

# 32<sup>èmes</sup> Journées Nationales COLLEGE NATIONAL DE BIOCHIMIE DES HÔPITAUX

## Les troponines : causes d'augmentation non spécifiques



*Augmentation de troponine(s) en dehors des SCA*

Edith Bigot-Corbel - MCU-PH Biochimie, CHU de Nantes, HGRL



COLLEGE NATIONAL DE BIOCHIMIE DES HÔPITAUX

*Organisme de formation continue n°82 07 00551 07*

**32<sup>èmes</sup> Journées Nationales**

**Jeudi 25 et vendredi 26 janvier 2024**

hôtel Ibis Paris 17 Clichy-Batignolles

**DECLARATION D'INTERET  
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION  
RÉALISÉES POUR LE CNBH**

**Dr Edith Bigot-Corbel**

Exerçant au CHU de Nantes-Pôle de Biologie- Service de Biochimie générale et spécialisée, Hôpital G & R Laënnec, déclare sur l'honneur **ne pas avoir d'intérêt**, direct ou indirect (financier), avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le sujet et les DMDIV présentés.**



# QUELQUES EXEMPLES



# CHU de Nantes: TnTc HS stat Roche



99<sup>ème</sup> percentile < **14 ng/L « Rule out »**

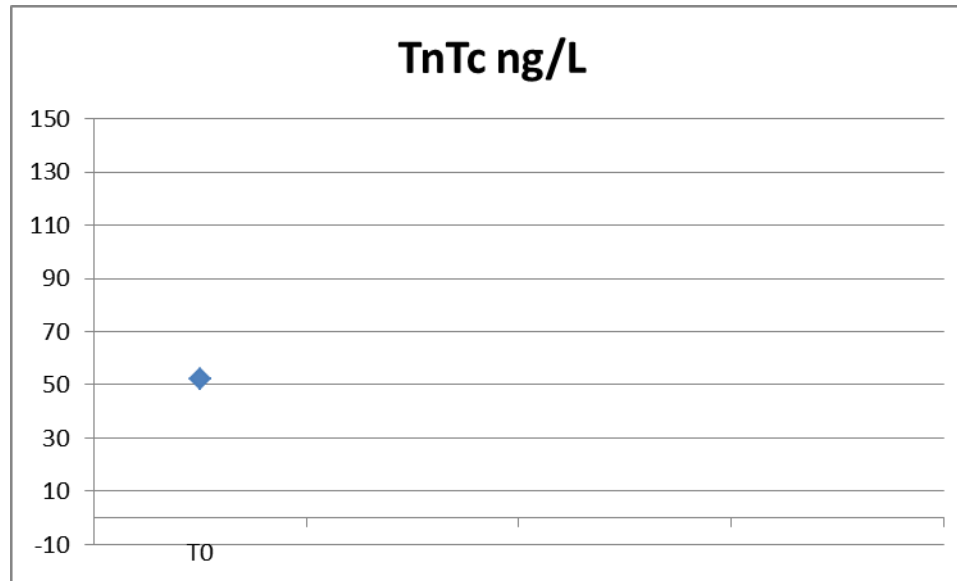
Valeur inclusion > **50 ng/L « Rule in »**

TnTc HS stat Roche

99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L

Valeur inclusion: 50 ng/L

# Cas 1



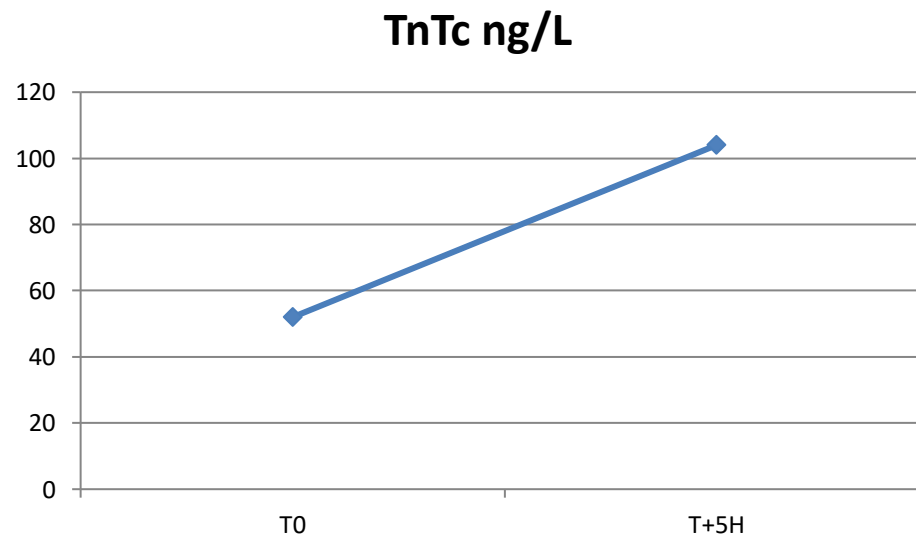
TnTc H<sub>0</sub> : 52 ng/L

# Cas 1

TnTc HS stat Roche

99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L

Valeur inclusion: 50 ng/L



TnTc H<sub>0</sub> : 52 ng/L

TnTc H<sub>5</sub>: 104 ng/L

→ Cinétique +

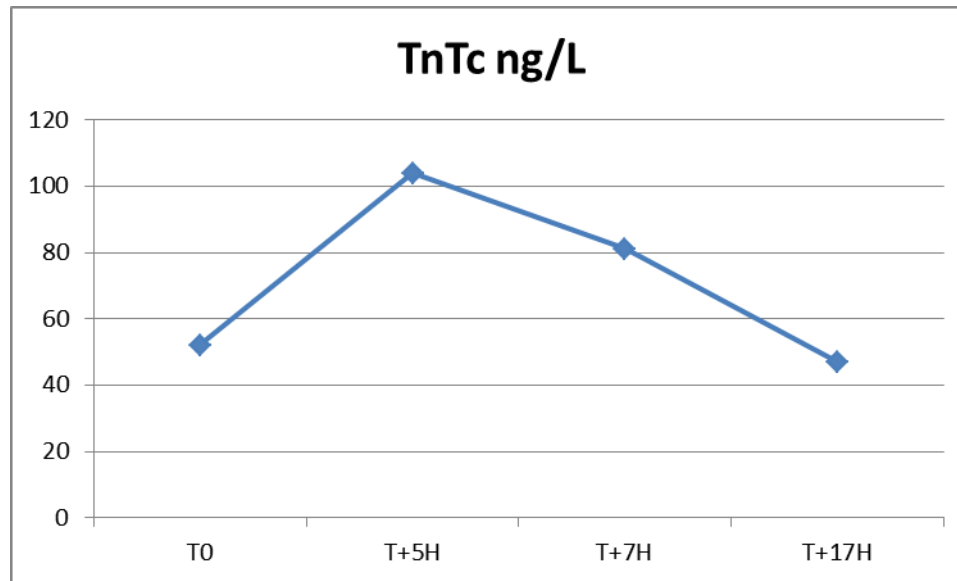
# Cas 1

TnTc HS stat Roche

99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L

Valeur inclusion: 50 ng/L

Homme de 26 ans  
Chute de 6 mètres  
Sortie à H24



**Contusion thoracique**



## Cas 2

TnTc HS stat Roche

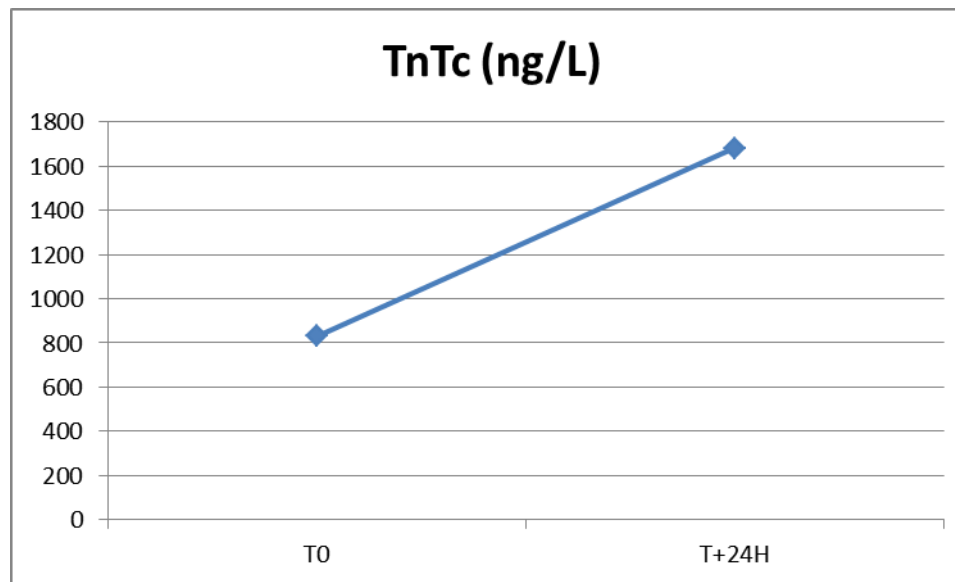
99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L

Valeur inclusion: 50 ng/L

Patient 48 ans  
80 kg

**SCA stenté en 2021**

Mucoviscidose



TnTc HS stat Roche

99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L

Valeur inclusion: 50 ng/L

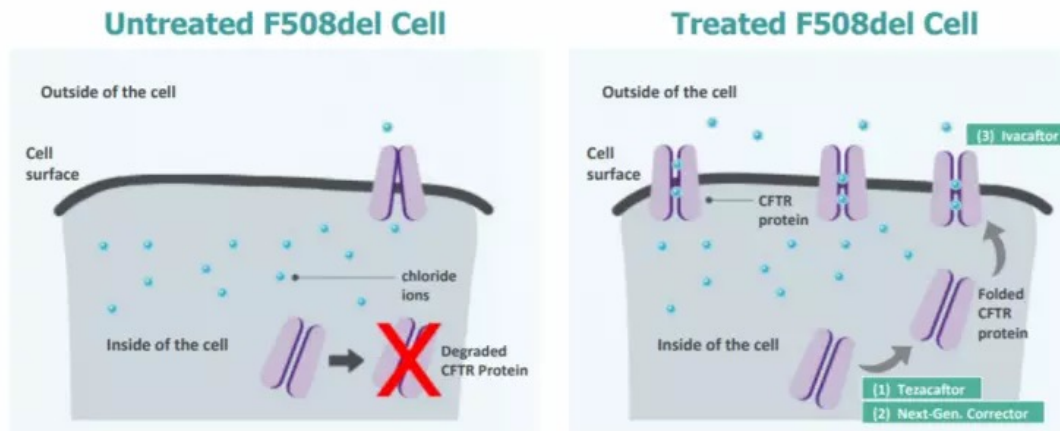
## Cas 2

Patient 48 ans  
80 kg

**SCA stenté en 2021**

Mucoviscidose  
mutation hétérozygote delta  
F508

**Traité par Kaftrio<sup>®</sup> depuis 1  
mois**



*Kaftrio<sup>®</sup> : élexacaftor/ ivacaftor/ tezacaftor*

TnTc HS stat Roche

99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L

Valeur inclusion: 50 ng/L

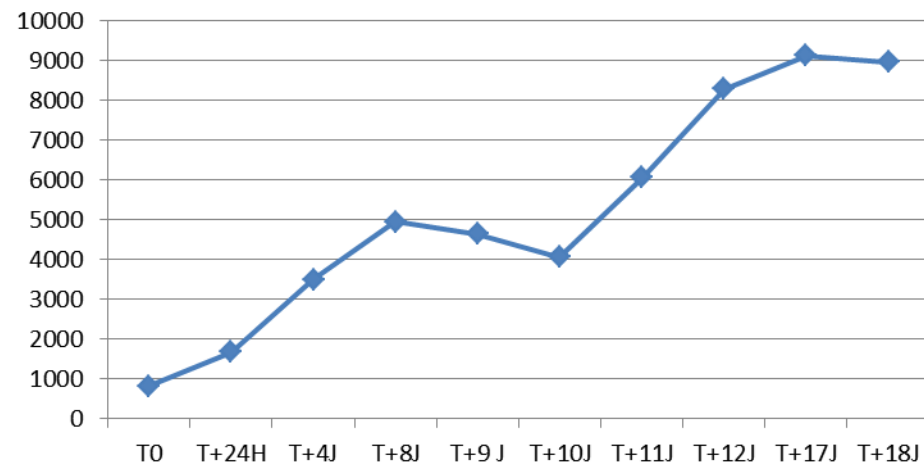
## Cas 2

Patient 48 ans  
80 kg

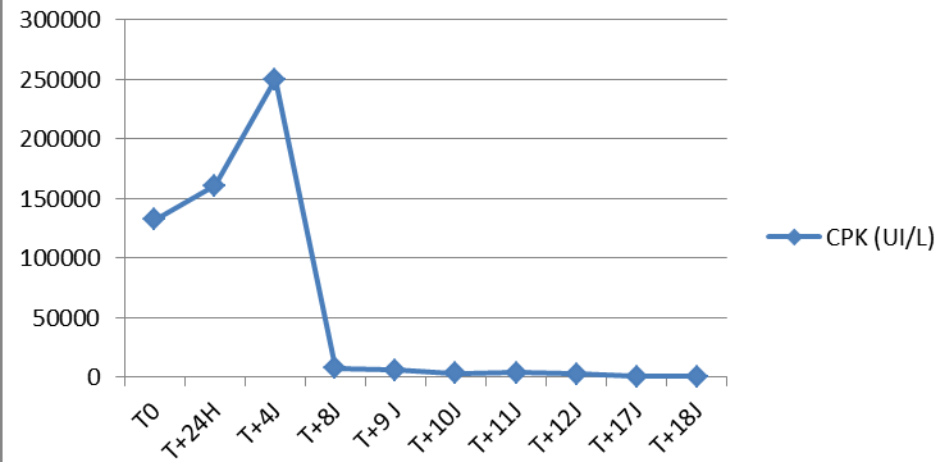
**SCA stenté en 2021**

Mucoviscidose  
*Traité par Kaftrio<sup>®</sup>  
depuis 1 mois*

### TnTc (ng/L)



### CPK (UI/L)



**Rhabdomyolyse**

*TnTc HS stat Roche*

*99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L*

*Valeur inclusion: 50 ng/L*

## Cas 3

- **Madame M. 97 ans**
  - Hospitalisée pour pneumopathie d'origine probablement bactérienne
- Oxygénorequérante
  - TnTc H<sub>0</sub> : 48 ng/L

