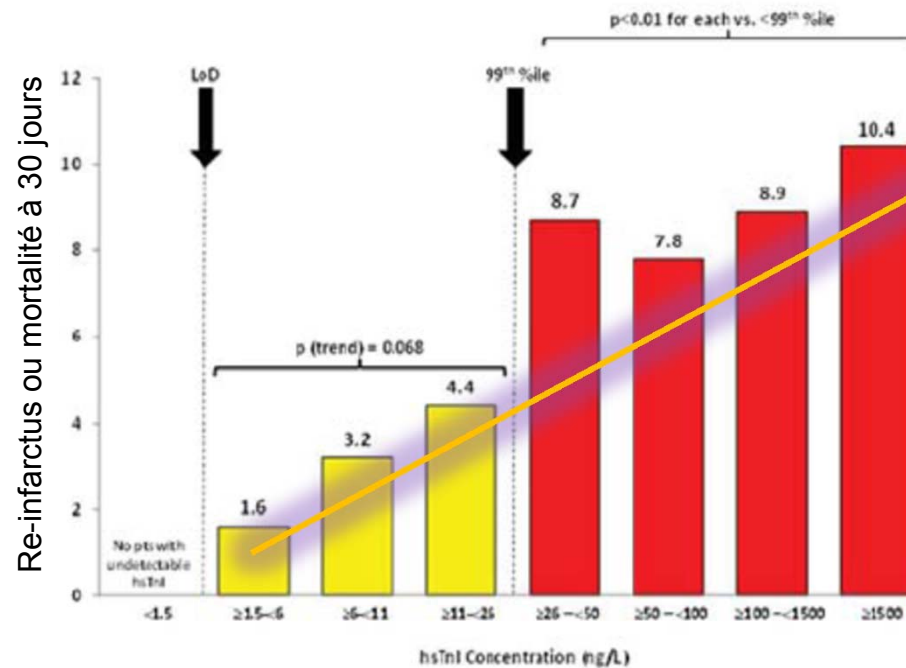
Sont-elles toutes indemnes de pathologies cardiaques augmentant la troponine (alors 26ng/l est le « bon » seuil) ?

Sont-elles toutes atteintes d'une pathologie cardiaque augmentant la troponine (alors 15ng/l est le « bon » seuil) ?

Performance of a high sensitivity cardiac troponin I assay in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome

P. Jarolim, M. P. Bonaca, M. J. Conrad, S. A. Murphy, D. A. Morrow.
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

n = 4585 patients non ST+



Jarolim et al. AACC 2013



- ❖ Mise en place d'un nouveau dosage ultrasensible de troponine
- ❖ Performances analytiques Troponine I_{HS} Abbott
- ❖ Seuils spécifiques : du sexe, de l'âge, des comorbidités (dialysés)
- ❖ **Interprétation des variations de troponine I_{HS} Abbott**
- ❖ Raccourcissement des délais de prise en charge des patients
- ❖ Corrélations avec autres Troponines hypersensibles
- ❖ Algorithme décisionnel

Les variations de troponine

Interprétation des variations des troponines

- Le diagnostic de syndrome coronarien aigu est basé sur des **signes cliniques** et une **variation de troponine (ici TnI_{HS})** (ESC 2012 & 2015).
- Le mode de quantification de la variation de TnI_{HS} n'est pas consensuelle
- Pour qu'un résultat de TnI_{HS} soit augmenté ou diminué, il doit être supérieur à une limite calculée à partir de la **variance analytique** et de la **variance biologique** du test soit le RCV (Reference Change Value)
- Le RCV est la limite de variation observée chez le sujet stable et indemne de pathologie

Variation de la troponine inférieure à un seuil critique, le RCV

$$\text{RCV} = 2^{1/2} \times z \times (\text{CV}_a^2 + \text{CV}_i^2)^{1/2} \quad \text{avec } Z = 1,96 \text{ pour } p < 0.05$$

Précision analytique

Dépend de la population, du test, du délai

- Variation biologique de la troponine HS chez des sujets stables
- **Néglige les variations pré-analytiques**
- Préalable = quantification TnI_{HS} chez un maximum de sujet sain (cf. Apple 2012)

Etude	Nbre	Sujets	TnI _{hs} (ng/l)	RCV (%)
Nordenskjold 2013	24	Coronariens	7,8	49%
Apple AACC 2011	12	sains	3,5	50%
Goldberg AACC 2011	25	sains	1,9	82%

→ 11.6 ng/l

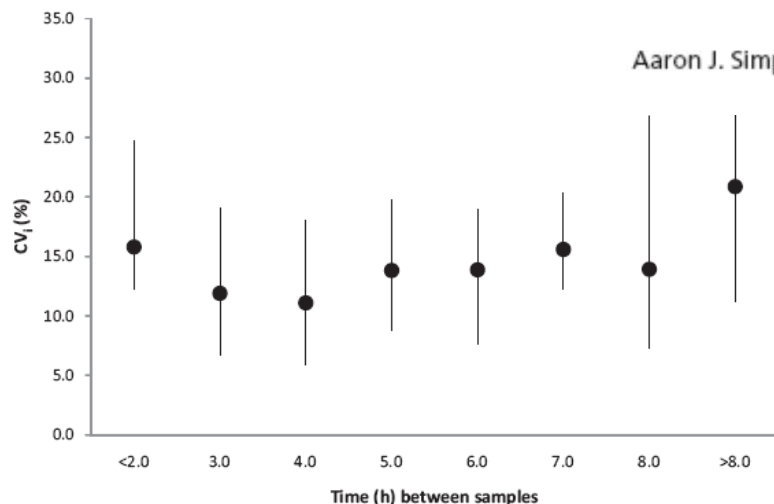
→ 5.25 ng/l

→ 3.5 ng/l

Use of Observed Within-Person Variation of Cardiac Troponin in Emergency Department Patients for Determination of Biological Variation and Percentage and Absolute Reference Change Values

