

## SIGNIFICATION CLINIQUE DE L'AUGMENTATION DE LA TROPONINE T CARDIAQUE (cTnT) CHEZ DES PATIENTS INSUFFISANTS RÉNAUX SOUS DIALYSE.

France Desjarlais<sup>1</sup> et Martine Leblanc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Biochimiste clinique  
Département de biochimie  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
5415 boul. de L'Assomption  
Montréal, Qc, H1T 2M4  
fdesjarlais.hmr@ssss.gouv.qc.ca

<sup>2</sup>Néphrologue  
Service de néphrologie  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Le complexe troponine, que l'on retrouve au niveau des filaments fins de l'appareil contractile des fibres musculaires, est constitué de trois protéines : la troponine T (TnT) qui se lie à la tropomyosine, la troponine I (TnI) qui inhibe l'actomyosine- adénosine triphosphatase et la troponine C (TnC) qui lie le calcium. Le complexe troponine joue un rôle fondamental dans la transcription du signal calcique intracellulaire en interaction actine-myosine à l'origine de la contraction musculaire.

Les TnT et TnI des muscles squelettiques et cardiaque sont deux protéines différentes alors que la TnC est la même dans les deux types de muscles. C'est cette spécificité cardiaque des TnT et TnI ainsi que l'observation de leur augmentation dans le sérum suite à un infarctus du myocarde qui a conduit, au début des années 1990, au développement de méthodes de dosage pour la détermination de leur concentration sérique ou plasmatique.

La compagnie Roche Diagnostics détenant un brevet pour le dosage de la troponine T cardiaque (cTnT), les autres compagnies diagnostiques ont été dans l'obligation de développer des méthodes de dosage de la troponine I cardiaque (cTnI). Ces dosages représentant un lucratif marché annuel de plusieurs milliards de dollars, la littérature scientifique a été littéralement inondée d'articles décrivant soit les forces soit les faiblesses de l'un ou l'autre test. Une recherche sur PubMed avec le mot troponine comme paramètre de recherche a conduit, en mars 2004, à 6 763 articles.

La principale faiblesse du dosage de la cTnT se révéla provenir de la réaction croisée d'un des anticorps monoclonaux utilisés dans le test avec la troponine T du muscle squelettique (sTnT) conduisant à des résultats faussement élevés de cTnT en cas d'atteintes musculaires sévères (rhabdomyolyse, dystrophie musculaire, marathoniens) (1,2). On rapportait également une augmentation de la cTnT chez près de 80 % des patients avec insuffisance rénale (IR) alors que la cTnI était rarement augmentée. On postulait qu'il pouvait s'agir chez ces patients de faux positifs causés par la myopathie urémique (3-5).

La compagnie Roche a rapidement réagi pour corriger sa méthode de dosage. En 1997, un test dit de seconde génération remplaçait le test de première génération en substituant à l'anticorps monoclonal 1B10 un nouvel anticorps monoclonal plus spécifique et à haute affinité, le M11.7 (6). Le test sera dit de troisième génération un peu plus tard lorsqu'il sera standardisé à l'aide d'un étalon de troponine cardiaque humaine recombinante. Malgré la meilleure spécificité du nouveau test pour l'isoforme cardiaque de la troponine T, 12,5 % (5/40) des patients en IR sous dialyse et

16 % (4/25) des patients avec dystrophie musculaire présentaient toujours une concentration sérique de cTnT supérieure à 0,2 µg/L, soit plus de deux fois la valeur seuil de 0,1 µg/L associée à l'infarctus du myocarde (6).

Les partisans du dosage de la cTnI émirent alors l'hypothèse, basée sur une étude effectuée chez le rat (7), que cette augmentation de la cTnT proviendrait de la ré-expression dans les myocytes en régénération du gène codant pour l'isoforme cardiaque de la TnT qui est actif dans ces cellules lors de l'embryogénèse, contrairement à l'isoforme cardiaque de la TnI (8). Donc malgré que la nouvelle méthode de dosage de la cTnT soit plus spécifique à l'isoforme cardiaque, c'est cet isoforme qui ne serait plus aussi cardiospécifique.