*TnTc HS stat Roche*

*99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L*

*Valeur inclusion: 50 ng/L*

## Cas 3

- **Madame M. 97 ans**
  - Hospitalisée pour pneumopathie d'origine probablement bactérienne
- **Oxygénorequérante**
  - TnTc H<sub>0</sub> : 48 ng/L
  - TnTc H<sub>3</sub> : 48 ng/L
  - DFG (CKD-EPI): 43 mL/min/1,73m<sup>2</sup>
  - *Nt-proBNP: 28123 ng/L*

**Insuffisance rénale  
Insuffisance cardiaque**

*TnTc HS stat Roche*

*99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L*

*Valeur inclusion: 50 ng/L*

## Cas 4

- **Madame G. 68 ans**
  - TnTc : 70 ng/L

*TnTc HS stat Roche*

*99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L*

*Valeur inclusion: 50 ng/L*

## Cas 4

- **Madame G. 68 ans**
  - TnTc : 70 ng/L
  - DFG : 24 mL/min/1,73m<sup>2</sup>

**Insuffisance rénale**

## Cas 5

*TnTc HS stat Roche*

*99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L*

*Valeur inclusion: 50 ng/L*

**Madame B. 37 ans**

TnTc : 2187 ng/L le 01/05/2023



*TnTc HS stat Roche*

*99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L*

*Valeur inclusion: 50 ng/L*

## Cas 5

### **Madame B. 37 ans**

TnTc : 2187 ng/L le 01/05/2022

TnTc : 1778 ng/L le 02/05/2022

Adenocarcinome pulmonaire 2019 multimétastatique

Chimiothérapie classique

Radiothérapie 60 Gy

**Prembrozilumab (37 Cures)**

**Atteinte toxique  
Myocardite**

*TnTc HS stat Roche*

*99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L*

*Valeur inclusion: 50 ng/L*

## Cas 6

- Mr R. 21 ans
- Le 15/05, a fait un **marathon** (42 km), contexte de chaleur ++.
- 12h malaise sans prodrome (**douleur thoracique**, dyspnée) avec **perte de connaissances de 30 min.**
- Surveillance médicale jusque 15h, puis retour à domicile.
- Hospitalisé le lendemain au CHU de Nantes

# Cas 6

*TnTc HS stat Roche*

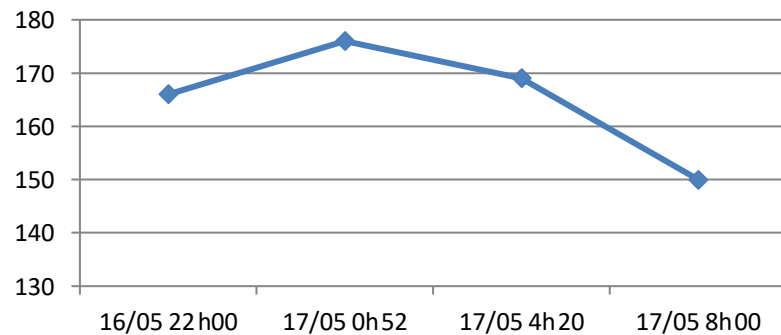
*99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L*

*Valeur inclusion: 50 ng/L*

- Mr R. 21 ans
- Le 15/05: marathon
- 12h malaise : douleur thoracique, dyspnée  
perte de connaissances de 30 min.
- 16/05 Hospitalisé au CHU de Nantes

Déshydratation aiguë  
défaillance rénale, avec cytolyse  
hépatique (TP normal) sur  
rhabdomyolyse

**TnTc HS**



## TnTc HS stat Roche

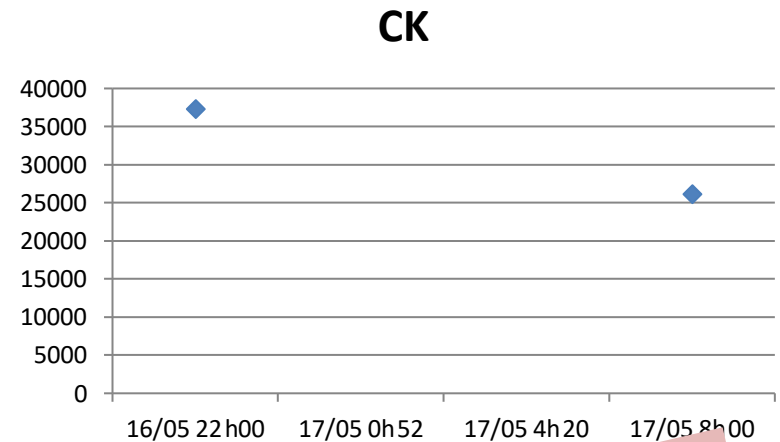
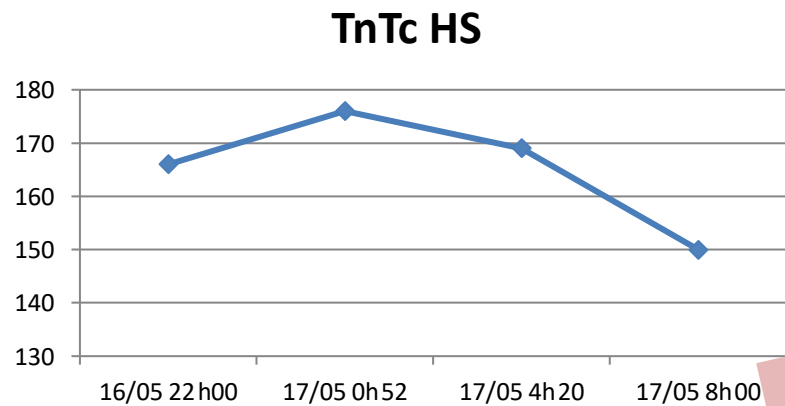
99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L

Valeur inclusion: 50 ng/L

- Mr R. 21 ans
- Le 15/05: marathon
- 12h malaise : douleur thoracique, dyspnée  
perte de connaissances de 30 min.
- 16/05 Hospitalisé au CHU de Nantes

## Cas 6

Déshydratation aiguë  
défaillance rénale, avec cytolyse  
hépatique et TP normal sur  
rhabdomyolyse



Avis réa de garde :  
probable élévation de la troponine en lien  
avec IRA



DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2023; 61(1): e11–e12

Letter to the Editor

Matthieu Deltombe and Damien Gruson\*

**High-sensitive cardiac troponin T: are turbulences coming?**

Cardiac  
Troponin I?



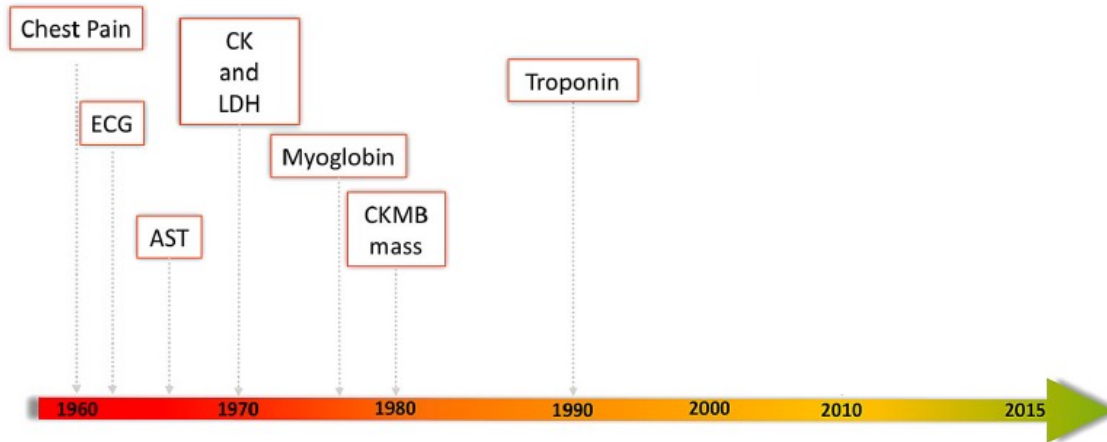
# Un concept initial

1965: découverte de troponine par Ebashj et Kodama

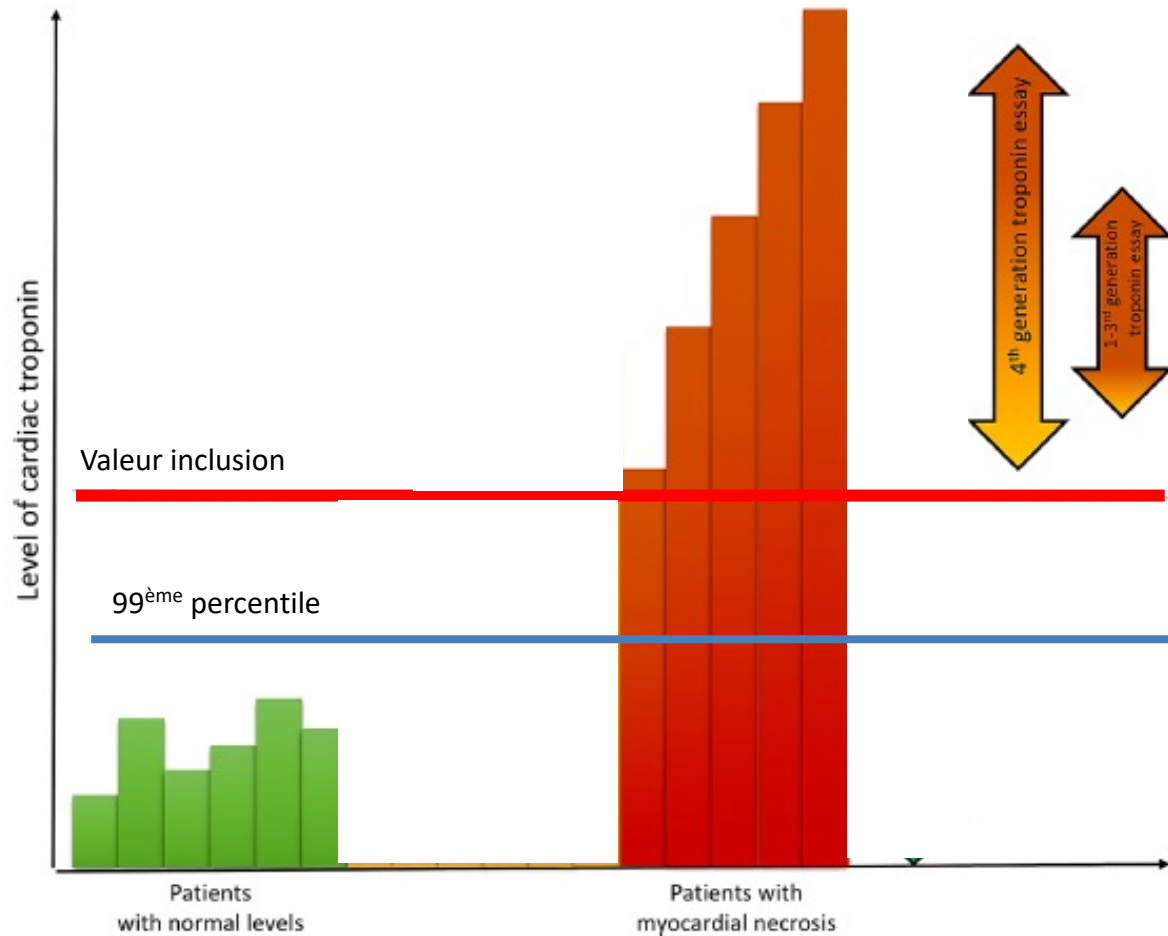
1973: sous unités distinctes Greaser et Gergeley

1992 : Troponine T > CK-MB

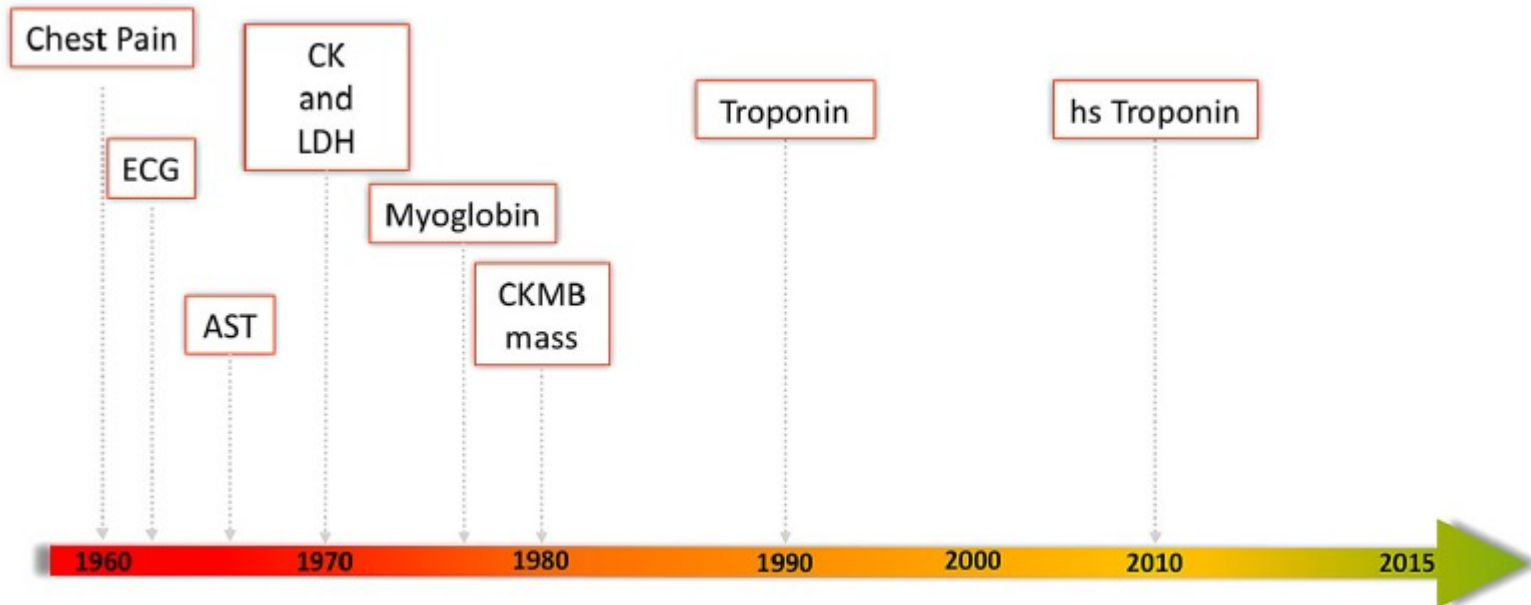
**2000 : redéfinition IDM et Troponine = « gold standard »**