Aaron J. Simpson,¹ Julia M. Potter,^{1,2} Gus Koerbin,^{1,3} Carmen Oakman,¹ Louise Cullen,^{4,5} Garry J. Wilkes,⁶ Samuel L. Scanlan,⁷ William Parsonage,^{5,8} and Peter E. Hickman^{1,2*}

Variation biologique (%)



N = 283 patients non cardiaques

97% variation TnIhs < 10 ng/l

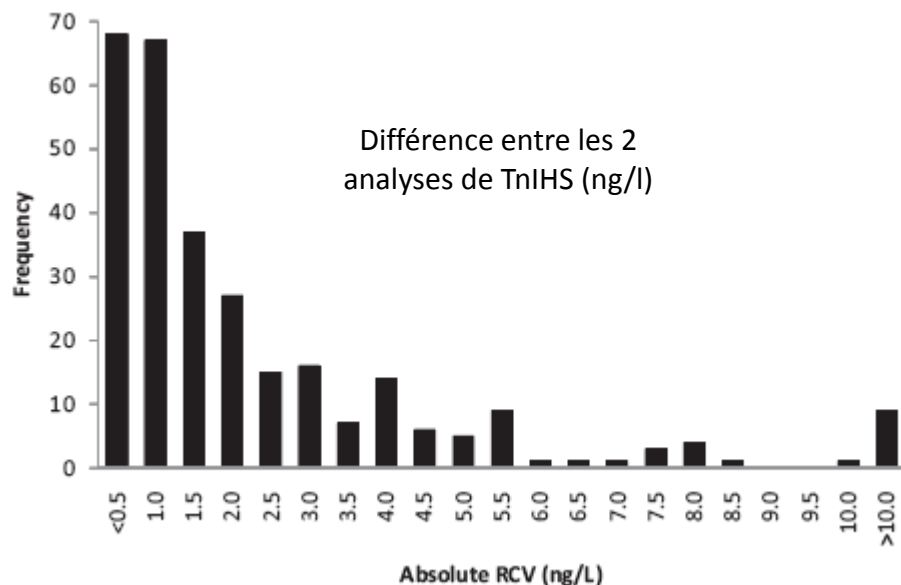
72% variation < 2 ng/l

CV_i # 15% (TnIhs < 40 ng/l)

Indépendant du délai (entre 2 et 8h)

CV_a = 8,5 %

RCV TnIhs = 45%



Criterion	This study (short)
Time frame	2–17 h
Sample	LiHep plasma
Subjects (n)	283
Analytical variation (CV _A)	8.5
Biological variation	
CV _i	14
CV _S	84
Index of individuality	0.17
RCV lognormal increase, %	56
RCV lognormal decrease, %	-36
CV _T	16
Standard approach (RCV %)	45

Les variations de Troponine

Utilisation diagnostiques

VARIATION DE TROPONINE OBSERVEES AVEC 6 DIFFERENTES METHODES CHEZ LES PATIENTS SUSPECTS DE SCA

Camille CHENEVIER-GOBEAUX *et al.* JIB 2013

Méthodes :

66 patients avec douleur thoracique (âge médian 70 ans, ♂ 57 %)

Dosage cTn I à l'admission et à H3 (médiane admission-H3 3h38).

Diagnostic de SCA a été établi avec les données cliniques, l'ECG et les résultats de cTnThs.

Les variations de concentration en cTn sont exprimées en valeur relative (VR, %) et absolue (VA, ng/L).

Résultats :

Diagnostic de SCA chez 16 patients (3 infarctus ST+, 9 non ST+, 4 angors instables)

Les variations (VR et VA) sont plus importantes chez les patients avec un SCA que chez ceux sans SCA.

Le tableau indique les médianes des variations relatives et absolues de cTn et les seuils optimaux pour le diagnostic de SCA établis par courbe ROC :

	Variation admission-H3	SCA	Non SCA	Seuil optimal (Sensibilité, %/Spécificité, %)
cTnI	VR, %	131 (0 à 430)*	0 (-14 à 11)	25 (62/84)
Architect	VA, ng/L	21 (0 à 311)*	0 (-10 à 2)	10 (63/84)
HS-cTnI	VR, %	100 (35 à 526)*	3 (-20 à 22)	37 (78/87)
Architect	VA, ng/L	25 (3 à 116)*	0 (-2 à 5)	16 (67/88)

A comparison of a sensitive and two high-sensitivity cardiac troponin assays for diagnosing myocardial infarction after 90 minutes in the emergency setting

