

Intérêt des troponines au cours des syndromes coronariens aigus

K. BEN HAMDA¹,
B. ZEGHIDI¹,
F. ADDAD¹,
M.A. ZIDI¹,
M. GHARBI¹,
A. BEN AMOR²,
A. MLIKA¹,
H. DENGUIR¹,
F. BETBOUT¹,
H. GAMRA¹,
F. MAATOUK¹,
M. BEN FARHAT¹

Résumé : Les isoformes cardiaques des troponines I et T, protéines myofibrillaires régulatrices de l'activité contractile de la fibre musculaire, sont très spécifiques de la cellule myocardique. Actuellement et grâce au développement des nouvelles techniques immuno-enzymatiques de dosage sanguin, la détection de ces troponines est devenue de pratique courante.

L'intérêt de ces marqueurs biochimiques est indiscutable ; ils permettent de faire le diagnostic de micronécroses myocardiques indétectables par les marqueurs biologiques habituels. En effet, le taux circulant est très faible pour la troponine T et nul pour la troponine I chez le sujet sain. Une élévation même très faible de ces troponines est donc synonyme de lésion myocardique.

Le dosage des troponines cardiaques présente de ce fait deux avantages majeurs :

- Contribution au diagnostic positif en cas de suspicion d'infarctus du myocarde, avec un électrocardiogramme non concluant et une douleur thoracique évocatrice d'un syndrome coronarien aigu.
- Stratification du pronostic en cas d'angor instable, puisque l'élévation du taux des troponines constitue, au même titre que l'évolutivité des signes cliniques et l'intensité des signes électrocardiographiques, l'un des éléments du pronostic de l'angor instable.

Mots-clés : *Troponines I et T, infarctus du myocarde, angor instable, pronostic.*

Summary : The cardiac isoforms of troponin I and T, proteins regulating of the contractile activity of the muscular fibre are very specific of the myocardic cell. At present and thanks to the development of new methods of immunodosage, the detection of these troponin in the blood is becoming a routine procedure.

The excellent analytical sensibility of troponin assays allows the detection of minor myocardial damage and because of its high specificity, the cardiac isoform of troponin is use to diagnose ischemic heart disease.

There are two main advantages in the dosage of the cardiac troponin:

- Improvement of the diagnosis of myocardial infarction, especially in case of not contributory electrocardiogram and typical chest pain
- Early risk stratification in case of unstable angina, indeed the rise of the rates of troponin constitutes, in the same way as the evolutivity of the clinical signs, the intensity of the electrocardiographic signs one of the major element of the prognosis of unstable angina.

Keywords : *Troponin I and T, myocardial infarction, unstable angina, prognosis*

¹ Service de Cardiologie,

² Laboratoire de Biochimie,
CHU F. Bourguiba - Monastir

Le développement récent des techniques immuno-enzymatiques de dosage sanguin a rendu possible la détection et la quantification de nouveaux marqueurs de la souffrance myocardique : les troponines I et T.

Ces marqueurs ont une cardiospécificité quasi exclusive, évitant ainsi les faux positifs en cas de traumatisme des muscles squelettiques (1). Cette spécificité leur confère un grand intérêt dans plusieurs situations où une souffrance myocardique est suspectée, que se soit en cas d'infarctus du myocarde (2,3,4) ou de syndrome coronarien aigu (5,6,7,8). En effet, le dosage des troponines en cas de douleurs thoraciques permet de faire à la fois le diagnostic précis d'ischémie myocardique et d'identifier un sous-groupe de patients à haut risque de complications cardio-vasculaires et souvent de mortalité accrue. Nous nous proposons de souligner l'apport et l'intérêt de ces dosages en cas de suspicion de cardiopathie ischémique en se basant sur une revue de la littérature.

Structure et fonction des troponines

Le muscle squelettique est dit "strié" en raison de la présence de filaments contractiles d'actine et de myosine. Sa contraction est sous la régulation d'un complexe protéique spécial, localisé au niveau des filaments d'actine et associé à la tropomyosine: les troponines (1,9,10). En effet, le glissement des filaments d'actine par rapport aux filaments de myosine est dépendant du calcium, sous la régulation des troponines et de la tropomyosine. Le complexe des troponines se compose de trois sous-unités protéiniques: les troponines I, C et T (fig 1).