# Un concept basé sur le 99<sup>ème</sup> percentile et qui dure 4 générations!

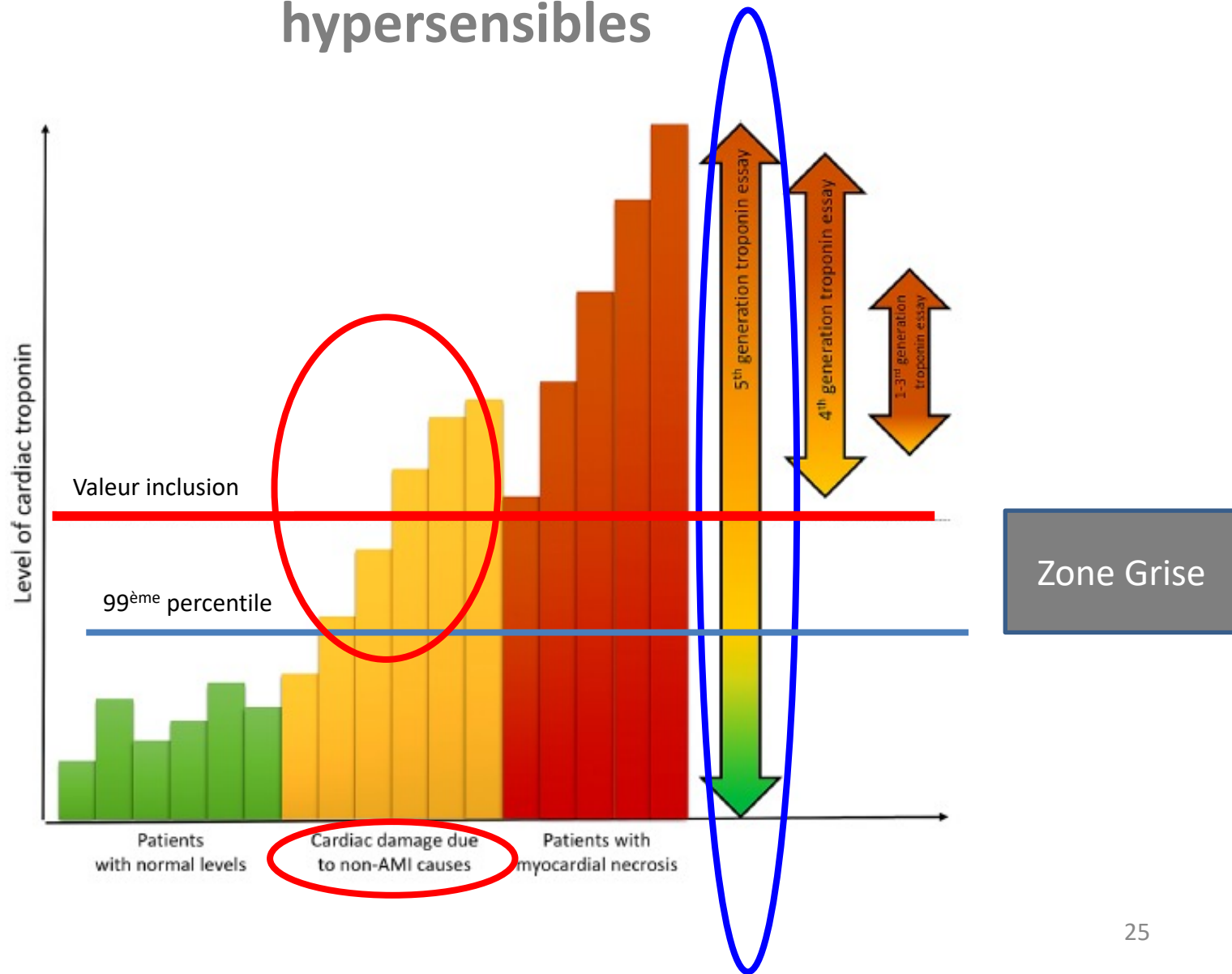


# 2010: mise sur le marché des troponines HS





# Le concept revisité avec les méthodes de dosage hypersensibles



# Le concept revisité



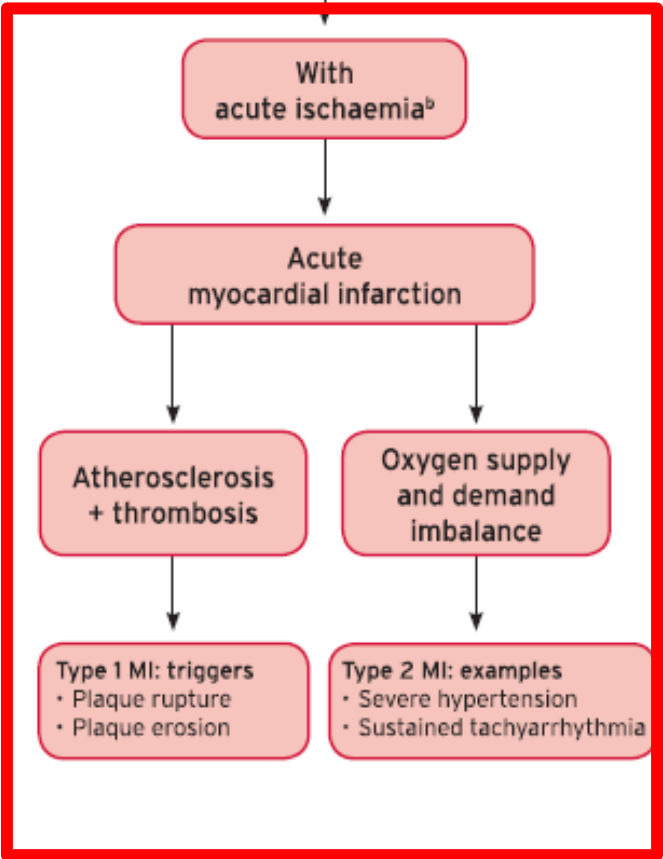
≠



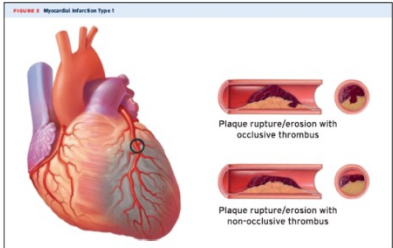
# 4<sup>ème</sup> définition universelle de l'IDM (2018)

Elevated Cardiac Troponin Value(s) >99th percentile URL

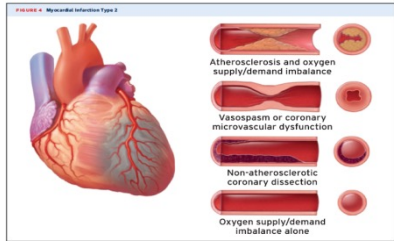
Troponin rise and/or fall



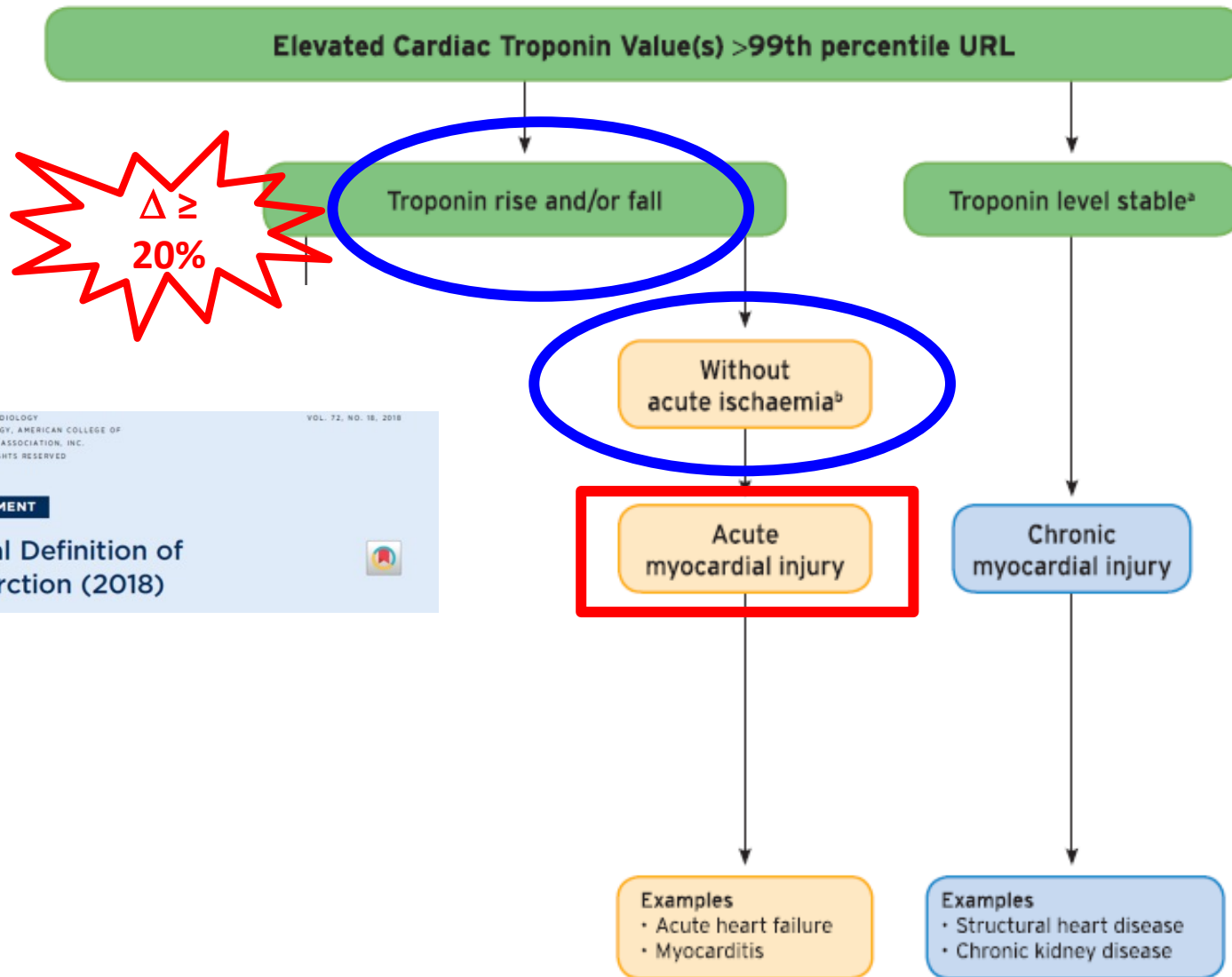
## IDM Type 1



## IDM Type 2



# 4<sup>ème</sup> définition universelle de l'IDM (2018)



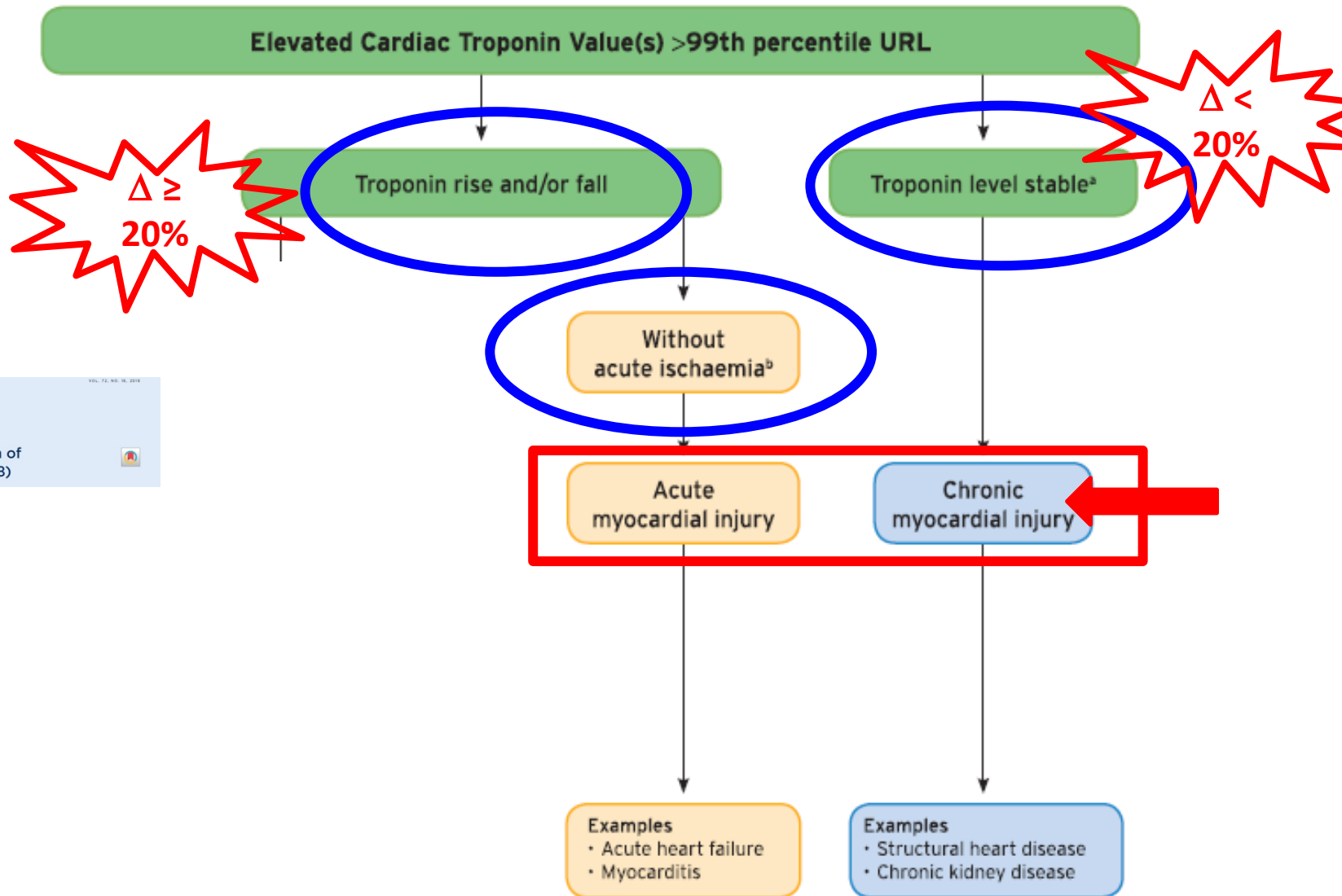
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY  
© 2018 THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, AMERICAN COLLEGE OF  
CARDIOLOGY FOUNDATION, AMERICAN HEART ASSOCIATION, INC.  
AND THE WORLD HEART FEDERATION. ALL RIGHTS RESERVED  
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 72, NO. 18, 2018