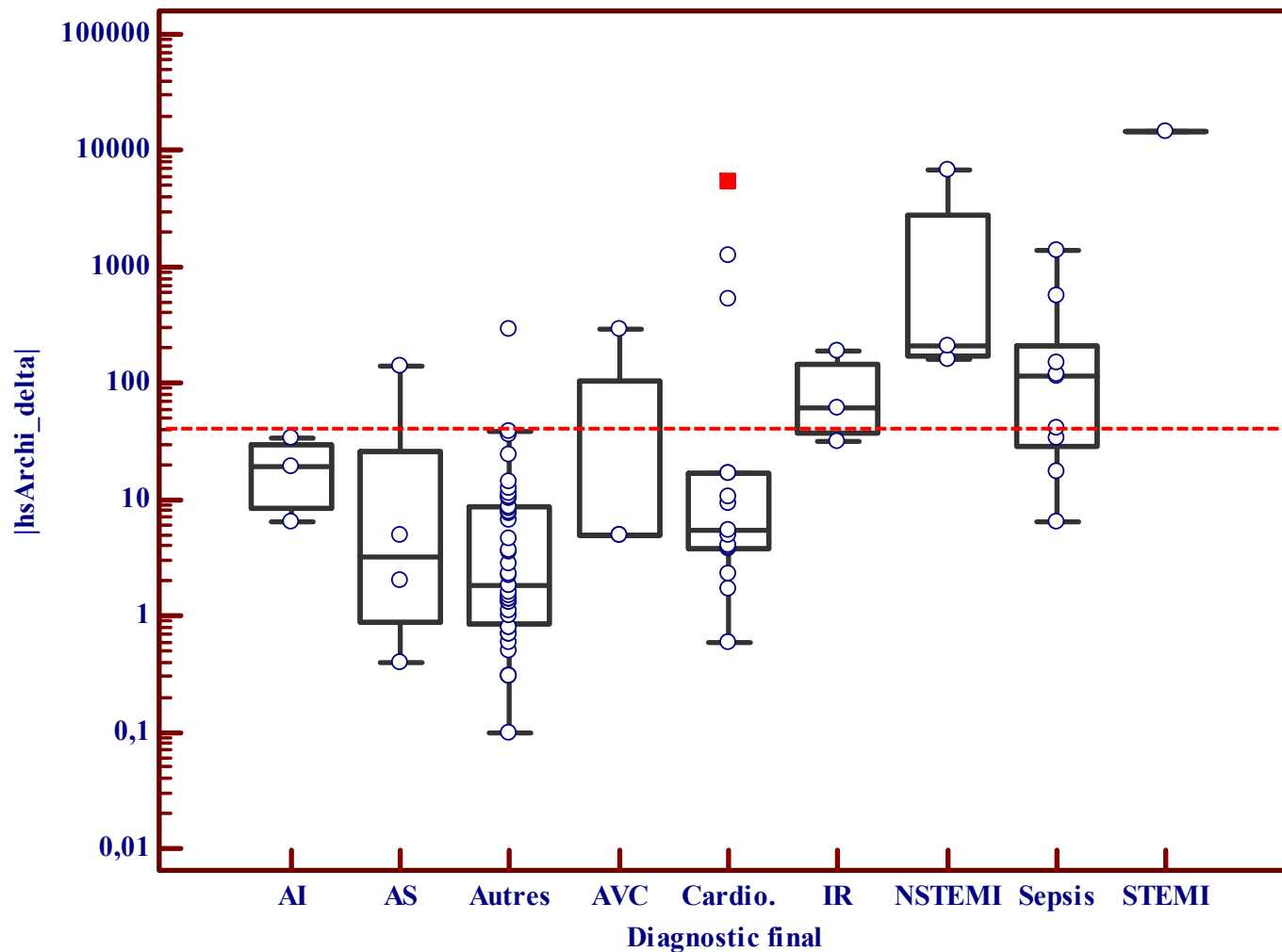
P. Kavsak¹, J. J. You¹, S. Hill¹, M. Oremus¹, P. J. Devereaux¹, A. S. Jaffe², A. Worster¹. ¹McMaster University, Hamilton, ON, Canada, ²Mayo Clinic,

N = 149 patients (60 ans , 64%♂) dont 9 IDM

Seuil diagnostique	TnI STAT	TnI _{HS}
99 ^{ème} Perc. Admission	0,03 µg/l	26 ng/l
Sensibilité	89%	89%
Spécificité	86%	89%
AUC	0,91	0,96
99 ^{ème} Perc. 90 min.	0,03 µg/l	26 ng/l
Sensibilité	100%	100%
Spécificité	78%	89%
AUC	0,99	0,98
Variation 90 min.	0,02 µg/l	15 ng/l
Sensibilité	89%	89%
Spécificité	92%	95%
AUC	0,97	0,97

Etude variation TnI_{HS} Cycle troponine

| Δ absolu | entre T0 et 2nd prélèvement selon la pathologie

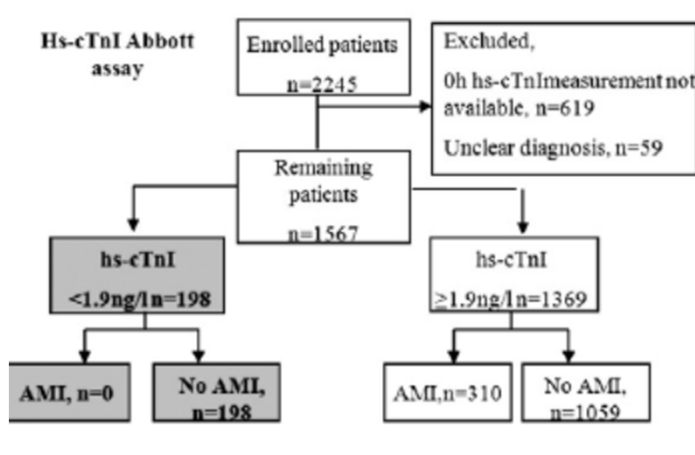


Seuils variation absolue :24 ng/L (meilleur seuil selon courbe ROC) permet de distinguer STEMI et NSTEMI (variation > 13/24 ng/L) des autres étiologies cardio (variations < 13/24 ng/L) excepté les AVC, les autres pathologies ont une variation absolue < 24 ng/L

Variation **24 ng/l**
Sens.83%
Spec. 93%

1 seul dosage TnI_{HS} oui mais.....