Confirmant cette hypothèse, une première étude démontrait, chez des patients en IR, l'expression du gène de la cTnT dans 4 biopsies sur 5 de muscles squelettiques (3 biopsies du muscle brachial antérieur et deux du muscle grand oblique de l'abdomen) par analyse de transfert de type western (western blot) (9). Cependant l'anticorps monoclonal utilisé pour révéler la présence de cTnT était différent des anticorps monoclonaux utilisés par Roche dans son test de deuxième génération (M7 : anticorps de capture; M11.7 : anticorps de révélation) et était reconnu pour avoir une faible réactivité croisée avec l'isoforme squelettique de la TnT.

Haller et al. (10) publiaient quelques mois plus tard une étude de biopsies de muscles du tronc chez 5 patients en IR ayant une concentration augmentée de cTnT et chez un contrôle sain (donneur de rein). La synthèse de cTnT, par les cellules musculaires squelettiques, n'a pu être mise en évidence ni au niveau de l'ARN messager (PCR par transcription inverse) ni au niveau de la protéine (immunodétection, immunofluorescence). Les auteurs mentionnaient toutefois que la myopathie urémique étant susceptible d'affecter davantage les muscles des membres que ceux du tronc, il demeurerait possible qu'ils aient manqué une expression extra-cardiaque de la cTnT.

Une autre étude effectuée en 1998 sur 45 biopsies de muscles squelettiques de patients en IR chronique démontrait que, bien que les deux anticorps monoclonaux utilisés par Roche pour le dosage de la cTnT puissent chacun se lier à des isoformes cTnT dans les muscles squelettiques, cette liaison n'entraînait pas de faux positifs dans le test sanguin de deuxième génération de Roche (11).

Ces résultats furent par la suite confirmés par Fredericks et al. (12) qui comparèrent la composition en cTnT de biopsies de muscles obliques extérieurs prélevés chez 19 patients IR en cours de

transplantation rénale et chez 5 donneurs de reins vivants. D'infimes quantités de cTnT (< 5 µg/g de protéines) étaient mesurées dans 2 des 5 extraits cytosoliques des biopsies des sujets contrôles et dans 9 des 19 extraits provenant des patients en IR sans relation cependant avec l'augmentation sérique de la cTnT. Celle-ci n'était décelable qualitativement dans aucun des échantillons musculaires ni par immunodétection ni par immunohistochimie en utilisant les mêmes anticorps monoclonaux que ceux du test de Roche de deuxième génération (M7, M11.7). Les auteurs concluaient que l'urémie n'affecte pas le contenu en cTnT du muscle oblique extérieur et que la cTnT mesurée dans le sérum des patients en IR ne proviendrait pas des muscles squelettiques.

Il restait toutefois la possibilité que la cTnT ou une autre protéine immunoréactive proviennent, chez les patients en IR, des tissus rénaux lésés. Davis et al. (13) vérifièrent cette hypothèse par l'étude de 10 biopsies rénales de patients en IR sans atteinte cardiaque. Par analyse de transfert de type western et en utilisant les deux anticorps monoclonaux du test de Roche, ils démontrèrent que les tissus rénaux ne synthétisaient pas de cTnT ou toute autre protéine immunoréactive.

La différence observée dans la fréquence d'augmentation de la cTnT (20 % à 60 %) et de la cTnI (2 % à 10 %) chez les patients dialysés se révélait intrigante puisque, selon deux méta-analyses (14,15), la performance des deux tests pour prédire les événements cliniques défavorables est similaire chez les autres patients.

Pour tenter d'expliquer cette différence, Wayand et al. (16) mesurèrent les deux troponines en pré- et post-dialyse chez 59 patients hémodialysés et rapportèrent une augmentation significative de la cTnT en post-dialyse alors que la cTnI diminuait et ce peu importe le type de membrane utilisée. Ils postulèrent que la cTnI, plus hydrophobe, se liait davantage à la membrane de dialyse ou que la dialyse entraînait une modification des épitopes de la cTnI reconnus par les anticorps du test conduisant ainsi à de faux résultats négatifs. Cependant d'autres études démontrèrent que la dialyse ne produisait pas un effet reproductible sur la concentration sérique des troponines (17-19).