* Troponine C (PM = 18 kDa) : elle est formée de deux isoformes, une pour les fibres musculaires à contraction rapide et l'autre pour celles à contraction lente. Elle n'a aucune action sur la régulation de la contraction ; par contre, elle permet la fixation du complexe des troponines à l'actine en présence de calcium. Son intérêt dans le diagnostic des pathologies cardiaques est minime, vu qu'il n'existe pas de différence entre les formes exprimées au niveau du muscle squelettique et du myocarde.

* Troponine T (PM = 37 kDa) : protéine hétérogène, elle comprend deux isoformes cardiaques (TnTc) et douze isoformes squelettiques, l'identité de séquence entre les

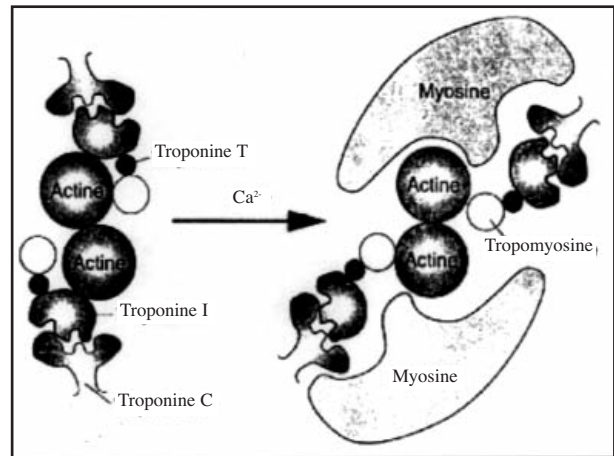


Figure 1 : Le complexe des Troponines (9)

différentes isoformes est de 90%, les différences ne portant que sur 6 à 11 acides aminés. Son rôle réside dans la fixation du complexe des troponines aux filaments de tropomyosine.

* Troponine I (PM = 24 kDa) : elle comprend trois isoformes : celles du muscle squelettique à contraction lente et rapide et l'isoforme cardiaque (TnIc). Cette dernière possède sur son extrémité N-terminale une séquence spécifique de 31 acides aminés. Son dosage permet une détection efficace de la souffrance myocardique. Sa partie C-Terminale interagit avec la troponine C (11,12) et sa partie moyenne avec la troponine T (13).

La TnIc fait partie du complexe régulateur, permettant l'interaction du complexe actine-myosine avec le complexe ATPasique du muscle strié (14). Au repos, la TnIc est liée à l'actine empêchant l'adhésion de l'actine à la myosine, inhibant ainsi la contraction myocytaire.

Le calcium joue un rôle important dans la régulation de l'interaction de ces trois troponines (14). En effet, l'interaction entre la troponine I et C diminue si la concentration intracellulaire en calcium est abaissée (13).

Les formes circulantes des troponines constituent les nouveaux marqueurs biochimiques de la souffrance myocardique aussi bien pour le diagnostic que pour l'étude du pronostic des cardiopathies ischémiques (15). A l'état normal, les troponines ont une concentration très faible dans le sang. A contrario, après nécrose myocar-

dique, il existe dans le sang des formes libres de troponines I et T, des formes binaires [I-C] ou [I-T] et des formes ternaires [C-I-T] (16,17) comme l'a souligné Guiliani et al (18) dans son étude, où il a trouvé une majorité de formes binaires [I-C] alors que les formes binaires [I-T] étaient minoritaires.

Le dosage des troponines

La détermination du taux plasmatique des TnIc et TnTc repose sur des techniques d'immunodosage, permettant d'obtenir un résultat quantitatif en 15 à 20 minutes (15). Le dosage de la TnIc n'est pas encore standardisé (19,20). Il existe une hétérogénéité des seuils décisionnels de chacun des dosages proposés, expliquée en partie par l'absence de correspondance entre les systèmes antigène-anticorps utilisés par les différents fabricants et par les transformations post-traductionnelles de la protéine (11,21).

Les dosages actuellement disponibles permettent une quantification des formes libres et complexées de la TnIc (18), les anticorps utilisés dans ces différents kits de dosage ne reconnaissant pas les mêmes épitopes. Malgré cela, ces techniques sont bien corrélées entre elles mais ne reconnaissent pas de manière univoque les formes circulantes de TnIc. Il en résulte une disparité dans la définition des seuils décisionnels. Il est de ce fait recommandé d'utiliser la même technique de dosage pour le suivi d'un patient donné (19, 20).