Tenon en 2014:
TnI_{hs} < 1,9 ng/l
 24% au SAU (3300)
 7% autres services (7800)



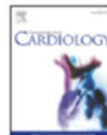
International Journal of Cardiology 168 (2013) 3896–3901

Contents lists available at ScienceDirect



International Journal of Cardiology

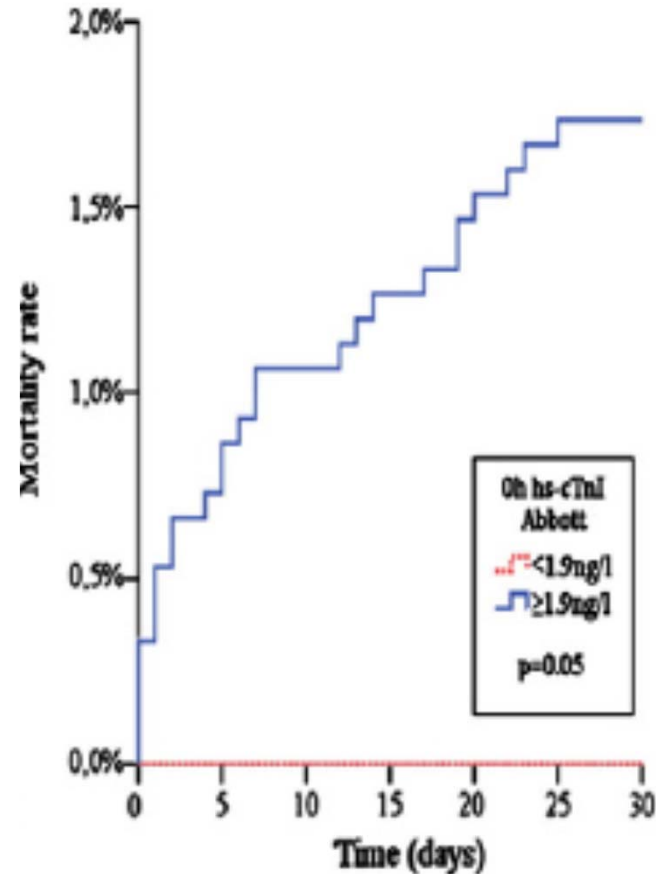
journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin [☆]



Maria Rubini Giménez ^{a,1}, Rebeca Hoeller ^{a,1}, Tobias Reichlin ^{a,2}, Christa Zellweger ^a, Raphael Twerenbold ^{a,b,c}, Miriam Reiter ^a, Berit Moehring ^a, Karin Wildi ^a, Tamina Mosimann ^a, Mira Mueller ^a, Bernadette Meller ^a, Thomas Hochgruber ^a, Ronny Ziller ^a, Seoung Mann Sou ^a, Karsten Murray ^a, Konstantin Sakarikos ^a, Susanne Ernst ^d, Joaquim Gea ^e, Isabel Campodarve ^f, Carles Vilaplana ^g, Philip Haaf ^{a,b}, Stephan Steuer ^l, Jan Minners ^a, Stefan Osswald ^a, Christian Mueller ^{a,*}



Echanges biologistes-cliniciens

Lettre d'information : La troponine I va devenir la Troponine I Hs

Chers confrères,

A compter du **15/10/2013**, au GHE et au GHS, nous adoptons une méthode hypersensible pour la détermination de la Troponine I (TnI-Hs). Elle permet de suivre les recommandations des sociétés savantes de biologie, de cardiologie et de réanimation. Les 99èmes percentiles de populations normales deviennent les seuils de référence. Avec la méthode hypersensible, la précision de la détermination aux 99èmes percentiles est excellente (CV<10%).

Selon les recommandations, les anciennes unités en $\mu\text{g/L}$ sont abandonnées et remplacées par des **ng/L**. Ainsi un résultat auparavant rendu sous la forme « **0.85 $\mu\text{g/L}$** » sera rendu sous la forme « **850 ng/L** ».

Chez l'adulte, le 99^{ème} percentile est différent pour les hommes et les femmes.

Valeurs des 99 ^{èmes} percentiles		
Femme (21 - 75 ans)	16 ng/L	CV 5.3%
Homme (21 - 73 ans)	34 ng/L	CV 3.5 %

Les méthodes dites hypersensibles permettent de quantifier la troponine chez la grande majorité des sujets. En cas de **faible augmentation initiale** (résultat supérieur au seuil du 99^{ème} percentile), un second prélèvement à **3 h** permet de différencier le caractère aigu ou chronique de l'atteinte myocardique. Si la valeur est stable entre deux prélèvements séparés de 3 heures, il s'agit d'une augmentation chronique de troponine dont la valeur pronostique est importante à moyen et long terme, surtout en cardiologie.



Un **résultat négatif** (inférieur au 99^{ème} percentile) ne requiert pas de 2ème mesure sauf contexte clinique particulier et permet d'exclure avec une forte probabilité une atteinte myocardique (Valeur Prédictive Négative 96%).

Pour les concentrations de troponine en dessous de 5 ng/l, les résultats sont rendus sous la forme **< 5 ng/L** (limite de quantification).