D'autres explications furent proposées pour expliquer la prévalence différente d'augmentation des deux cTn chez les patients dialysés : la proportion différente de cTnT (6 % à 8 %) et de cTnI (2,5 %) libre dans le cytoplasme qui pourrait conduire, dans un environnement urémique susceptible d'affecter l'intégrité de la membrane des cardiomyocytes, à une fuite plus grande de cTnT dans la circulation; le contenu deux fois plus élevé de cTnT par gramme que de cTnI dans le myocarde; la perturbation variable, due à la perte de la fonction rénale, de la clairance des troponines, celles-ci ayant des masses moléculaires et des demi-vies différentes (cTnT > cTnI); la libération des deux troponines dans la circulation sous différentes formes moléculaires : la cTnT sous forme de complexe intact cTnT:I:C, de cTnT libre et de fragments immunoréactifs et la cTnI sous forme de complexes cTnT:I:C et cTnI:C et très peu de cTnI libre; les diverses modifications biochimiques subies par la cTnI dans la circulation comme la phosphorylation, l'oxydation et la protéolyse qui sont susceptibles de masquer ses épitopes antigéniques contrairement à la cTnT qui s'est révélée beaucoup plus stable.

L'imprécision du dosage de la cTnI plus grande dans les faibles concentrations et entraînant un seuil de valeurs de

référence plus élevé comparativement au dosage de la cTnT pourrait aussi contribuer à expliquer la différence d'incidence de résultats anormaux entre les deux troponines chez les patients dialysés (16).

Une différence significative dans la fréquence d'augmentation de la cTnI chez les patients en IR était même observée entre deux méthodes de dosage de la cTnI (20).

Il est intéressant de noter que pendant ce temps, plusieurs faiblesses affectant les dosages de la cTnI étaient rapportées : faux positifs analytiques fréquents dus à la formation de microfilaments dans le milieu réactionnel; imprécision trop élevée au niveau du seuil médical décisionnel; épitopes antigéniques situés dans une partie instable de la molécule; réactivité variable des différentes formes moléculaires (complexée, phosphorylée, oxydée); molécule fortement chargée positivement dont la réactivité peut être affectée par la liaison à des molécules chargées négativement (comme l'héparine); susceptibilité élevée à l'interférence des anticorps hétérophiles, des anticorps anti-anticorps de souris et du facteur rhumatoïde.

Ainsi la compagnie Beckman Coulter lançait sur le marché en 2001 une méthode de dosage améliorée de la cTnI basée sur l'utilisation de nouveaux anticorps monoclonaux dirigés contre des épitopes situés dans la partie stable de la molécule (21).

Alors que les compagnies produisant des réactifs pour le dosage de la cTnI étaient fortement encouragés à modifier leurs méthodes de dosage pour cibler des épitopes dans la partie stable de la molécule, voilà qu'un article publié dans *Clinical Chemistry* remettait en doute la pertinence de cette recommandation. Ainsi Eriksson et al. (22), suite à une étude de recouvrement de la cTnI ajoutée à des sérums de patients avec ou sans syndrome coronarien aigu, rapportait une fréquence élevée d'une interférence négative sur leur essai immunofluorométrique de type sandwich utilisant deux anticorps monoclonaux dirigés contre des épitopes dans la partie centrale stable de la cTnI. Le recouvrement était significativement augmenté en modifiant la technique par l'addition d'un deuxième anticorps de capture dirigé contre un épitope situé en N-terminal et d'un deuxième anticorps de révélation dirigé contre un épitope en C-terminal. L'interférence négative affectait environ 10 % des échantillons provenant de patients avec ou sans syndrome coronarien aigu. Deux essais commerciaux utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre la partie stable de la molécule présentaient la même interférence négative. Les auteurs n'ont pas identifié la cause de l'interférence mais recommandaient pour le dosage de la cTnI le développement d'immunoessais à 4 anticorps ou bien de techniques plus sensibles.

Se pouvait-il dès lors que ce soit les dosages de la cTnI qui donnent des résultats trop bas chez les patients dialysés? Seules les études cliniques pouvaient répondre à cette question.

Donc suite aux études démontrant que l'augmentation de cTnT dans le sérum de certains patients en IR sous dialyse n'était pas due à une interférence analytique, les recherches s'orientèrent vers la signification clinique de cette augmentation. Cependant la grande variabilité dans le nombre et la sélection des patients, la durée du suivi, les valeurs seuils utilisées pour l'interprétation des résultats, les méthodes de dosage non standardisées de la cTnI, les tests statistiques et les événements cliniques répertoriés ont entraîné une grande confusion dans l'interprétation des données.

Les premières études cliniques publiées semblaient démontrer que l'augmentation de cTnT chez les patients en IR n'était pas associée à la morbidité cardiaque (23-27). Ces études étaient cependant basées sur un nombre restreint de patients suivis sur une période maximale de 18 mois et regroupaient des patients traités soit médicalement, soit par dialyse ou transplantation.