**EXPERT CONSENSUS DOCUMENT**

**Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)**

# 4<sup>ème</sup> définition universelle de l'IDM (2018)



JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY  
© 2018 THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, AMERICAN COLLEGE OF  
CARDIOLOGY FOUNDATION, AMERICAN HEART ASSOCIATION, INC.  
AND THE WORLD HEART FEDERATION. ALL RIGHTS RESERVED.  
PUBLISHED BY ELSEVIER

EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)

# 4<sup>ème</sup> définition universelle de l'IDM (2018)

## Le concept revisité



European Society  
of Cardiology

Cardiovascular Research (2017) 113, 1708–1718  
doi:10.1093/cvr/cvx183

REVIEW

### Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease

#### Abstract

Elucidation of the physiologically distinct subunits of troponin in 1973 greatly facilitated our understanding of cardiac contraction. Although troponins are expressed in both skeletal and cardiac muscle, there are isoforms of troponin I/T expressed selectively in the heart. By exploiting cardiac-restricted epitopes within these proteins, one of the most successful diagnostic tests to date has been developed: cardiac troponin (cTn) assays. For the past decade, cTn has been regarded as the gold-standard marker for acute myocardial necrosis: the pathological hallmark of acute myocardial infarction (AMI). Whilst cTn is the cornerstone for ruling-out AMI in patients presenting with a suspected acute coronary syndrome (ACS), elevated cTn is frequently observed in those without clinical signs indicative of AMI, often reflecting myocardial injury of 'unknown origin'. cTn is commonly elevated in acute non-ACS conditions, as well as in chronic diseases. It is unclear why these elevations occur; yet they cannot be ignored as cTn levels in chronically unwell patients are directly correlated to prognosis. Paradoxically, improvements in assay sensitivity have meant more differential diagnoses have to be considered due to decreased specificity, since cTn is now more easily detected in these non-ACS conditions. It is important to be aware cTn is highly specific for myocardial injury, which could be attributable to a myriad of underlying causes, emphasizing the notion that cTn is an organ-specific, not disease-specific biomarker. Furthermore, the ability to detect increased cTn using high-sensitivity assays following extreme exercise is disconcerting. It has been suggested troponin release can occur without cardiomyocyte necrosis, contradicting conventional dogma, emphasizing a need to understand the mechanisms of such release. This review discusses basic troponin biology, the physiology behind its detection in serum, its use in the diagnosis of AMI, and some key concepts and experimental evidence as to why cTn can be elevated in chronic diseases.

# 4<sup>ème</sup> définition universelle de l'IDM (2018)

## Le concept revisité

### Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease

#### Abstract

Elucidation of the physiologically distinct subunits of troponin in 1973 greatly facilitated our understanding of cardiac contraction. Although troponins are expressed in both skeletal and cardiac muscle, there are isoforms of troponin I/T expressed selectively in the heart. By exploiting cardiac-restricted epitopes within these proteins, one of the most successful diagnostic tests to date has been developed: cardiac troponin (cTn) assays. For the past decade, cTn has been regarded as the gold-standard marker for acute myocardial necrosis: the pathological hallmark of acute myocardial infarction (AMI). While cTn is the cornerstone for ruling out AMI in patients presenting with a suspected acute coronary syndrome (ACS),

that cTn is an organ-specific, not disease-specific biomarker

prognosis. Paradoxically, improvements in assay sensitivity have meant more differential diagnoses have to be considered due to decreased specificity, since cTn is

troponin release can occur without cardiomyocyte necrosis,

without cardiac  
such release.  
diagnosis of AMI

cTn can be elevated in chronic disease

# Mécanisme(s) d'augmentation des Troponines en dehors des SCA

## **Atteinte/Lésion myocardique réversible**

Les troponines peuvent être libérées par les cardiomyocytes sans que ceux-ci ne soient nécrotiques.

- Apoptose
- Renouvellement normal de la population des cardiomyocytes
- Augmentation de la perméabilité des cellules du myocarde
- Maladies chroniques



# Mécanisme(s) d'augmentation des Troponines

## How is cardiac troponin released from injured myocardium?

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care  
2018, Vol. 7(6) 553-560  
© The European Society of Cardiology 2017  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/2048872617748553  
journals.sagepub.com/home/acc  
SAGE

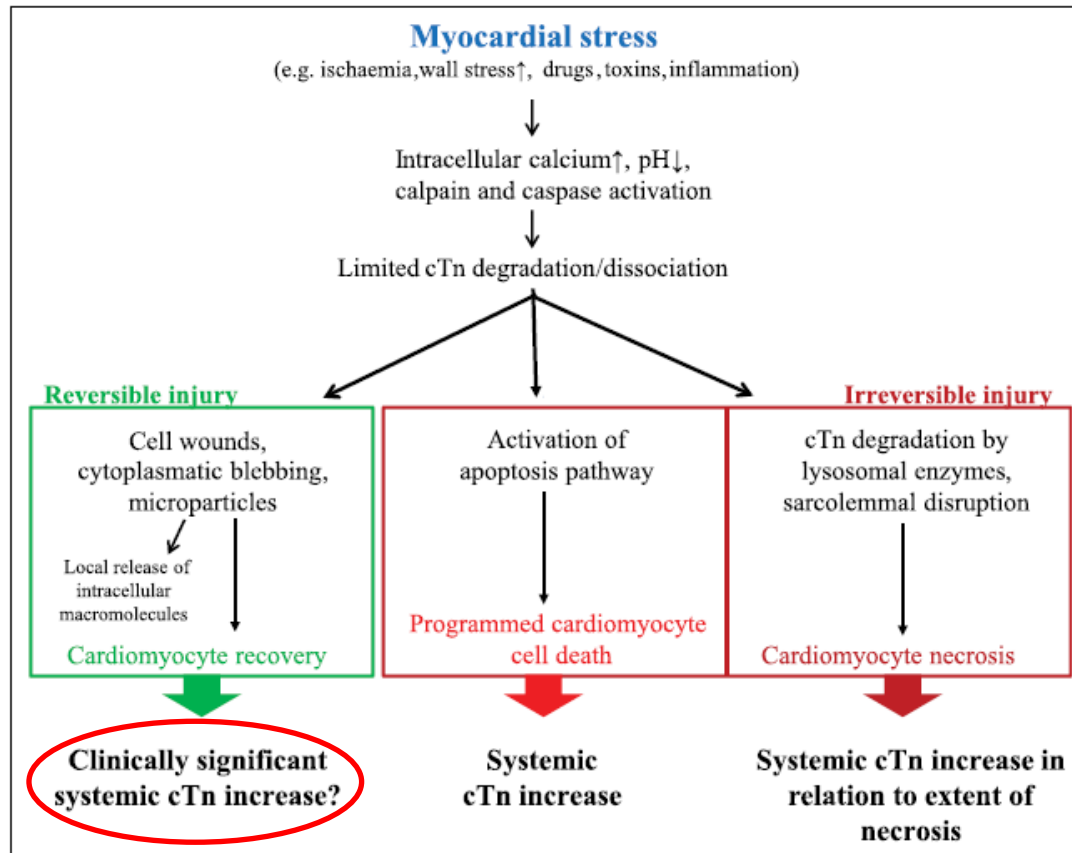


Figure 1. Current concepts of potential cardiac troponin release mechanisms from injured myocardium.  
cTn: cardiac troponin.

# Fréquence des augmentations de Troponine en dehors des SCA

Circulation

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Cardiac Troponin Thresholds and Kinetics to Differentiate Myocardial Injury and Myocardial Infarction

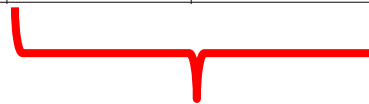
*Circulation.* 2021;144:528–538. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054302

Suspicion SCA: **46092** patients  
**TnIc** Admission + H6 /H12  
Critères IDM 2018



TnIc HS – Abbott  
99<sup>ème</sup> percentile: H = 34 ng/L, F = 16 ng/L  
Valeur inclusion 64 ng/L

Variable	All participants	Type 1 myocardial infarction	Type 2 myocardial infarction	Acute myocardial injury	Chronic myocardial injury	No myocardial injury
No. of participants	46 092	4064	1116	1676	1287	37904



**36,4% des cas de TnIc > 99<sup>ème</sup> percentile**

# Fréquence des augmentations de Troponine en dehors des SCA: Etude multicentrique

## Safety and efficacy of the European Society of Cardiology 0/1-hour algorithm for diagnosis of myocardial infarction: systematic review and meta-analysis

Chiang C-H, *et al.* *Heart* 2020;**106**:985–991. doi:10.1136/heartjnl-2019-316343



### Rule-in performance

Based on hs-cTnT (Roche), the algorithm ruled in 18% of the patients as high risk for AMI, with a pooled specificity of 91.2% (95% CI=86.0% to 94.6%;  $I^2=11\%$ ) and PPV of 51.3% (95% CI=30.8% to 71.3%) (figure 3 and online supplementary table 10). For hs-cTnI (Siemens), the algorithm ruled in 14% of the patients with a higher specificity at 95.9% (95% CI=94.1% to 97.2%;  $I^2=3\%$ ). Hs-cTnI (Abbott) could not be pooled owing to insufficient studies.

# Troponine élevée sans SCA

## Principales causes d'augmentation des troponines cardiaques en dehors des SCA et à l'exception du cathétérisme et de la chirurgie cardiaques.

	Pathologies	Mécanisme(s) lésionnel(s)	Facteur pronostique
<b>Pathologies cardiaques</b>	Myocardite	Atteinte directe inflammatoire	
	Insuffisance cardiaque	Ischémie myocardique chronique Accélération de l'apoptose	+
	Tachycardie	Diminution des apports et augmentation des besoins en O <sub>2</sub>	
	Atteinte toxique médicamenteuse	Atteinte directe chimique	
	Contusion myocardique	Atteinte directe mécanique	
<b>Retentissement cardiaque</b>	Embolie pulmonaire	Atteinte directe mécanique (distension brutale des cardiomyocytes)	+
	HTA	Hypertrophie ventriculaire gauche	
	Hémorragie méningée AVC	Activation neuroendocrine	
	Anémie sévère Insuffisance respiratoire	Diminution des apports en O <sub>2</sub>	+
	Choc septique	Atteinte directe (médiateurs de l'inflammation) Diminution des apports en O <sub>2</sub> Augmentation des besoins en O <sub>2</sub>	+
<b>Insuffisance rénale</b>		En fonction de la cardiopathie sous-jacente	+

(surtout pour la **troponine T**)

# Causes d'augmentations de Troponine cardiaque sans attente coronarienne (N= 144/1551)

- Tachycardie = 35%
- Myocardite = 23%
- Insuffisance cardiaque congestive sévère =12%
- Rétrécissement aortique sévère =9%
- Péricardite =7%
- Hypertrophie ventriculaire gauche =2%
- Cardioversion électrique =4%
- Contusion myocardique
- Pont myocardique =5%
- Embolie pulmonaire = 2%
- Spasme coronaire =2%
- Hémorragie digestive =9%
- Sepsis =5%
- AVC = 3%
- Hypertension maligne =1%
- Acidocétose diabétique =2%
- Exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive =4%
- Insuffisance rénale =2%
- **Cause inconnue (10 %)**

# LES TROPONINES

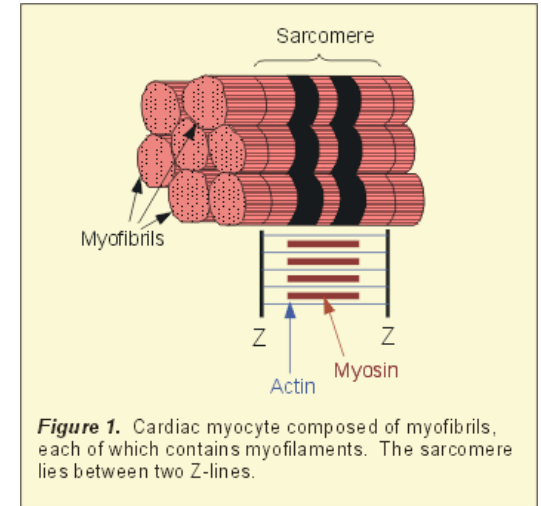
De quoi parle t-on?