Des résultats faussement positifs peuvent se voir. En effet, Azzazy et al (22) ont rapporté le cas d'un patient présentant un cancer du foie et ayant des TnIc élevées mais sans atteinte myocardique. Roberts et al (23) ont montré que la coagulation des prélèvements pouvait entraîner une erreur par excès dans les dosages de la TnIc par les réactifs Dade Behring ; il en est de même pour Nosanshuk et al (24) avec les réactifs Abbott.

Un seul cas de faux négatif de TnIc a été rapporté par Bohner et al (25), en rapport avec une IgG anti-TnIc.

Pour la TnTc, la première génération de dosage a révélé des résultats faussement positifs en cas d'atteinte musculaire squelettique, en rapport avec une fixation de la troponine du muscle sur la paroi des tubes de réaction

(26). Une deuxième génération d'anticorps monoclonaux anti-TnTc a été développée (26, 27). La technique de dosage ELISA 2^{ème} génération utilise 2 anticorps monoclonaux qui sont obtenus par des techniques d'hybridation avec la TnTc humaine comme antigène et reconnaissant la partie cardiospécifique de la molécule et non ses isoformes squelettiques. Leur spécificité est prouvée par l'analyse immunoblot (27).

Intérêt clinique du dosage des troponines au cours des syndromes coronariens aigus

A) Infarctus du myocarde et troponines

Classiquement, devant l'association d'une douleur thoracique typique et d'un sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, le diagnostic d'infarctus du myocarde (IDM) en cours de constitution ne fait pas de doute. La prise en charge thérapeutique ne devrait pas être retardée (thrombolyse ou angioplastie primaire) et les marqueurs biochimiques n'auront dans ce cas aucun intérêt (28).

Par contre, si la douleur thoracique est atypique avec des signes électrocardiographiques ininterprétables (peu d'anomalies, bloc de branche gauche, tracé de stimulation), l'intérêt des marqueurs cardiospécifiques est alors primordial (2, 15, 28) et le dosage des troponines peut être d'un grand secours puisque chez le sujet sain, le taux circulant est très faible pour la TnTc ($< 0,1 \mu\text{g/l}$) et nul pour la TnIc.

Au cours de la nécrose myocardique, les troponines se retrouvent au niveau de la circulation sanguine essentiellement sous forme de complexe binaire et ternaire pour la TnIc à un taux supérieur à $0,5 \mu\text{g/l}$ et sous forme libre pour la TnTc à un taux supérieur à $0,1 \mu\text{g/l}$ (16,17,18,19).

Une cinétique de la libération des différents marqueurs de l'IDM est résumée au niveau du tableau I. (1, 29, 30). Leur détection se fait 4 à 6 heures après le début de l'ischémie avec un pic entre la 12^{ème} et la 24^{ème} heure et ils restent présents dans le sérum au delà du 10^{ème} jour, rendant de ce fait possible un diagnostic rétrospectif de l'IDM (17,19). Cette libération prolongée est liée à la

Intérêt des troponines au cours des syndromes coronariens aigus

Tableau I : Caractéristiques des marqueurs biochimiques dans l'infarctus du myocarde et leur cinétique (1, 29, 30)

Marqueur	Poids Moléculaire	Délai d'apparition (H)	Pic (H)	Normalisation (J)	Cardio-spécificité
Myoglobine	17800	2-3	6-9	1	0
Troponine T	37000	4-6	10-24	10-15	++
I	24000				+++
CK-MB (masse)	86000	3-8	10-24	3-4	+
Isoformes CK	86000	1-4	4-8	1-2	±
LDH	135000	8-12	72-144	8-14	±
Myosine :					
Chaînes légères	26000	3-8	24-36 (1 ^{er} pic) 80-100 (2 ^{ème} pic)	10-15	0
Chaînes lourdes	200000	> 24	5-6 j	10	

fuite de la fraction myofibrillaire.