Nous sommes à votre disposition pour tout complément d'information et pouvons organiser des réunions d'information si nécessaire.

Utilisation du dosage des TnI aux Urgences

Comparaison Troponine aux Urgences

	Décembre 2012	S e n s i b i l i t é	Décembre 2013
Patients avec demande Troponine	415 		 273
Nbre d'hommes	217 (52.3 %)		154 (56.4 %)
Age moyen (\pm ET)	65,0 \pm 21,4		62,5 \pm 20,0
Nombre dosage TnIc	487 soit 1,17 /patient		333 soit 1,20/patient
TnI positif*	109 (22,4 %)		91 (27,3 %)

* Décembre 2012 TnIc Abbott Architect classique (seul positif $> 0,05 \mu\text{g/l}$)

Décembre 2013 TnIc Abbott Architect ultra sensible (seul positif $> 26 \text{ ng/l}$)

Utilisation du dosage des TnI aux Urgences

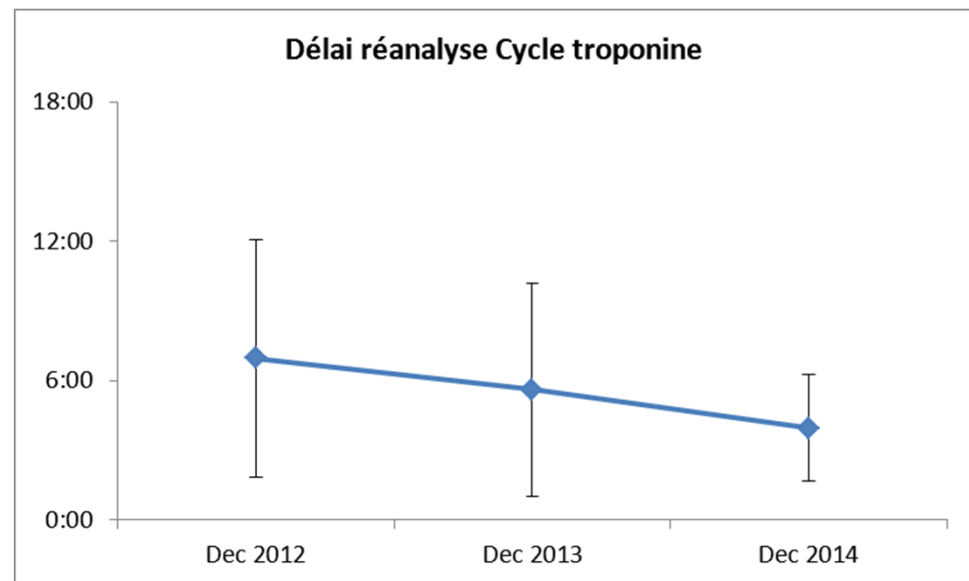
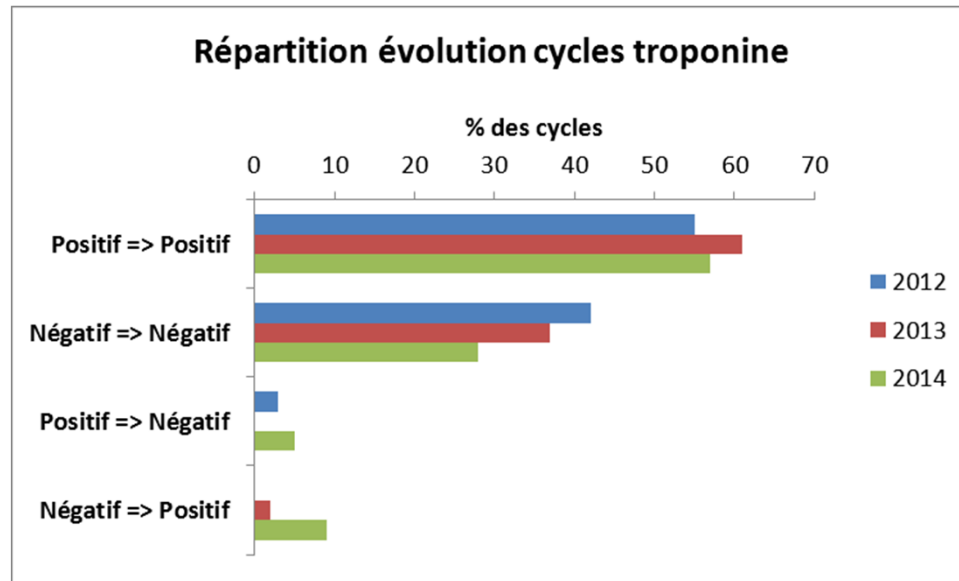
	Dec 2012	Dec 2013	Dec 2014
Patients avec demande Troponine	415	273	178
Nbre hommes	217 (52,3%)	154 (56,4%)	96 (54%)
Age moyen	65 ± 21,4	62,5 ± 20,0	65,5 ± 20,3
Nbre dosages	487 (1,17/patient)	333 (1,20/patient)	202 (1,13/patient)
TnI positif	109 (22,4%)	91 (27,3%)	54 (27%)

Dec 2012: TnIc classique: seuil 0,05 µg/l
Dec 2013,2014: TnIhs :seuil 26 ng/l



Seniorisation

Utilisation du dosage des TnI aux Urgences (1)



« Cycle troponine »