Par la suite, de nombreuses études allaient démontrer que l'augmentation de la cTnT chez les patients en IR sous dialyse était associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiaques et/ou de la mortalité globale (17,18) (28-41). Le pouvoir pronostique du test augmentait avec la durée du suivi. L'augmentation de cTnT était de plus associée à l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'âge, les concentrations de protéine C-réactive (CRP), d'albumine et/ou de pré-albumine ainsi qu'aux facteurs de risque ou à la maladie cardiovasculaire pré-existante. Dans la plus récente de ces études, deFilippi et al. (41) rapportaient, suite à la coronarographie de 67 patients hémodialysés, un risque 3,7 fois plus élevé de maladie artérielle coronaire chez les patients dont la concentration de cTnT se situait dans le quatrième quartile comparativement à ceux dans le premier quartile. Une augmentation de la CRP, protéine de l'inflammation, apparaissait potentialiser une augmentation de cTnT. Ainsi, si la CRP était normale, un taux bas ou élevé de cTnT ne permettait pas de différencier un risque de mortalité cardiaque. Par contre, si la CRP était élevée, un taux bas ou élevé de cTnT permettait de discriminer les patients à risque élevé de mort cardiaque.

Parallèlement au débat sur la signification clinique de l'augmentation de la cTnT chez les patients dialysés, l'interprétation des résultats élevés de troponine en général évoluait, passant de marqueurs de l'infarctus du myocarde à indicateurs de dommages ou de nécrose cardiaques. Des concentrations élevées de troponine ne sont maintenant considérées diagnostiques de l'infarctus du myocarde qu'en présence d'une variation caractéristique de concentration (augmentation suivie d'une diminution) accompagnée de symptômes cliniques ou de changements à l'ECG caractéristiques de l'ischémie (42). Des concentrations élevées stables de troponine en l'absence de signes d'ischémie caractérisent les atteintes cardiaques non ischémiques. Contrairement à l'interprétation du test lors de son introduction en clinique, on ne parle plus aujourd'hui que rarement de faux positifs de troponine puisque l'on considère qu'une concentration élevée résulte de toute atteinte du muscle cardiaque.

La notion de valeur seuil pour l'interprétation d'un résultat de troponine évoluait également dans le même temps. On ne parle plus aujourd'hui d'une seule valeur seuil mais de plusieurs : le seuil des « normaux » correspondant au 99<sup>e</sup> percentile d'un échantillon d'individus sains (cTnT < 0,01 µg/L); le seuil analytique où le CV de la méthode de dosage est ≤ à 10 % (cTnT < 0,03 µg/L); et le seuil de l'infarctus du myocarde déterminé à partir d'une courbe ROC (cTnT > 0,10 µg/L).

En 2002, l'*American College of Cardiology* se prononçait dans un article du style *State-of-the-art* (43) sur le sujet des cTn dans l'IR. Suite à une revue exhaustive de la littérature, les auteurs concluaient qu'une concentration élevée de cTnT chez un patient en IR sous dialyse ne devait jamais être ignorée. Si l'analyse séquentielle de la cTnT démontre une augmentation significative de la concentration sérique, on peut croire au développement de nouveaux dommages cardiaques. Si la cTnT se maintient élevée

mais stable, le patient n'est probablement pas dans un épisode aigu d'un syndrome coronarien. Les auteurs rappellent aussi qu'une concentration normale de cTnT conserve la même valeur prédictive négative dans cette population clinique particulière que dans la population en général. Ils suggèrent que les patients en IR, dont la concentration sérique de cTnT est élevée, soient soumis à une thérapie plus agressive visant la modification des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et éventuellement à une coronarographie notamment en évaluation pré-greffe rénale. Les auteurs mentionnent en terminant que des études supplémentaires sont requises afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'augmentation de la cTnT chez ces patients.

L'hypertrophie ventriculaire gauche, la surcharge hydrique entraînant un étirement du coeur, la fibrose myocardique, la diminution de la compliance artérielle, l'hypertrophie de la paroi vasculaire, des lésions ischémiques silencieuses ou une modification du processus d'apoptose ont été proposées comme mécanismes autres que l'artériosclérose susceptibles de provoquer une augmentation de la concentration de troponine.