Zaninotto et al (31) trouve que 4 heures après le début de la constitution d'un IDM, la spécificité de la TnIc est de 100% alors que sa sensibilité passe de 77% à la 4^{ème} heure à 100% à la 5^{ème} heure. Cette sensibilité est donc comparable aux autres marqueurs cardiaques tel que la créatine-kinase (CK), sa fraction MB (CK-MB) et la myoglobine, lorsque le dosage est effectué moins de 6 heures après la douleur ; par contre, la spécificité de la TnIc est nettement supérieure (29, 30, 31). Katus et al (2) ont également trouvé que l'élévation du taux de la TnTc au cours de l'IDM, présente une sensibilité de 100%, une spécificité de 93% et une valeur prédictive négative de 99%. Quant à Stubbs et al (32), ils ont souligné la valeur pronostique des TnTc dans l'IDM, puisque le sous-groupe de patients ayant eu un IDM avec une TnTc positive, ont présenté un risque plus élevé de décès et de ré-infarctus ($p = 0,00006$).

Les troponines permettent de ce fait, d'orienter et de stratifier le risque en cas de situation de doute diagnostique afin de procurer une meilleure prise en charge thérapeutique pour les patients à haut risque.

L'intérêt des troponines peut se manifester dans d'autres situations :

● *Quantification de la taille de l'IDM*

Elle peut se faire grâce à l'analyse des marqueurs de la

nécrose tels que la CK, la CK-MB, la myoglobine, mais aussi les troponines. Des corrélations ont été rapportées entre le pic de concentration des troponines et la quantification isotopique de la masse nécrosée (1), mais cet intérêt est plutôt limité du fait des différentes contraintes de prélèvements répétés d'autant plus qu'il existe d'autres techniques d'imagerie qui répondent mieux à ce problème.

● *Reperfusion et troponines*

La reperfusion de l'artère sténosée à l'origine de l'IDM et l'obtention d'un flux TIMI 3 (thrombolysis in myocardial infarction) constituent les deux principaux objectifs et le meilleur garant d'une limitation de la taille de l'infarctus et d'une diminution de la mortalité (33).

La variation de concentration de ces marqueurs permet de quantifier la reperfusion en cas de recanalisation de l'artère par passage des protéines myocytaires au niveau de la circulation sanguine (effet de wash out). Norris et al (3) ont montré qu'une variation $\geq 9\%$ du pic de concentration de TnTc entre H0 et H3 permet de prédire une ouverture angiographique de l'artère responsable de l'IDM avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 100%. De même, Katus et al (2) ont montré que chez les patients ayant une reperfusion précoce, un pic de TnTc survient à la 14^{ème} heure du début de la douleur thoracique. Ce pic est absent chez les patients ayant une reperfusion tardive et chez ceux n'ayant pas obtenu de

reperfusion.

Cependant, la cinétique des troponines ne permet pas de distinguer les patients ayant une reperfusion complète (flux TIMI 3) et incomplète (flux TIMI 2). Son apport en matière de prise de décision pour le contrôle angiocoronarographique après thrombolyse reste à déterminer par de nouvelles études afin d'identifier leur place parmi les critères de jugement du succès de la reperfusion par thrombolyse.

● *IDM au décours d'un pontage aorto-coronaire*

Un IDM peut survenir au décours d'un pontage aorto-coronaire dans 8 à 35% des cas (34). Son pronostic est souvent péjoratif. Force et al (35) ont noté 31% d'événements cardiaques (décès, ré-infarctus, angor instable) dans le groupe avec IDM post-opératoire (59 patients) versus 12% dans le groupe sans IDM (115 patients) lors d'un suivi de 30 mois.

Le diagnostic clinique, électrocardiographique et biologique de cet IDM post-opératoire est difficile car il existe une atteinte myocardique inévitable durant la cardioplegie, entraînant une élévation quasi-constante de la CK-MB en présence ou en l'absence d'IDM, d'où l'intérêt du dosage des troponines. Ce sont surtout des pics de concentration plus élevés survenant précocement (12H après la déclampage aortique) qui orientent vers le diagnostic d'IDM, et qui en l'absence d'IDM sont plus tardifs à apparaître (environ 24H) (36).

B) Les troponines au cours de l'angor instable

Dans l'angor instable, les troponines sont élevées chez 30 à 45% des patients (5,37) en l'absence d'élévation des autres marqueurs de l'ischémie myocardique (CK, LDH).

Le mécanisme de l'élévation des troponines serait vraisemblablement en rapport avec la constitution d'îlots de micronécroses myocardiques secondaires à des microembolies issues de la plaque d'athérome coronaire rompue et thrombosée, qui sont trop petits pour augmenter les CK et la CK-MB, mais assez pour être détectés par le dosage des troponines.