	Décembre 2012	Décembre 2013
Nbre de cycle	65 (16% des patients)	56 (20 % des patients)
Délai redosage		
Moyenne± ET (h)	6 :58 ± 5 :07	5 :37 ± 4 :35
Médiane (5éme-95éme percent.)	5 :29 (1 :35-16 :15)	4 :16 (1 :51-13 :12)
Cycle		
Négatif-> négatif	27 (42%)	21 (37%)
Négatif-> positif	0 (0%)	1 (2%)
Positif -> positif	36 (55%)	34 (61%)
Positif -> négatif	2 (3%)	0 (0%)

* Décembre 2012 TnlcAbbott Architect « classique » (seul positif > 0,05 µg/l)
Déce mbre 2013 TnlcAbbott Architect ultra sensible (seul positif >26 ng/l)



- ❖ Mise en place d'un nouveau dosage ultrasensible de troponine
- ❖ Performances analytiques Troponine I_{HS} Abbott
- ❖ Seuils spécifiques : du sexe, de l'âge, des comorbidités (dialysés)
- ❖ Interprétation des variations de troponine I_{HS} Abbott
- ❖ Raccourcissement des délais de prise en charge des patients
- ❖ **Corrélations avec autres Troponines hypersensibles**
- ❖ Algorithme décisionnel

Offre commerciale TnT & TnI HS 6 Techniques

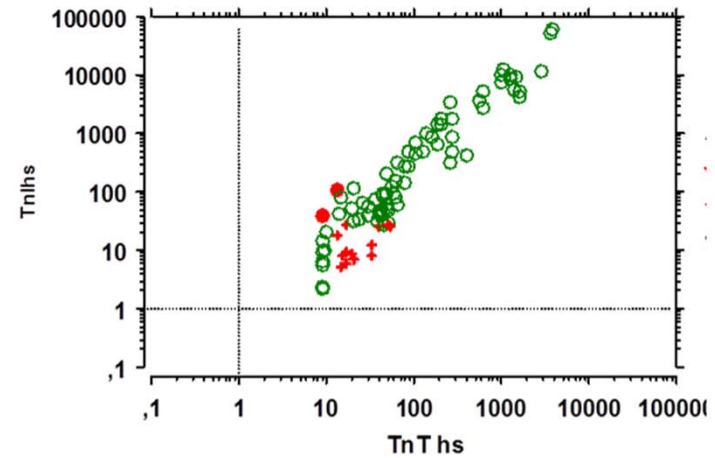
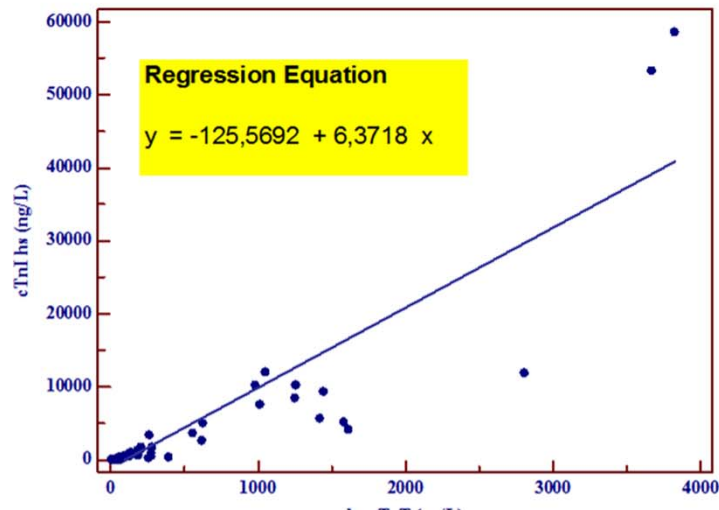
Table 2. Analytical characteristics of hs cardiac troponin assays.

TnI HS	Company/ platform/assay	Cardiac troponin concentration at:			Amino acid residues of epitopes recognized by capture (C) and detection (D) MAbs
		LoD, ^a ng/L	99th Percentile, ng/L (CV) ^b	10% CV, ng/L	
hs-cTnI					
	Abbott ARCHITECT ^c	1.2	16 (5.6%)	3.0	C: 24–40; D: 41–49
	Beckman Access ^c	2–3	8.6 (10%)	8.6	C: 41–49; D: 24–40
TnT HS					
	Abbott ARCHITECT ^c	0.2	2.8 (9.5%)	0.5	C: 136–147; D: MAb PA1010
	Abbott Architect ^c	0.09	10.1 (9.0%)	0.88	C: 41–49; D: 27–41
	Siemens Vista ^c	0.5	9 (5.0%)	3	C: 30–35; D: 41–56, 171–190
hs-cTnT					
	Roche Elecsys ^d	5.0	14 (13%)	13	C: 136–147; D: 125–131

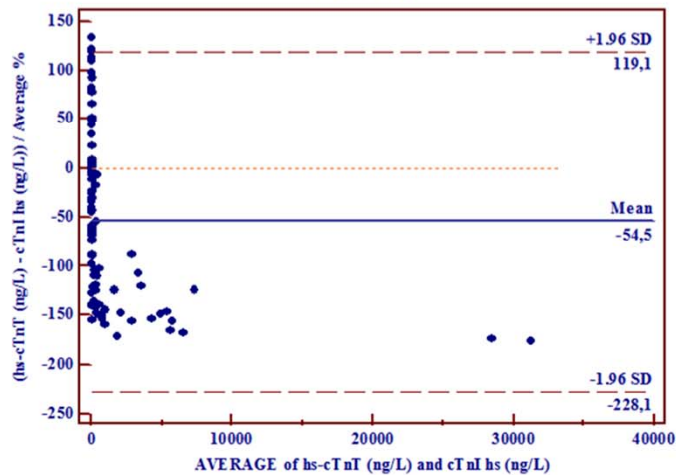
Apple FS, Clin Chem 2012

Comparaison des hypersensibles TnI_{HS} vs. TnT_{HS}

N = 88 dosages 19 patients 27% ♂ Age : 69 ± 16 ans



- TnIhs négatif, TnT hs positif
- + TnIhs négatif, TnT hs positif
- TnIhs positif, TnT hs négatif
- TnIhs positif, TnT hs positif