Dans un éditorial publié dans la revue *Circulation* (44), les auteurs mentionnent que l'augmentation de la cTnT chez certains patients dialysés considérée comme un désavantage du test par les cardiologues serait en fait un avantage pour les néphrologues leur permettant de cibler leurs patients à haut risque de mortalité et ainsi d'intervenir précocement. Comme tous les tests de laboratoire, la mesure de la cTnT sérique ne constitue qu'un morceau du casse-tête diagnostique et doit donc être interprétée en tenant compte de tous les autres paramètres cliniques.

Il reste maintenant à démontrer si un traitement plus agressif des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires permet d'abaisser la concentration de la cTnT et conséquemment de diminuer la morbidité et la mortalité cardiaques chez ces patients. Une première étude dans ce sens a récemment été publiée (45). Le traitement durant un an au dilazep, un agent anti-plaquettaire, de 20 patients hémodialysés avec hypertrophie ventriculaire gauche a entraîné une diminution significative de 50 % de la cTnT alors que chez les 20 patients du groupe témoin traités avec placebo, la concentration n'a pas varié. Cette étude ouvre la voie à l'intervention thérapeutique chez les patients sous dialyse dont la concentration de cTnT sérique est élevée.

Au début 2001, avant l'avalanche de publications sur la signification clinique de l'augmentation de la cTnT chez les patients en IR sous dialyse, nous avons entrepris à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont, une étude prospective sur l'ensemble de notre population dialysée (hémodialyse et dialyse péritonéale) sans égard à des critères d'inclusion. Nous avons mesuré la cTnT (Elecys 2010, Roche Diagnostics), la cTnI (Centaur, Bayer Diagnostics), la CK-MB masse (Elecys 2010, Roche Diagnostics), la CK totale (Hitachi 717, Roche Diagnostics) et la CRP (Immagine, Beckman Coulter) en janvier 2001 (temps 0), juin 2001 (temps 6 mois) et janvier 2002 (temps 12 mois) dans le cadre du bilan biochimique mensuel de ces patients. Le but de l'étude était de déterminer la relation entre les concentrations sériques des différents marqueurs et l'évolution clinique des patients.

Nous avons ainsi compilé un total de 836 résultats pour chacun des tests chez 345 patients en hémodialyse (HD) et 159 résultats pour 69 patients en dialyse péritonéale ambulatoire (DPAC). La répartition de l'ensemble des résultats est présentée au Tableau 1.

**Tableau 1**

Répartition des résultats des différents marqueurs chez les patients dialysés,

	CK-MB/CK	cTnT		cTnI		CRP
Valeurs seuils	> 0,03	> 0,03 µg/L	> 0,10 µg/L	> 0,32 µg/L	> 1,50 µg/L	> 8 mg/L
Hémodialyse	46 %	64 %	22 %	2 %	0,6 %	47 %
Dialyse péritonéale	41 %	65 %	34 %	2 %	0 %	30 %

Comme la population de la dialyse est changeante due aux décès, greffes rénales et transferts, nous n'avons pu enregistrer trois résultats consécutifs que pour 220 des 345 patients HD et 35 des 69 patients de la DPAC. Chez ces patients, nous avons calculé une variation intra-individuelle moyenne de cTnT égale à 31 % pour les patients HD et 25 % pour les patients DPAC. Cette variation est faible si l'on tient compte qu'elle inclut une variation analytique de près de 10 %. Ainsi la concentration de cTnT n'est pas fluctuante mais demeure stable à long terme chez un individu donné. Toute variation significative à la hausse de cette concentration devrait donc être considérée comme étant cliniquement significative.

Une compilation préliminaire de nos résultats avait démontré que le groupe des patients décédés (mortalité toutes causes) présentait une incidence significativement plus élevée ( $p < 0,01$ ) de cTnT > 0,03 µg/L, de CK-MB masse/CK totale > 0,03 et de CRP > 8 mg/L par rapport au groupe de patients survivants.

L'analyse statistique multivariée a démontré que la morbidité cardiaque (infarctus, angine instable, revascularisation) était significativement associée à une concentration de cTnT supérieure à 0,05 µg/L alors que la mortalité cardiaque était significativement associée à une concentration de cTnI > 0,32 µg/L. Parmi les 15 patients ayant une concentration de cTnI > 0,32 µg/L, 7 sont décédés et 8 ont subi un événement cardiaque dans un délai moyen de 4,7 mois après l'obtention du résultat élevé de cTnI (1 à 11 mois) (46).