Cette élévation des taux de troponines constitue, au même titre que l'évolutivité des signes cliniques, l'intensité des signes électrocardiographiques et plus

encore la réponse aux traitements médicamenteux, l'un des éléments du pronostic de l'angor instable (37). En effet, la valeur pronostique des troponines a été démontrée dans plusieurs études. Pour Galvani et al (38), les patients avec angor instable et TnIc élevée dans les 8 heures suivant l'admission ont présenté un risque de décès et d'IDM à 1 mois plus important que ceux sans élévation des troponines (27,3% versus 5,8% ; $p = 0,02$). Luscher et al (39) ont montré que l'élévation de la TnIc et/ou TnTc est un marqueur de mauvais pronostic au cours de l'angor instable. En effet, cette élévation a été associée à une augmentation du risque de survenue de décès à 30 jours respectivement pour la TnTc (3,2% versus 0,4% ; $p = 0,014$) et pour la TnIc (3,2% versus 0,7% ; $p = 0,026$). Lindhal et al (6) ont également identifié un sous-groupe de patients inclus dans l'étude FRISC avec un taux de TnTc élevé ($\geq 0,18 \mu\text{g/l}$) chez qui le risque d'IDM et de décès a été plus important que chez ceux sans élévation des troponines (14,1% versus 4,4% ; $p < 0,01$)

Magnus Ohman et al (27) ont étudié le pronostic de 855 patients admis pour syndrome coronarien aigu, le taux des TnTc ayant été identifié comme facteur indépendant d'événements coronariens (décès à 30 jours : 11,8% versus 3,9% ; $p < 0,001$). Quant à Hamm et al (37), ils ont souligné l'intérêt du dosage des TnIc et TnTc aux urgences pour identifier les patients à haut risque de développer un événement coronarien (27% versus 1,1% ; $p < 0,001$).

L'étude PRISM (40) a montré un risque d'événements (décès, IDM) à 30 jours de 13% versus 4,9% ($p < 0,001$) en cas d'élévation de la TnIc et de 13,7% versus 3,5% ($p < 0,001$) en cas d'élévation de la TnTc. La méta-analyse réalisée par Fleming et Doly (41) sur des essais publiés a permis de confirmer le rôle pronostique des troponines au cours des syndromes coronariens aigus avec 4 fois plus de risque de développer un événement coronarien à 30 jours en cas d'élévation des troponines. Au vu de ces résultats, Hamm et Braunwald (42) ont modifié la classification de l'angor instable en ajoutant le dosage des troponines, la classe III B étant divisée en troponine positive et troponine négative. Cette classification a permis d'identifier un sous-groupe de patients à haut risque et de les

orienter vers une prise en charge plus agressive. En effet, dans l'étude FRISC (43), l'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire (daltéparine) a été plus bénéfique chez les patients ayant une TnTc élevée, alors que dans l'étude CAPTURE (44), c'est l'abciximab qui a permis de réduire les événements cardiaques à court et à moyen terme chez des patients ayant un angor instable avec troponines élevées (9,5% versus 23,9%, $p < 0,001$).

L'étude PARAGON B (45) a montré la baisse des événements coronariens (décès, IDM, récurrence ischémique) à 30 jours chez les patients à troponines positives (9,4% à 11%, ; $p = 0,01$) qui ont bénéficié du Lamifiban. L'étude PRISM (40) a objectivé des résultats similaires à 30 jours en cas de traitement par le Tirofiban (13,0% versus 4,3% ; $p < 0,001$).

A côté de l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire et des antiGp IIb/IIIa, le sous-groupe de patients avec troponines élevées devrait bénéficier d'une stratégie invasive précoce pour améliorer son pronostic. Cela a été prouvé par les études PRISM (40), FRISC II (46) et TATICS-TIMI 18 (47).

Intérêt du dosage des troponines en dehors de la pathologie coronaire aiguë

De nombreuses situations cliniques peuvent entraîner une élévation des troponines et cela en dehors des syndromes coronariens aigus : la contusion myocardique, la myocardite, l'insuffisance cardiaque sévère, le choc septique et les défaillances multiviscérales en réanimation (9).

Les limites du dosage des troponines

Les limites de l'utilisation des troponines sont très importantes à connaître, car leur méconnaissance peut être la source d'erreurs en terme de diagnostic et surtout de prise en charge thérapeutique.