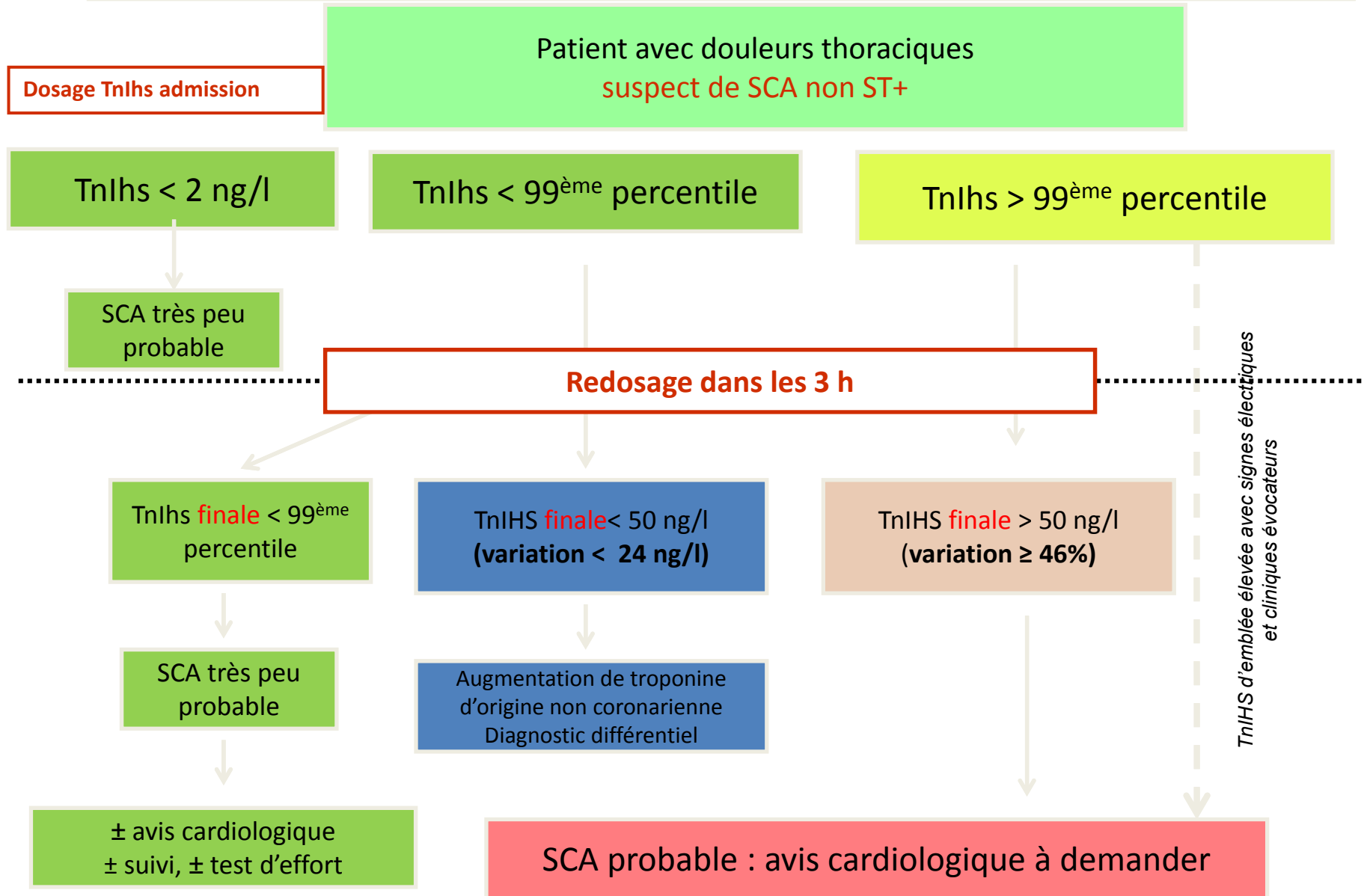


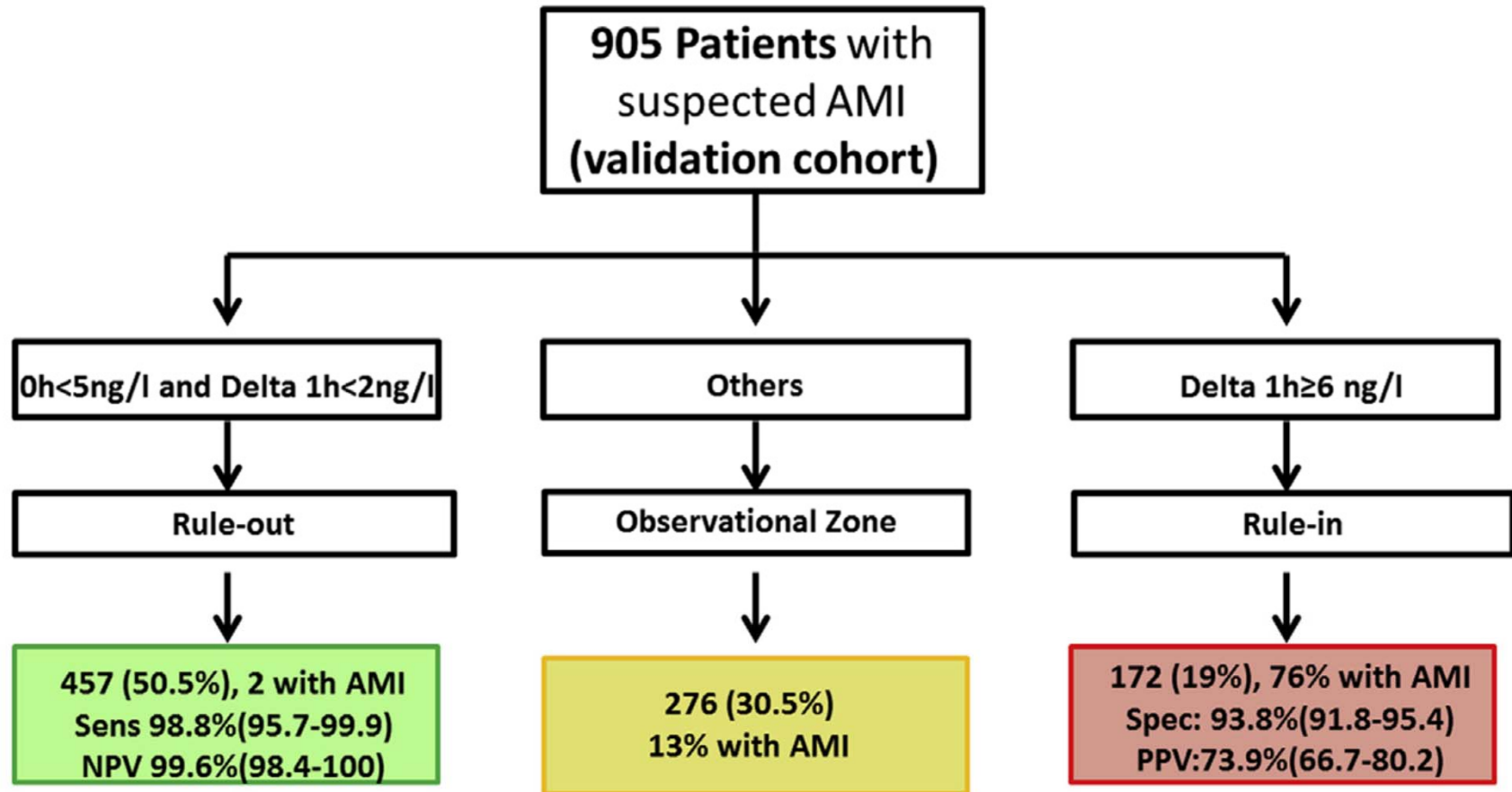
	TnT négatif	TnT positif	
TnI négatif	8	13	21
TnI positif	2	65	67
	10	78	88
Discordance	17%		



- ❖ Mise en place d'un nouveau dosage ultrasensible de troponine
- ❖ Performances analytiques Troponine I_{HS} Abbott
- ❖ Seuils spécifiques : du sexe, de l'âge, des comorbidités (dialysés)
- ❖ Interprétation des variations de troponine I_{HS} Abbott
- ❖ Raccourcissement des délais de prise en charge des patients
- ❖ Corrélations avec autres Troponines hypersensibles
- ❖ Proposition d'algorithme décisionnel

Orientation diagnostique basée sur dosage *hypersensible* TnI HS Architect



B

One-hour Rule-in and Rule-out of Acute Myocardial Infarction Using High-sensitivity Cardiac Troponin I

Maria Rubini Gimenez, MD,^{a,b,1} Raphael Twerenbold, MD,^{a,1} Cedric Jaeger, MD,^a Christian Schindler, PhD,^c Christian Puelacher, MD,^a Karin Wildi, MD,^a Tobias Reichlin, MD,^a Philip Haaf, MD,^a Salome Merk, MD,^a Ursina Honegger, MS,^a Max Wagener, MD,^a Sophie Druey, MD,^a Carmela Schumacher, MD,^a Lian Krivoshei, MD,^a Petra Hillinger, MD,^a Thomas Herrmann, MD,^a Isabel Campodarve, MD,^b Katharina Rentsch, PhD,^d Stefano Bassetti, MD,^e Stefan Osswald, MD,^a Christian Mueller, MD^a

Recommandations ACC/ESC 2012 et 2015 pour l'utilisation des dosages HS

Considérations analytiques :	
Unité pour le rendu des résultats en ng/L (pg/mL), sans décimales	ESC
Ne pas rendre de valeur de troponine en dessous de la limite de détection	ESC
CV < 10% au 99 ^{ème} percentile	ESC
Un dosage HS doit détecter un % significatif de troponine dans une population de référence	ESC
Le laboratoire doit indiquer sur le compte-rendu si la variation de troponine est significative	ACC
Considérations cliniques :	
La troponine HS s'élève dans d'autres situations que l'IDM	ESC
Pour différencier un évènement aigu d'un évènement chronique, la variation de la cinétique doit être basée sur le RCV et la variation analytique (> 3DS de la valeur initiale si Tn _{HS} < 99 ^{ème} perc.)	ESC/ACC
Echantillon prélevé : à l'admission H0 et à H3. Nouveau prélèvement à H6 si pas de variation H0-H3 et IDM suspecté	ESC
Proposition ESC 2015 : variation 1heure	