Quelques rappels biochimiques....



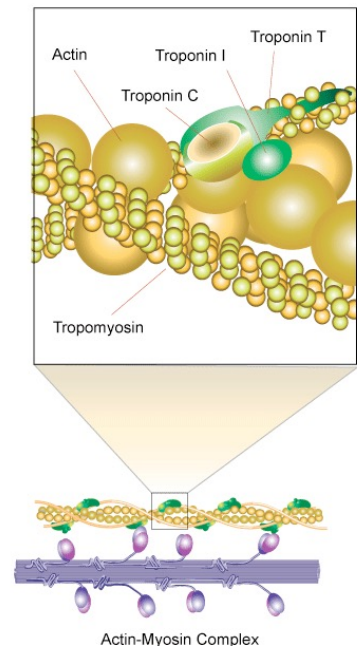
# Complexe des troponines

L'élément contractile de la cellule striée est la myofibrille constituée d'unités régulièrement répétées: les sarcomères



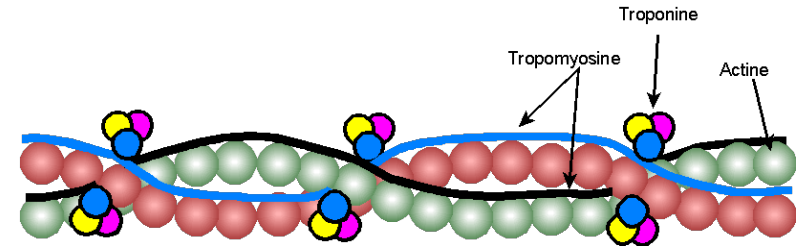
Chaque sarcomère contient lui-même 2 séries de filaments protéiques:

- Le filament épais de myosine
- Le filament fin régulateur de la contraction myocardique constitué d'actine, de tropomyosine et du complexe ternaire des troponines

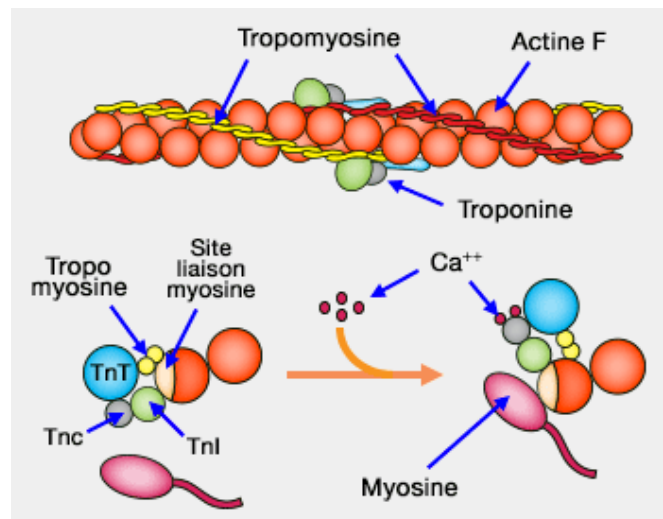


# Le complexe ternaire des troponines

- Composé de 3 protéines
- Tous les muscles striés
- Sarcoplasme



- La troponine C fixe le Calcium nécessaire à la contraction
- La troponine I Inhibe l'activité ATPase de la tête de la myosine en absence de  $\text{Ca}^{2+}$
- La troponine T liée à la Tropomyosine





# Troponine T cardiaque (Tc) & Troponine I cardiaque (Ic): structure



**La troponine Ic**

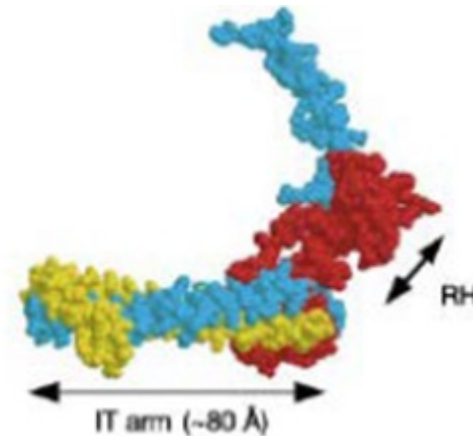
210 acides aminés

Fonction d'inhibition permettant la décontraction musculaire en masquant le site de liaison de la myosine sur l'actine

**31 acides aminés supplémentaires** en N-Terminal

par rapport à la TnI muscle squelettique

*Synthétisée uniquement par le cœur 8-9 mois après la naissance*



**La troponine Tc**

298 acides aminés

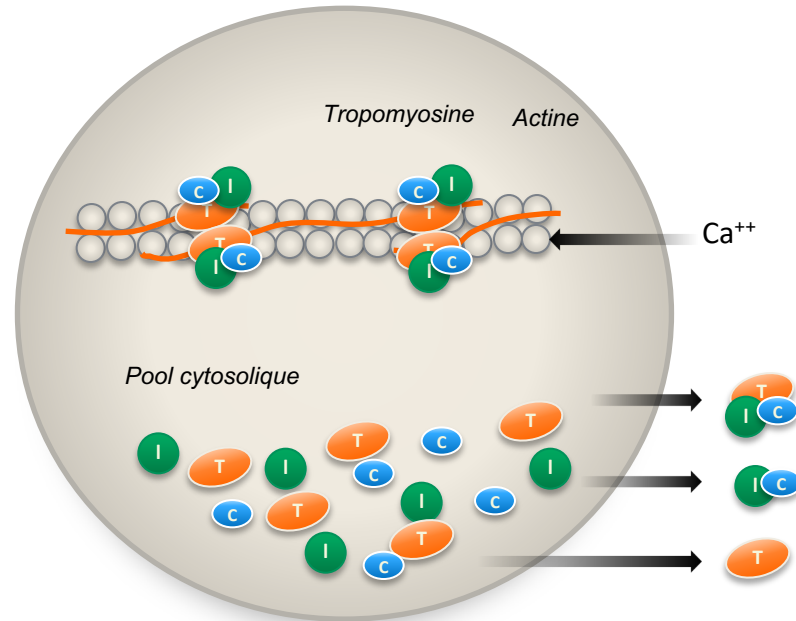
Responsable de la **liaison avec la tropomyosine**- Permet de rendre le complexe TnC-TnI sensible au calcium permettant ainsi son activation / inhibition

**6 à 11 acides aminés supplémentaires** en N-

Terminal par rapport à la TnT muscle squelettique

# Troponine T cardiaque (Tc) & Troponine I cardiaque (Ic): localisation

Cardiomyocyte



Localisation et concentration intracardiaques des marqueurs biologiques (d'après Collinson PO et al. 2001)

	Localisation		
	Cytoplasme	Appareil contractile	Concentration intracardiaque
<b>TnIc, mg/g</b>	<b>2-4%</b>	96-98%	<b>5 mg/g</b>
<b>TnTc, mg/g</b>	<b>6-8%</b>	92-94%	<b>11 mg/g</b>
<b>CKMB, mg/g</b>	100%	0%	1 mg/g
<b>Myoglobine, mg/g</b>	100%	0%	24 mg/g



# Causes possibles de valeurs différentes entre TnTc & Tnlc

Liées au prélèvement

Liées à la méthode

Liées au sujet

Liées aux pathologies

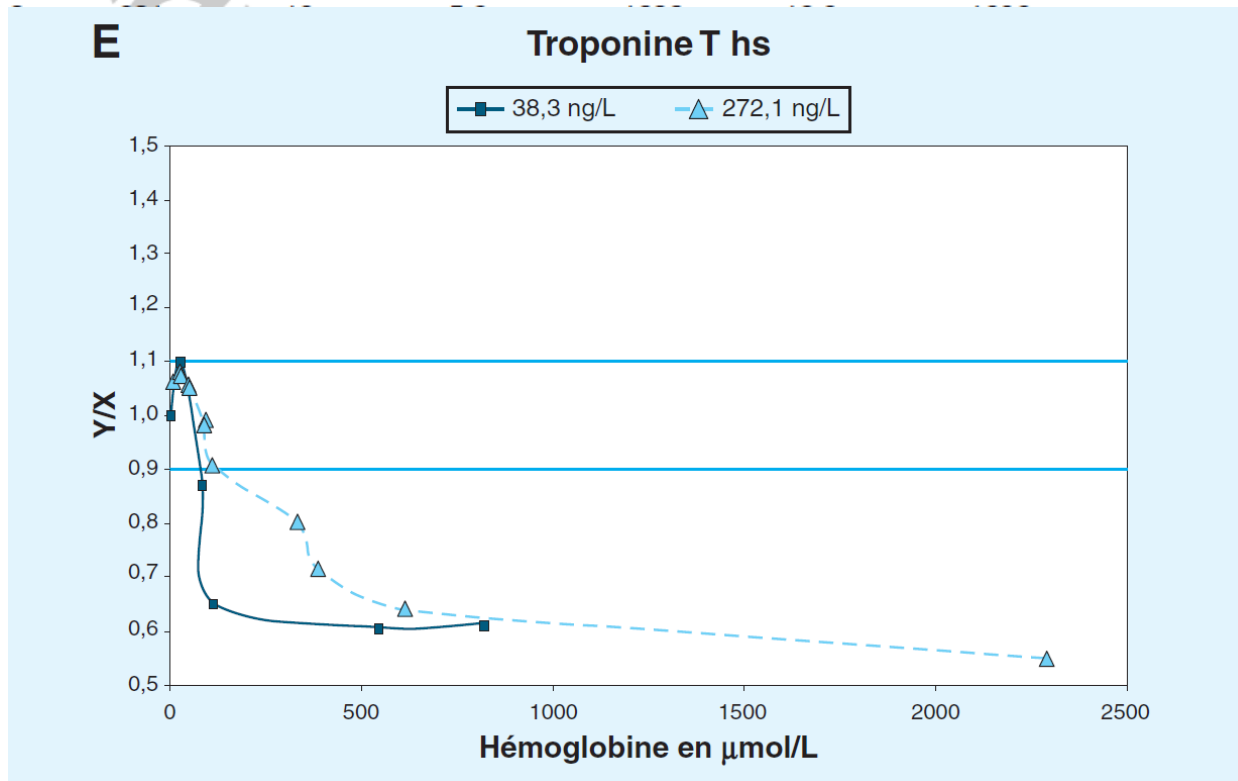


# Valeurs différentes TnTc et TnIc

- 1. Prélèvement- pré-traitement échantillon:
  - Hémolyse, fibrinogène, Influence du moment du prélèvement
- 2. Méthode :
  - **on ne dose pas la même protéine**
- 3. Patient:
  - Interférences
  - Certains traitements vont entrainer des résultats différents/discordants
  - Certaines pathologies (insuffisance rénale, myopathie, rhabdomyolyse) vont entrainer des résultats différents/discordants

# 1. Prélèvement: Hémolyse

Paramètre	Données fournisseur		Données expérimentales					
	Valeur testée	Index d'hémolyse (exprimé en concentration d'hémoglobine)	Valeur étudiée	Index d'hémolyse déterminé	Valeur étudiée	Index d'hémolyse déterminé	Valeur étudiée	Index d'hémolyse déterminé
TNT hs (ng/L)	> 100*	62 1	38,3	83	272,1	109		



# 1. Prélèvement: Influence du moment de prélèvement

## Localisation et concentration intracardiaques des marqueurs biologiques (d'après Collinson PO et al. 2001)

	Localisation		Concentration intracardiaque
	Cytoplasme	Appareil contractile	
<b>TnIc, mg/g</b>	<b>2-4%</b>	96-98%	<b>5 mg/g</b>
<b>TnTc, mg/g</b>	<b>6-8%</b>	92-94%	<b>11 mg/g</b>
<b>CKMB, mg/g</b>	100%	0%	1 mg/g
<b>Myoglobine, mg/g</b>	100%	0%	24 mg/g