La constatation d'un taux normal de troponines ne constitue pas un diagnostic d'élimination d'angor instable. En effet, un grand nombre de situations cliniques évocatrices d'angor instable peut exister avec un taux normal de troponine à plusieurs prélèvements. Au contraire, un dosage positif de troponine peut ne pas être un argument valable pour conclure à une évolutivité

coronarienne en l'absence d'un contexte clinique et électrocardiographique évocateur. De ce fait, la prudence s'impose quant à l'interprétation d'un dosage de troponine parce qu'il ne suffit pas à lui seul, à évaluer le risque potentiel d'une pathologie coronaire.

Conclusion

La disponibilité et la validation du dosage des troponines cardiaques représente une avancée remarquable. La sensibilité de ce dosage permet de diagnostiquer des «micro-nécroses» myocardiques indétectables par les marqueurs biologiques classiques (CK, CK-MB).

L'intérêt du dosage des troponines est essentiellement de deux ordres :

- Le diagnostic de l'IDM lorsqu'il existe un doute (électrocardiogramme non contributif, bloc de branche gauche, pacemaker) ou après chirurgie.

- La détection d'une souffrance myocardique mineure en cas de syndrome coronarien aigu permettant de stratifier le pronostic et d'identifier les patients à haut risque de développer un événement coronarien et pouvant bénéficier d'un traitement plus agressif par anti-agrégants plaquettaires (Anti GPIIb/IIIa) et par angioplastie coronaire voire pontage aorto-coronarien.

Références

- 1- Bertinchant JP, Polge A. Place du dosage des troponines. *Encycl Méd Chir, Cardiologie*, 11-030-R-50, 2000, 4 p.
- 2- Katus HA, Remppis A, Neumann FJ et al. Diagnostic efficiency of Troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83 : 902-12.
- 3- Norris RM, Johnson RN, White HD, Robinson DR. Non-invasive diagnosis of infarct artery patency after acute myocardial infarction by use of serial plasma troponin T concentrations : importance of measurement of peak levels. *Heart* 1996; 75 : 481-5.
- 4- Bertinchant JP, Larue C, Pernel I et al. Intérêt du dosage de la troponine I cardiaque humaine dans le diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde. *Arch Mal Cœur* 1996 ; 89 : 63-8.
- 5- Bertinchant JP, Laperche T, Polge A et al. Signification pronostique de l'élévation précoce de la troponine I cardiaque chez les

patients en angor instable. *Arch Mal Cœur* 1997 ; 90 : 1615-22.

6- Lindahl B, Venge P, Wallentin L. For the FRISC Study Group. Relation between Troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996 ; 93 : 1651-7.

7- Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *BMJ* 1996; 313 : 262-4.

8- Lindahl B, Venge P, Wallentin L. For the FRISC Study Group. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 : 43-8.

9- Lefèvre G. Les troponines : aspects biologiques et cliniques. *Ann Bio Clin* 2000 ; 58 : 39-48.

10- Boussofara M, Abdennebi M, Ravussin P et al. Intérêt clinique de la troponine I dans la surveillance péri-opératoire des patients coronariens. *La revue Tunisienne d'Anesthésie Réanimation* 1999 ; 7 : 177-80.

11. Ferrière G, Calzolari C, Mani JC et al. Human cardiac troponin I : precise identification of antigenic epitopes and prediction of secondary structure. *Clin Chem* 1998; 44 : 487-93.

12- Ingraham R, Hodges R. Effect of Calcium and subunit interactions on surface accessibility of cysteine residues in cardiac troponin. *Biochem J* 1988 ; 27 : 5891-8.

13- Ingraham R, Swinson C. Binary interactions of troponin subunits . *J Biol Chem* 1984 ; 259 : 9544-8.

14- Lecarpentier Y, Coirault C, Chenk D. Régulation cellulaire et moléculaire de la contraction cardiaque. *Médecine Thérapeutique* 1996 ; 2 : 301-10.

15- Hamm CW, Goldmann BU, Heesch C et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648-53

16- Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV et al. Troponin I is released in bloodstream of patient with acute myocardial infarction not free form but as complex. *Clin Chem* 1997; 43: 1379-85.

17- Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA, Abendschein DR, Geltman EM, Iadenson JH. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1996 ; 42 : 1770-6.

18- Giuliani I, Bertinchant JP, Granier C et al. Determination of cardiac troponin forms in the blood of patients with acute myocardial infarction and patients receiving crystalloids or cold blood cardioplegia. *Clin Chem* 1999 ; 45: 213-22.