Notre étude, dont les résultats détaillés seront publiés ultérieurement, suggère que l'augmentation des cTn en dialyse serait associée à une atteinte cardiaque souvent cliniquement silencieuse, qu'une augmentation persistante de cTnT indique un risque augmenté d'un événement cardiaque alors qu'une augmentation de cTnI au-delà du seuil analytique indique un risque élevé de mortalité cardiaque à court ou à moyen terme.

Les données récentes de la littérature semblent donc indiquer que l'augmentation de la cTnT chez les patients dialysés ne constitue pas un faux résultat analytique mais serait plutôt un marqueur de mauvais pronostic qui devrait entraîner une intervention thérapeutique chez ces patients.

Un article publié tout récemment dans *Circulation* (47) allait toutefois relancer le débat. Les auteurs, à l'aide d'une technique d'immunoprécipitation utilisant un mélange de 5 anticorps anti-cTnT dirigés contre des épitopes dispersés dans toute la molécule et liés à des billes de sépharose, ont isolé et concentré des fragments de cTnT dans des sérums de patients dialysés. Les fragments furent par la suite séparés par électrophorèse sur gel puis visualisés à l'aide d'une technique de transfert de type western. Plusieurs fragments de cTnT de poids moléculaire variant de 8 à 25 kDa étaient visibles dans les sérums des patients dialysés même chez ceux dont la concentration de cTnT était

inférieure à 0,01 µg/L. Un pool de sérums provenant de sujets sains ne présentait aucune bande alors que l'addition de cTnT purifiée à ce pool entraînait l'apparition d'une seule bande. Les auteurs rapportent également une tendance à la hausse de la concentration sérique de la cTnT avec la durée du traitement en dialyse. Ils postulent que l'accumulation, due à l'insuffisance rénale, de fragments de dégradation de la cTnT serait responsable des concentrations sériques élevées de cTnT. Cependant ils reconnaissent que leur étude est limitée par l'indisponibilité d'une forme non marquée des anticorps monoclonaux utilisés dans le test de Roche et qu'il leur est donc impossible d'évaluer l'impact de la présence de ces fragments de dégradation sur le dosage sérique de la cTnT. Il faut également mentionner que les auteurs n'ont pas évalué la présence de fragments dans des sérums provenant de patients ayant une concentration sérique élevée de cTnT due à un syndrome coronarien aigu.

## RÉFÉRENCES

1. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992;38:386-93.
2. Wu AHB, Valdez R, Apple FS, Gornet T, Stone MA, Mayfield-Stokes S et al. Cardiac troponin T immunoassay for diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1994;40:900-7.
3. Hafner G, Thome-Kromer B, Schaub J, Kupferwasser I, Ehrental W, Cummins P et al. Cardiac troponins in serum in chronic renal failure. *Clin Chem* 1994;40:1790-1.
4. Bhayana V, Gougoulis T, Cohoe S, Henderson AR. Discordance for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem* 1995;41:312-7.
5. Willging WS, Keller F, Steinbach G. Specificity of cardiac troponins I and T in renal disease. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:87-92.
6. Müller-Bardorff M, Hallermayer K, Schröder A, Ebert C, Borgya A, Gerhardt W et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem* 1997;43:458-66.
7. Saggin L, Gorza L, Ausoni S, Schiaffino S. Cardiac troponin T in developing, regenerating, and denervated rat skeletal muscle. *Development* 1990;110:547-54.
8. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or

- diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995;61:1710-5.
9. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997;43:976-82.
  10. Haller C, Zehelein J, Remppis A, Müller-Bardorff M, Katus HA. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clin Chem* 1998;44:930-8.
  11. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PAW, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased 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.
  12. 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.
  13. Davis GK, Labugger R, Van Eyk JE, Apple FS. Cardiac troponin T is not detected in Western blots of diseased renal tissue. *Clin Chem* 2001;47:782-3.
  14. Fleming SM, Daly KM. Cardiac troponins in suspected acute coronary syndrome: a meta-analysis of published trials. *Cardiology* 2001;95:66-73.
  15. Olatidoye AG, Wu AHB, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998;81:1405-10.
  16. Wayand D, Baum H, Schätzle G, Schärf J, Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clin Chem* 2000;46:1345-50.
  17. Porter GA, Norton T, Bennett WB. Troponin T, a predictor of death in chronic haemodialysis patients. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl N):N34-N37.
  18. Löwber 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.
  19. Tun A, Khan IA, Win MT, Hussain A, Hla TA, Wattanasuwan 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.
  20. Gaze DC, Fredericks S, Collinson PO, Holt DW, Carter ND. Immulite turbo cardiac troponin I does not correlate with Stratus CS in patients with renal failure. *Clin Chem* 2001;47(6Suppl):A201 (Abstract).
  21. Uettwiller-Geiger D, Wu AHB, Apple FS, Jevans AW, Venge P, Olson MD et al. Multicenter evaluation of an automated assay for troponin I. *Clin Chem* 2002;48:869-76.
  22. Eriksson S, Junikka M, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, Alfthan H, Pettersson K. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays from a frequently occurring serum and plasma component. *Clin Chem* 2003;49:1095-1104.
  23. 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.
  24. 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.
  25. Ooi D, House AA. Cardiac troponin T in hemodialyzed patients. *Clin Chem* 1998;44:1410-6.
  26. McNeil AR, Marshall M, Ellis CJ, Hawkins RC. Why is troponin T increased in the serum of patients with end-stage renal disease? *Clin Chem* 1998;44:2377-8 (Letter to the Editor).
  27. Stoffel MP, Pollok M, Baldamus CA. Troponin I is a better prognostic parameter of cardiovascular events in asymptomatic patients on haemodialysis than troponin T. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1259 (Letter to the Editor).
  28. Roppolo LP, Fitzgerald R, Dillow J, Ziegler T, Rice M, Maisel A. A comparison of troponin T and troponin 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.
  29. Ooi DS, Veinot JP, Wells GA, House AA. Increased mortality in hemodialyzed patients with elevated serum troponin T: a one-year outcome study. *Clin Biochem* 1999;32:647-52.
  30. Stolear JC, Georges B, Shita A, Verbeelen D. The predictive value of cardiac troponin T measurements in subjects on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1961-7.
  31. Dierkes J, Domröse U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann H-P, Neumann KH et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000;102:1964-9.
  32. 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.
  33. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, Wells GA. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2001;47:412-7.
  34. Apple FS, Murakami MM, Davis GK, Quist HE, Dahlmeier BA, Herzog CA et al. Prognostic value of cardiac troponin testing in end stage renal disease. *Clin Chem* 2001;47(Suppl):A203 (Abstract).

35. Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, Tuppin P, Courvoisier CL, Calonge VM et al. Factors associated with increased serum 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.
36. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941-5.
37. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:68-75.
38. Löwbeer C, Gutierrez A, Gustafsson SA, Norrman R, Hulting J, Seeberger A. Elevated cardiac troponin T in peritoneal dialysis patient is associated with CRP and predicts all-cause mortality and cardiac death. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2178-83.
39. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S et al. Diagnostic value of troponin for alterations in left ventricular mass and function in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:1884-90.
40. Löwbeer C, Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B, Gustafsson A et al. Elevated cardiac troponin T in predialysis patients is associated with inflammation and predicts mortality. *J Intern Med* 2003;253:153-60.
41. deFilippi C, Wasserman S, Rosario S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003;290:353-9.
42. The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society Of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of myocardial infarction. *J Amer Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
43. Freda BJ, Wilson Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency. State-of-the-art paper. *J Amer Coll Cardiol* 2002;40:2065-71.
44. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;106:2871-2.
45. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Ugai K, Takahashi Y, Tanaka A et al. Effect of dilazep dihydrochloride on serum cardiac troponin T levels in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2002;25:50-4.
46. Côté-Pagé V, Mansour F, Desjarlais F, Lebrun M, Pichette V, Lapointe J et al. Cardiac troponin T and I in a cohort of dialysis patients: relation with outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:262A (Abstract).
47. Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation* 2004;109:23-5.

#### ABRÉVIATIONS

- ARN : acide ribonucléique  
 CRP : protéine C réactive  
 cTnl : troponine I cardiaque  
 cTnT : troponine T cardiaque  
 DPAC: dialyse péritonéale ambulatoire chronique  
 sTnT : troponine T squelettique  
 HD : hémodialyse  
 IR : insuffisance rénale  
 PCR : réaction en chaîne polymérase  
 ROC : receiver operating curve  
 TnC : troponine C  
 TnI : troponine I  
 TnT : troponine T