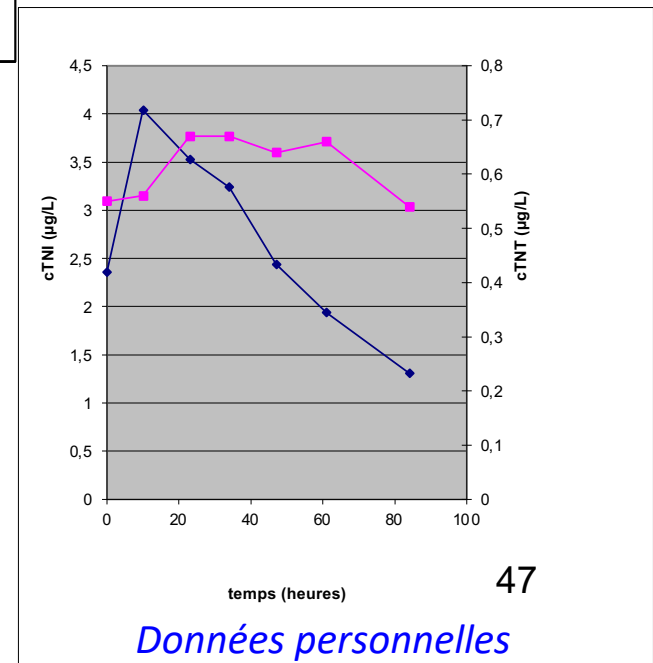
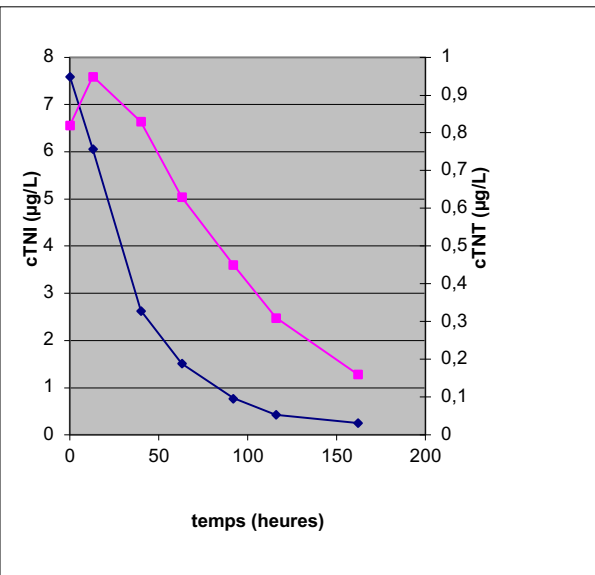
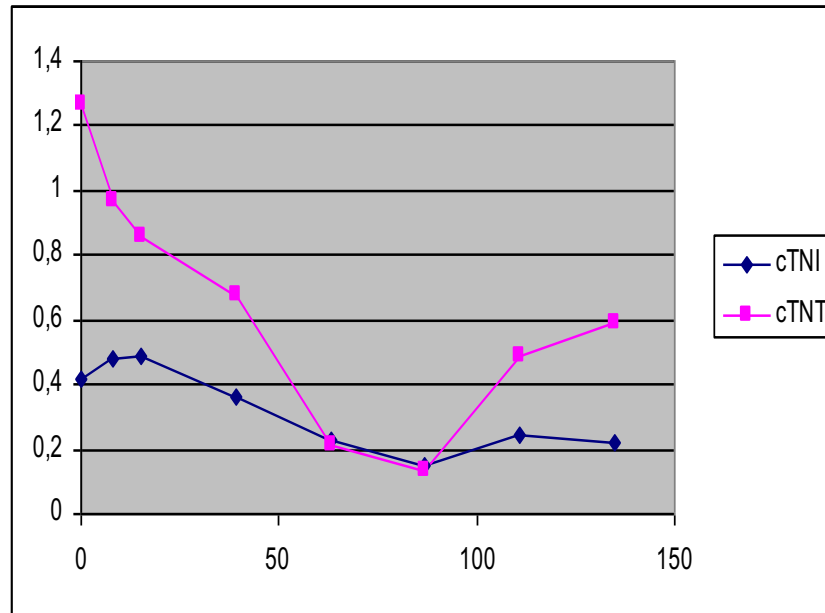
### TnTc ≠ TnIc

- PM
- Concentration
- T  $\frac{1}{2}$
- % cytoplasme

→ SCA reperfusé : Relargage biphasique pour la TnTc versus monophasique pour la TnIc

# 1. Prélèvement: Influence du moment de prélèvement

## Comparaison en post chirurgie cardiaque



# 1. Prélèvement: pré-traitement

“The most common cTn-assay anomalies are outliers, also called “fliers”, when the results between two successive analyses of cTn of the same sample vary significantly sometimes due to fibrin-clots »



**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2022) 43, 2286–2288

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab924>

**VIEWPOINT**

*Acute cardiovascular care*

---

**Interferences with cardiac biomarker assays:  
understanding the clinical impact**

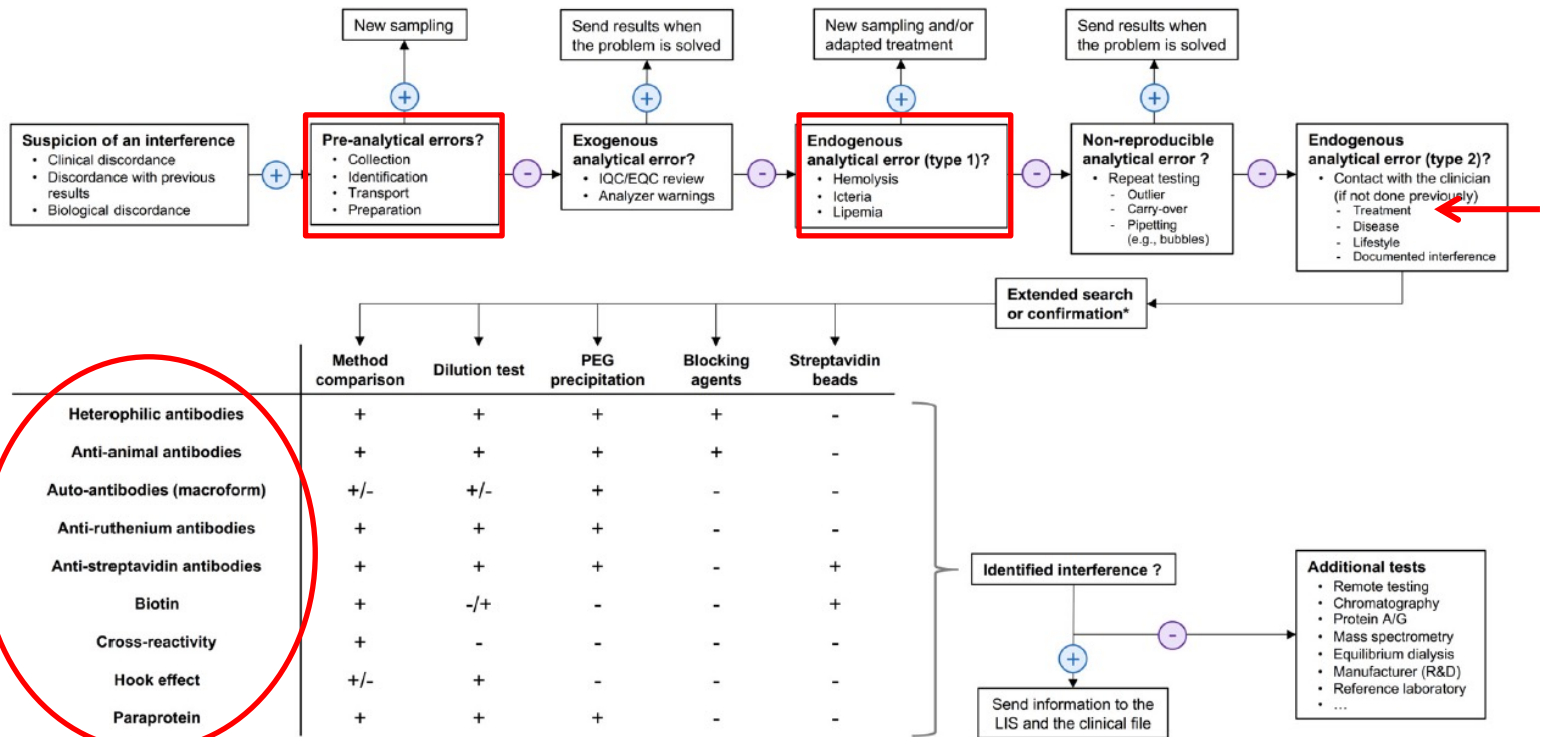


# 2. Méthode: Interférences analytiques

## Review

Loris Wauthier, Mario Plebani and Julien Favresse\*

## Interferences in immunoassays: review and practical algorithm



## 2. Méthode: Interférences analytiques liée au sujet

### Traitement: Biotine à forte dose

- Sclérose en plaques
  - ATU: Qizenday®
    - Prescription restreinte neurologues
- Posologies
  - 1 gélule 100mg 3x/j (total 300mg/j)
  - **Soit 6000x AJR**

Alerte ANSM : Mai 2017  
Impact sur les méthodes utilisant  
le système Streptavidine-Biotine

TNTc (en ng/L)						
témoin	0,1N		0,5N		Concentration thérapeutique	
976,5	950,1	-2,70%	186,1	-80,94%	82,2	-91,58%
536,4	448,4	-16,41%	168,8	-68,53%	32,43	-93,95%
304	261,8	-13,88%	50,48	-83,39%	17,15	-94,36%
182,6	164,9	-9,69%	44,8	-75,47%	14,71	-91,94%
116,5	105,7	-9,27%	32,02	-72,52%	36	-69,10%
84,64	78,94	-6,73%	10,02	-88,16%	6,11	-92,78%

# 2. Méthode: Interférences analytiques liée au sujet

## Traitement: Biotine à forte dose

### Interférences liées à la biotine sur les paramètres d'urgence

Anne Hay-Lombardie, Vincent Debarre, Édith Bigot-Corbel'

Tableau 1. Liste non exhaustive des paramètres d'urgence (violet), par une technique d'immunodosage utilisant le système streptavidine biotine

ou potentiellement urgent (mauve pâle et blanc) pouvant être dosés selon les fournisseurs et les automates (mise à jour en décembre 2018).

paramètre	Roche diagnostic			Siemens						Beckmann			Ortho Clinical Diagnostic			BioMérieux			Abbott			
	Cobas 6000/8000 -module e			ADVIA Centaur / Atellica IM (Atellica Solution)			IMMULITE 2000			AU/Unicel			Vitros 5600			VIDAS			Architect			
	système streptavidine-biotine	technique	risque d'erreur par	système streptavidine-biotine	technique	risque d'erreur par	système streptavidine-biotine	technique	risque d'erreur par	système streptavidine-biotine	technique	risque d'erreur	système streptavidine-biotine	technique	risque d'erreur par	système streptavidine-biotine	technique	risque d'erreur par	système streptavidine-biotine	technique	risque d'erreur par	
CK-MB	oui	sandwich	sous-estimation	non			oui			oui	sandwich	non	oui	Sandwich	sous-estimation	non						
Myoglobine	oui	sandwich	sous-estimation	non			oui		*	non	sandwich	non	oui	Sandwich	sous-estimation	non						
NT-proBNP	oui	sandwich	sous-estimation	oui	sandwich	sous-estimation	oui		*				oui	Sandwich	sous-estimation	non						
BNP				oui	sandwich	sous-estimation				non	sandwich	non										
Troponine Ic normale ou hs	oui	sandwich	sous-estimation	oui	sandwich	sous-estimation	oui		*	non	sandwich	non	oui	Sandwich	sous-estimation	Normale: non hs: oui						
Troponine Tchs	oui	sandwich	sous-estimation																			

non

REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES • N° 510 • MARS 2019

# 2. Méthode: Interférences analytiques liée au sujet

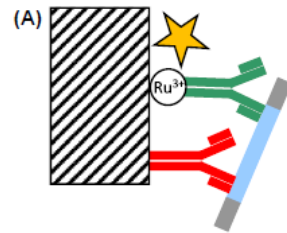
## *Auto-Ac, facteur rhumatoïde, macrotroponine*



### Guidelines and Recommendations

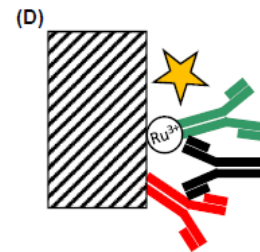
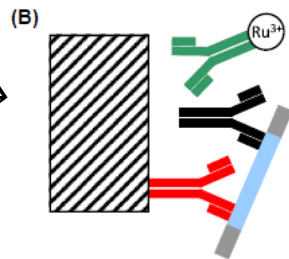
Ola Hammarsten\*, Janet V. Warner, Leo Lam, Peter Kavsak, Bertil Lindahl, Kristin M. Aakre, Paul Collinson, Allan S. Jaffe, Amy K. Saenger, Richard Body, Nicholas L. Mills, Torbjørn Omland, Jordi Ordonez-Llanos and Fred S. Apple

### Antibody-mediated interferences affecting cardiac troponin assays: recommendations from the IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers



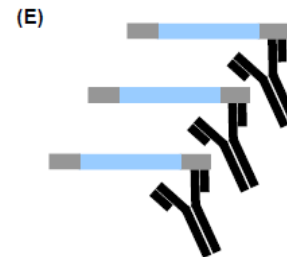
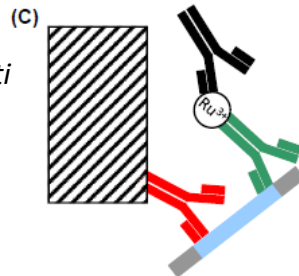
Réaction normale (TnTc Roche) Ac capture- Ac détection marqué au Ruthénium

Anticorps bloquants anti Tn → faux négatif



Ac hétérophiles cross-link entre les Ac de capture et de détection → faux positif

Anticorps bloquants anti-anti Tn → faux négatif



Macro-troponine (complexe Tn-IgG)

La prévalence d'interférences semble plus importante pour la TnIc que pour la TnTc

## 2. Méthode: Interférences analytiques liées au sujet *Auto-Ac, facteur rhumatoïde*

- Ac hétérophiles:
  - 5% de résultats discordants Tnlc avant /après traitement protéine A ou gel filtration
  - **1,2% : methodes hypersensibles**
  - Un dosage de Tnlc d'un fournisseur peut être impacté mais pas celui d'un autre (spécificité méthode utilisée)
  - En utilisant 9 plateformes différentes sur un panel de 10 patients avec maladies auto-immunes et présentant un FR, la Tnlc est dans le TOP5 des 74 paramètres testés impactés par la presence d'auto-Ac



## 2. Méthode: Interférences analytiques liées au sujet : *Macrotroponines*

- Diminue la clairance donc faux positif
- Décrit pour TnTc et Tnlc
- Adulte et enfant
- **Discordance Ic/Tc** (si complexe d'une seule forme de Tn, /!\ possible pour Tnlc et TnTc chez le même patient)
- Pas toujours pour toutes les méthodes
- Fréquence?
  - Plus fréquent sur Abbott ( Jusque 5%) et sur Siemens.
- **PEG**

*“It is important for laboratories and clinicians to be aware of and develop processes to identify and manage specimens with elevated results due to macrotroponin.”*