19- Wu AHB, Feng YJ, Moore R et al. for the American Association for clinical Chemistry Subcommittee on cTNI standardization. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem* 1998; 44: 1198-208.

20- Apple FS. Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I. *Clin Chem* 1999 ; 45 : 18-20.

21. McDonough JL, Arrell DK, Van Eyk JE. Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 1999 ; 84 : 9-20.

22- Azzazy HME, Alonsozana GL, Jockle GA, Chistenson RH. Elevated cardiac troponin I with no myocardial necrosis in a patient with metastatic liver tumor. *Clin Chem* 1997 ; 43: S138.

23- Roberts WL, Calcote CB, De KB, Holmstrom V, Narlock C, Apple FS. Prevention of analytical false-positive increases of cardiac troponin I on the stratus II analyser. *Clin Chem* 1997 ; 43 : 860-1

24- Nosanchuk JS. False increase of troponin I attributable to incomplete separation of serum. *Clin Chem* 1999 ; 45 : 714.

25- Bohner J, Pape KV, Hannes W, Stegmann T. False-negative immunoassay results for cardiac troponin I Probably due to circulating troponin I autoantibodies. *Clin Chem* 1996 ; 42 : 2046-7.

26- Muller-bandoff M, Hallermayer K, Schroder A et al. Improved ELISA specific for cardiac Troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem* 1997 ; 43: 458-66.

27- Magnus Ohman E, Armstrong PW, Christenson RH et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996 ; 335: 133-41.

28- Cauliez B, Hue G, Lavoinne A. Dosage de la Troponine T cardiaque sur l'automate Elecsys 2010R : Comparaison avec la Troponine I cardiaque. *Ann Biol Clin* 1998 ; 56 : 711- 5.

29- Wu AHB. Biochemical markers of cardiac damage : From traditional enzymes to cardiac specific proteins. *Scand J Clin Lab Invest* 1999 ; 230 : 74-82.

30- Mair J, Morandell D, Genser N et al. Equivalent early sen-

Intérêt des troponines au cours des syndromes coronariens aigus

sitivities of myoglobin, creatinin kinase MB mass, creatinin kinase isoform ratio and cardiac troponin I et T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995 ; 41: 1266-72.

31- Zaninotto M, Altinier S, Lachin M, Carraro P, Plebani M. Fluoroenzymometric method to measure cardiac troponin I in sera of patients with myocardial infarction. *Clin Chem* 1996 ; 42 : 1460-6.

32. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1996 ; 94 : 1291-7

33- Lindhal B, Diderholm E, Lagerquist B et al. Mechanism behind the prognostic value of Troponin T in instable coronary artery disease : A FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 479-86.

34- Adams III JE, Sicard GA, Allen BT et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac Troponin I. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 670-4.

35- Force T, Hbberd P, Weeks G et al. Perioperative myocardial infarction after coronary bypass surgery. *Circulation* 1990; 82 : 903-12.

36- Bertinchant JP, Larue C, Mair J et al. Intérêt du dosage de la troponine I cardiaque humaine dans le diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde. *IBS* 1994 ; 9 : 353-9.

37- Hamm C.W. Risk stratifying acute coronary syndromes: gradient of risk and benefit. *Am Heart J* 1999 ; 138 : S6 - S11.

38- Galvani M, Ottani F, Ferrini D et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997 ; 95 : 2053-9.

39- Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary disease. *Circulation* 1997 ; 96 : 2578-85

40- Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B et al. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of Tirofiban. *Lancet* 1999 ; 354 : 1757-62.

41- Fleming SM, Daly KM. Cardiac Troponins in suspected acute coronary syndrome. a meta-analysis of published trials. *Cardiology* 2001 ; 95 : 66-73

42- Hamm CW and Braunwald EA. classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000 ; 102 : 118-22.

43- Lindahl B, Venge P, Wallentin L .Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *JACC* 1997; 29 : 43-8.

44- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B et al. Benefit of ABCIXIMAB in patients with refractory unstable angina in relation to serum Troponin T levels. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1623-9

45- Newby LK, Magnus Ohman M, Christenson RH et al. Benefit of Glycoprotein IIb/ IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin T-positive status : the PARAGON-B Troponin T substudy. *Circulation* 2001 ; 103 : 2891- 6

46- Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease : FRISC II prospective investigators. Fast Revascularisation during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1999 ; 354 :708-15.