*Clin Chem Lab Med 2016;54:1821-29.*

*JACC 2021; 78: 291-6*

*Clin Chem Lab Med 2021;59(12):1972-80.*

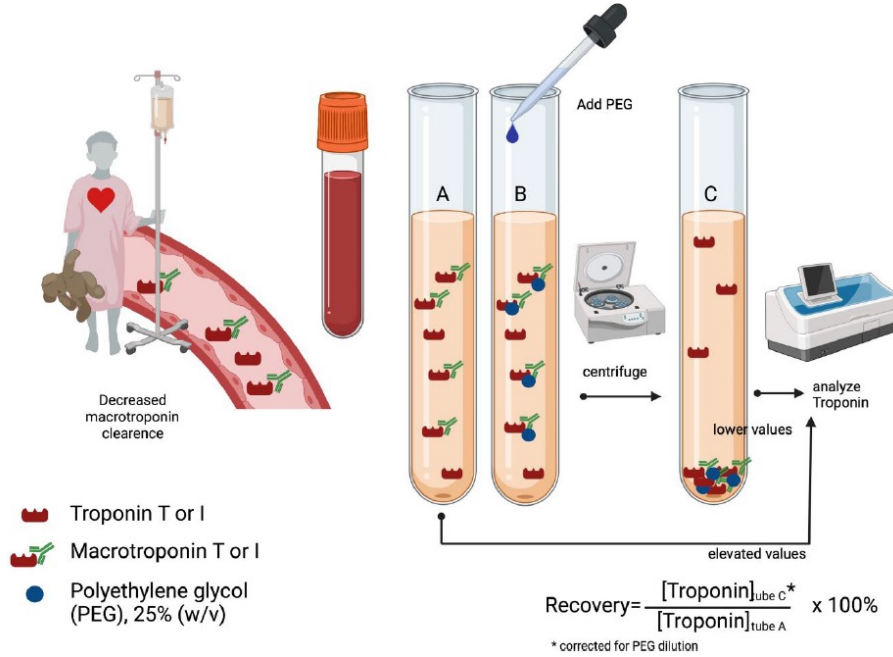
*J Paediatr Child Health 2020;56:1632-33.*

*CMAJ 2022 March 28;194:E456-9. doi: 10.1503/cmaj.211842*

*Eur Heart J 2023; 7:1-5*

*Clin Chem 2022; 68:1261-70*

# 2. Méthode: Interférences analytiques liées au sujet : Macrotroponines



## Mise en évidence:

Dosage sur tube sans pré-traitement

Dosage après précipitation par le PEG

Calcul du % de recouvrement

**Si < 40% → macrotroponine**

CNBH- 25 janvier 2024

## Unexpected high troponin T and I values in a child with hypertrophic cardiomyopathy and acute chest pain: a case report

Lisanne K. van Awezaath<sup>1</sup>, Hessel P. Nijenhuis<sup>1</sup>, and Anneke C. Muller Kobold<sup>2\*</sup>

Practice | Cases CPD

## A false-positive troponin assay leading to the misdiagnosis of myopericarditis

Marianne Laguë MD, Pierre Yves Turgeon MD, Sébastien Thériault MD, Christian Steinberg MD

■ Cite as: CMAJ 2022 March 28;194:E456-9. doi: 10.1503/cmaj.211842

Clinical Chemistry 68:10  
1261-1271 (2022)

Evidence-Based Medicine and Test Utilization

## Effect of Macrotrponin in a Cohort of Community Patients with Elevated Cardiac Troponin

Leo Lam<sup>1,2,3</sup>, Rexson Tse,<sup>4</sup> Patrick Gladding,<sup>5</sup> and Campbell Kyle<sup>3,6,\*</sup>



CJC Open 4 (2022) 1012-1014

### Case Report

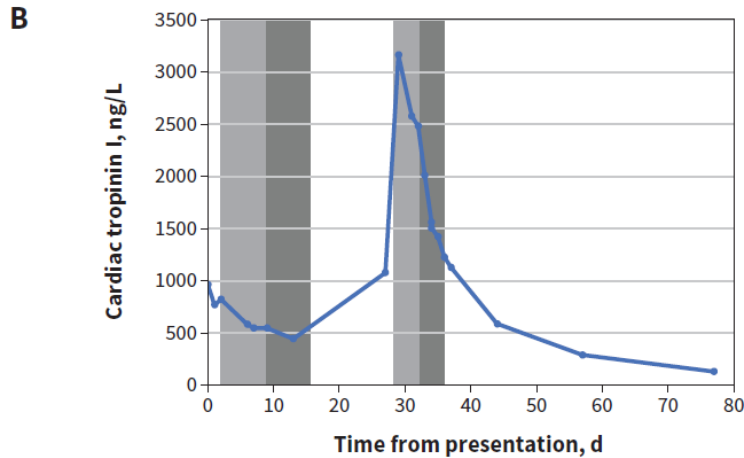
## Presence of Macrotrponin for Over 2 Years in a Young Woman

Jamie Ghossein, MD,<sup>1,2</sup> Jason Ghossein, BSc,<sup>3,4</sup> Ronald A. Booth, PhD,<sup>5</sup> Peter Kavask, PhD,<sup>6,7</sup> and Chamoun Chamoun, MD<sup>3,4,5,6,7,8</sup>

Macrotrponin Probably Contributes to a Difference in Patient Stratification in Suspected Acute Coronary Syndromes



## 2. Méthode: Interférences analytiques liées au sujet : *Macrotroponines*



*CMAJ* 2022 March 28;194:E456-9. doi: 10.1503/cmaj.211842

Practice | Cases CPD

### A false-positive troponin assay leading to the misdiagnosis of myopericarditis

Marianne Laguë MD, Pierre Yves Turgeon MD, Sébastien Thériault MD, Christian Steinberg MD

■ Cite as: *CMAJ* 2022 March 28;194:E456-9. doi: 10.1503/cmaj.211842

- Macrotroponin, a complex of immunoglobulin and cardiac troponin (most often cardiac troponin I), is the most common cause of falsely elevated troponin levels.



# 2. Méthode: Interférences analytiques liées au sujet : *Macrotroponines*



CJC Open 4 (2022) 1012–1014

## Case Report

### Presence of Macrotroponin for Over 2 Years in a Young Woman

Jamie Ghossein, MD,<sup>a,†</sup> Jason Ghossein, BSc,<sup>a,‡</sup> Ronald A. Booth, PhD,<sup>b</sup> Peter Kavsak, PhD,<sup>c,d</sup> and Chamoun Chamoun, MD<sup>a,b,c,d,e</sup>

TnI H0 Abbott: 10111 ng/L

*CK normales*

TnI H4 : 8776 ng/L

*ECG normal*

TnIc H24 : 8877 ng/L

TnIc H48 : 9292 ng/L

*FR, auto-Ac négatifs*

TnIc 2 ans après : 1884 ng/L

**Table 1.** Troponin I (Abbott and Ortho Clinical Diagnostics) and Troponin T (Roche) levels measured in plasma and serum (ng/L)

Biomarker (manufacturer)	Treatment	Lithium heparin	% recovery	Serum	% recovery
TnI (Abbott)	Neat	1884	ND	1728	ND
	PEG precipitation	< 1	0	< 1	0
	Protein A/G pulldown	58	3	64	4
TnI (Ortho)	Neat	< 3	ND	< 3	ND
TnT (Roche)	Neat	< 1	ND	< 1	ND

Testing with the Abbott assay was repeated after post-polyethylene glycol (PEG) precipitation and protein A/G pulldown were performed.

Abbott, Abbott Laboratories (Chicago, IL); ND, not determined; Ortho, Ortho Clinical Diagnostics (Raritan, NJ); Roche, Roche Diagnostics (Indianapolis, IN); TnI, Troponin I; TnT, Troponin T.

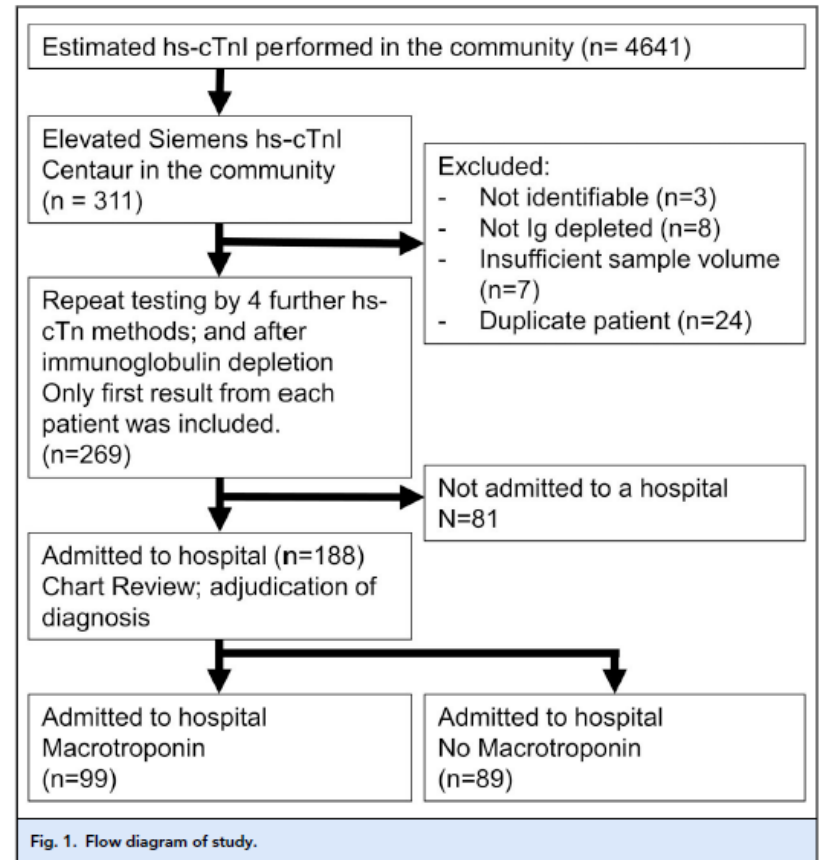
## 2. Méthode: Interférences analytiques liées au sujet : *Macrotrponines*

Clinical Chemistry 68:10  
1261–1271 (2022)

Evidence-Based Medicine and Test Utilization

### Effect of Macrotrponin in a Cohort of Community Patients with Elevated Cardiac Troponin

Leo Lam<sup>a,b</sup>, Rexson Tse,<sup>c</sup> Patrick Gladding,<sup>d</sup> and Campbell Kyle<sup>a,\*</sup>



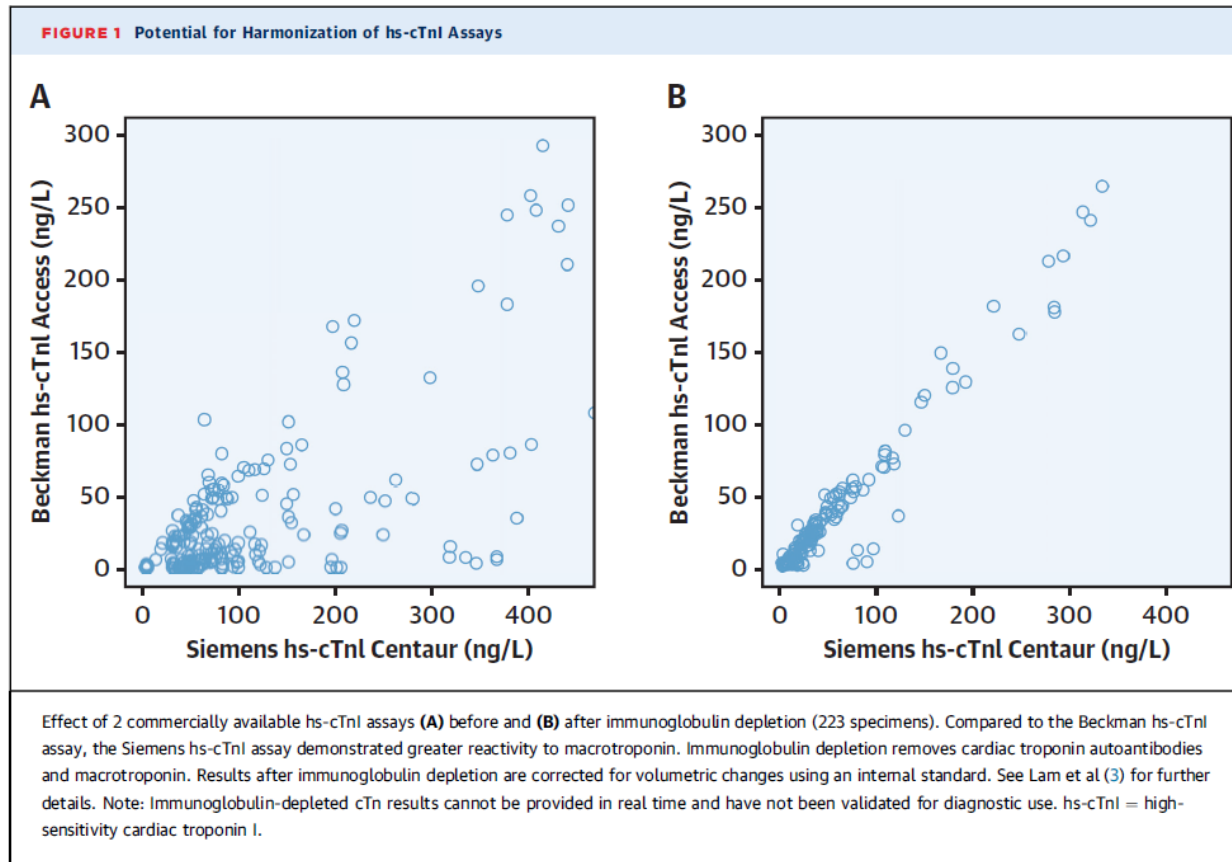
## 2. Méthode: Interférences analytiques liées au sujet : *Macrotroponines*

Macrotroponin Probably  
Contributes to a  
Difference in Patient  
Stratification in  
Suspected Acute  
Coronary Syndromes



Avant PEG

Après PEG



# Synthèse interférences- Algorithme proposé

DE GRUYTER

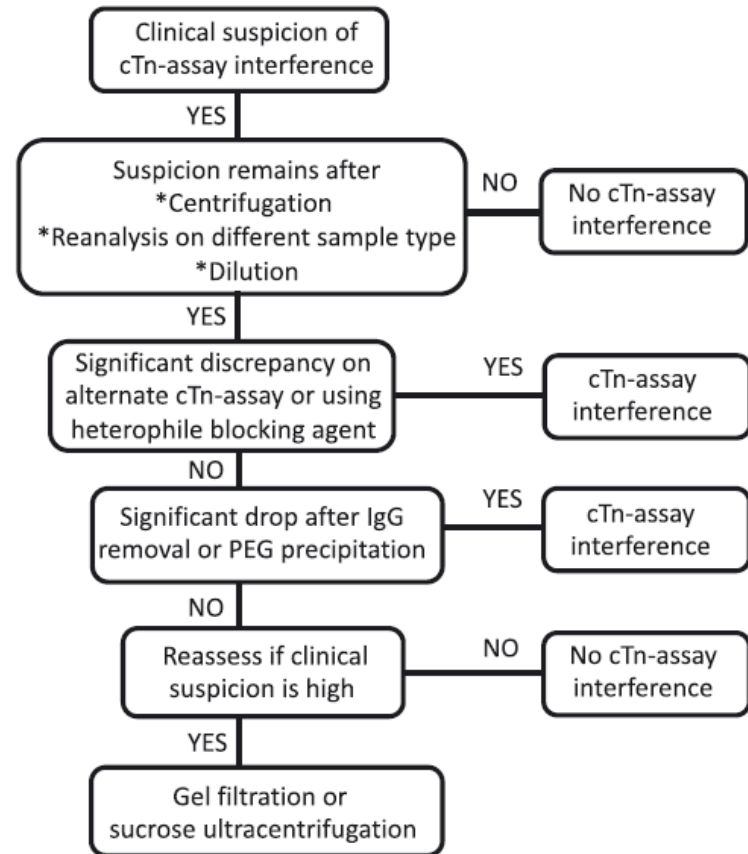
Clin Chem Lab Med 2023; 61(8): 1411-1419



## Guidelines and Recommendations

Ola Hammarsten\*, Janet V. Warner, Leo Lam, Peter Kavsak, Bertil Lindahl, Kristin M. Aakre, Paul Collinson, Allan S. Jaffe, Amy K. Saenger, Richard Body, Nicholas L. Mills, Torbjørn Omland, Jordi Ordonez-Llanos and Fred S. Apple

## Antibody-mediated interferences affecting cardiac troponin assays: recommendations from the IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers



Algorithme proposé pour explorer une interférence suspectée sur le dosage de Troponine

→ peu utilisable en pratique



# Causes possibles de valeurs différentes entre TnTc & TnIc



Liées aux pathologies

→ Mécanismes d'augmentation hors SCA

# Mécanisme d'augmentation: Accident vasculaire cérébral (AVC)

- Phase aiguë d'un AVC
- Connue depuis les années 1990.

## Atteinte myocardique neuro-médiée

↗ brutale pression intra crânienne



Stimulation orthosympathique



↗ Libération de catécholamines



↗  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire



Hypercontractilité et vasoconstriction



**Domage myocardique = Myocytolyse**



**↗ TnTc = ↗ Tnlc**

# Mécanisme d'augmentation: Embolie Pulmonaire (EP)

L'embolie pulmonaire massive



choc cardiogénique



Dilatation et étirement du ventricule  
droit

↗ des **TnIc et TnTc** dans environ 20 à 50% des  
cas

L'embolie pulmonaire légère



Diminution des apports en O<sub>2</sub>



↗ des **TnTc** dans environ 10 à 20% des cas

- Cinétique ≠ IDM
  - plus courte et moins ample avec régression dans les quarante premières heures.
- Si ↗ TnIc ou Tc → pronostic hémodynamique moins bon → prise en charge thérapeutique plus agressive (thrombolyse)

# Mécanisme d'augmentation: Tako-Tsubo

- Cardiomyopathie de Tako-Tsubo (CT) = insuffisance cardiaque aiguë ou «**cardiomyopathie de stress** »
- se manifeste comme un IDM et se caractérise par des symptômes quasi idem
- initialement décrit dans la population japonaise,
- récemment rapporté en Europe et aux États-Unis.
- Covid-19
- **≠ SCA :pas de signes de coronaropathie détectables à l'angiographie ni de maladie coronaire non obstructive.**
  - *mécanisme physiopathologique inconnu*
  - *un stress physique ou émotionnel intense.*
- **↗ TnTc et Tnlc**
- Les patients doivent être surveillés par monitoring cardiaque et un traitement doit être instauré pour corriger les arythmies auriculaires, ventriculaires et l'insuffisance cardiaque



# Mécanisme d'augmentation: Insuffisance rénale chronique (IRCT)

↗ TnTc plus fréquente et plus importante que ↗Tnlc

Élimination rénale de la TnTc > Tnlc

TnTc HS stat Roche  
99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L  
Valeur inclusion: 50 ng/L

## Cas 4

- Madame G. Denise 68 ans
  - TnTc : 70 ng/L
  - DFG : 24 mL/min/1,73m<sup>2</sup>

Insuffisance rénale

13èmes Journées Nantaises de Biochimie-  
02 juin 2022

14

↗ TnTc > ↗Tnlc

# Mécanisme d'augmentation: Insuffisance rénale chronique (IRCT)

↗ TnTc plus fréquente et plus importante que ↗Tnlc

Élimination rénale de la TnTc > Tnlc

Mais

- Risque de coronaropathie X 10-20
  - prescription quasi systématique du dosage au cours d'une hospitalisation.

**Quid de la signification d'une faible élévation de ce marqueur dans cette population en IRCT asymptomatique?**

- Diagnostic de maladie coronaire est souvent difficile à établir
- **Chez les patients en IRCT, les concentrations de CK et de myoglobine sont souvent élevées sans que l'on puisse les rapporter à une atteinte myocardique.**
- Mécanismes physiopathologiques ?
- Outil dans la prédiction à court terme d'événements cardiaques graves.
- Marqueur pronostique et aide à la stratification du risque?

# Mécanisme d'augmentation: exercice physique intense

International Journal of Cardiology 295 (2019) 25–28



Cardiac troponin elevations in marathon runners. Role of coronary atherosclerosis and skeletal muscle injury. The MaraCat Study



**Table 1**  
Baseline and post-marathon laboratory data in 40 participants.

Variable	Baseline	Post-race	p value
Creatine kinase total, U/l	158 [103–203]	376 [274–601]	<0.001
Creatine kinase subunit MB mass, µg/l	3.05 [2.00–4.65]	5.75 [4.95–8.50]	<0.001
cTnT, ng/l	7.00 [5.25–8.75]	41.0 [26.0–65.5]	<0.001
cTnI, ng/l	<2.9*	12.0 [4.30–21.9]	<0.001
skTnI, ng/ml	1.80 [0.00–4.05]	19.3 [10.3–31.5]	<0.001

↗ **asymptomatique de Troponine cardiaque sont fréquentes** après un exercice physique très intense, **sans corrélation** avec les marqueurs d'athérosclérose, de vulnérabilité de la plaque d'athérome ou de **lésions du muscle squelettique**

↗ **TnTc > ↗TnIc**

# Mécanisme d'augmentation: atteintes musculaires

## Patients avec pathologie musculaire chronique

- 50% TnTc HS > 99<sup>ème</sup> percentile
- versus
- 25% TnIc HS > 99<sup>ème</sup> percentile (avec 3 méthodes différentes)

→ **Myosites, myopathies actives +++**

Biopsies musculaires, analyse mRNA :

- ↗ 8 fois *TNNT2*
- Corrélation *TNNT2* et Hs TnTc

Circulation

**ORIGINAL RESEARCH ARTICLE**



Skeletal Muscle Disorders: A Noncardiac Source of Cardiac Troponin T

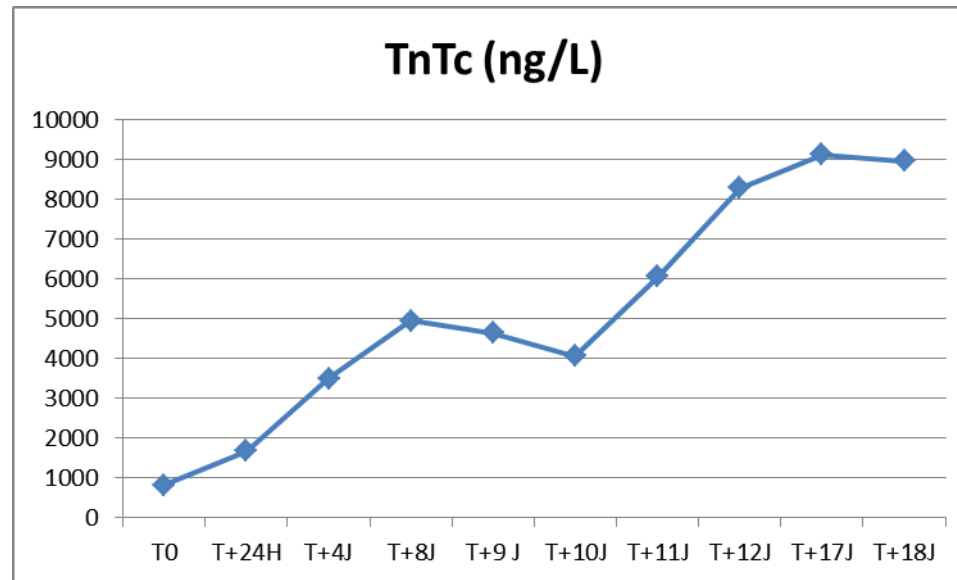
# Mécanisme d'augmentation: rhabdomyolyse

Patient 48 ans  
80 kg

Mucoviscidose

SCA stenté en 2021

*Traité par Kaftrio depuis 1 mois*



**Rhabdomyolyse**

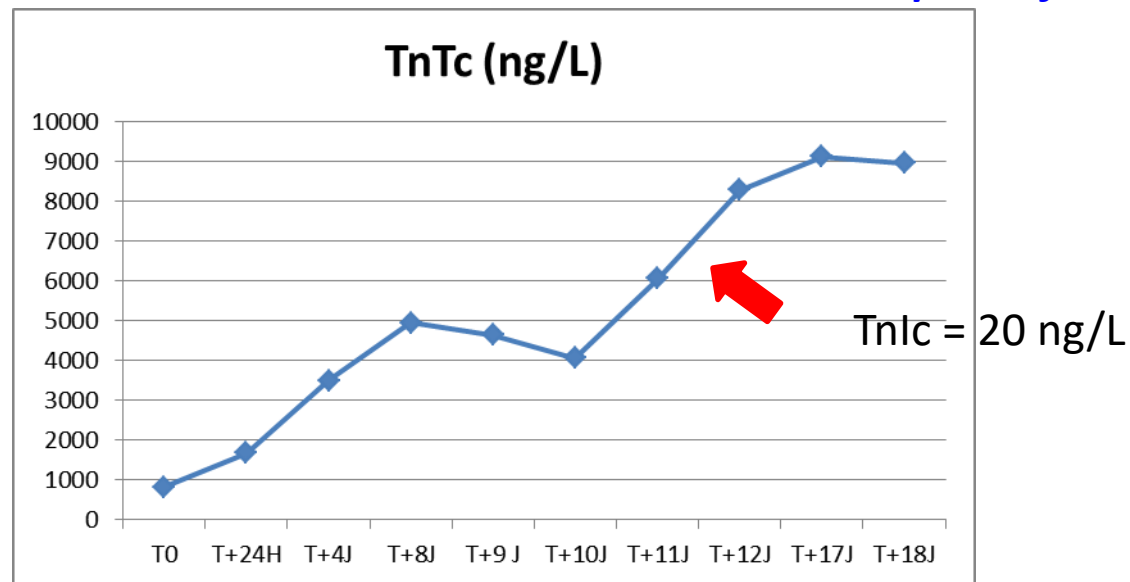
# Mécanisme d'augmentation: rhabdomyolyse

Patient 48 ans  
80 kg

Mucoviscidose

SCA stenté en 2021

*Traité par Kaftrio depuis 1 mois*



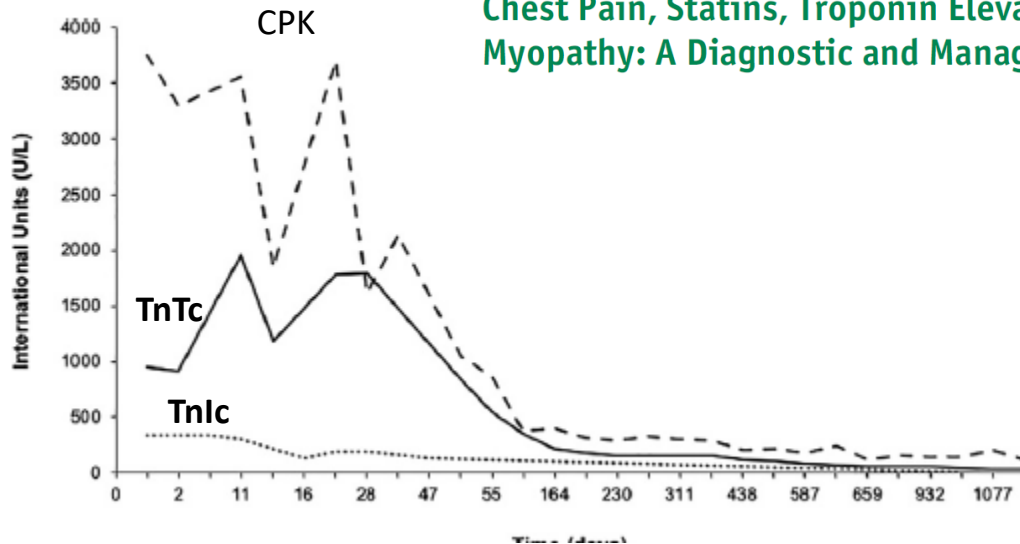
**Rhabdomyolyse**

# Mécanisme d'augmentation: Rhabdomyolyse

DIAGNOSTIC DILEMMA  
Thomas J. Marrie, MD, Section Editor

THE AMERICAN  
JOURNAL of  
MEDICINE®

Chest Pain, Statins, Troponin Elevation, and  
Myopathy: A Diagnostic and Management Dilemma

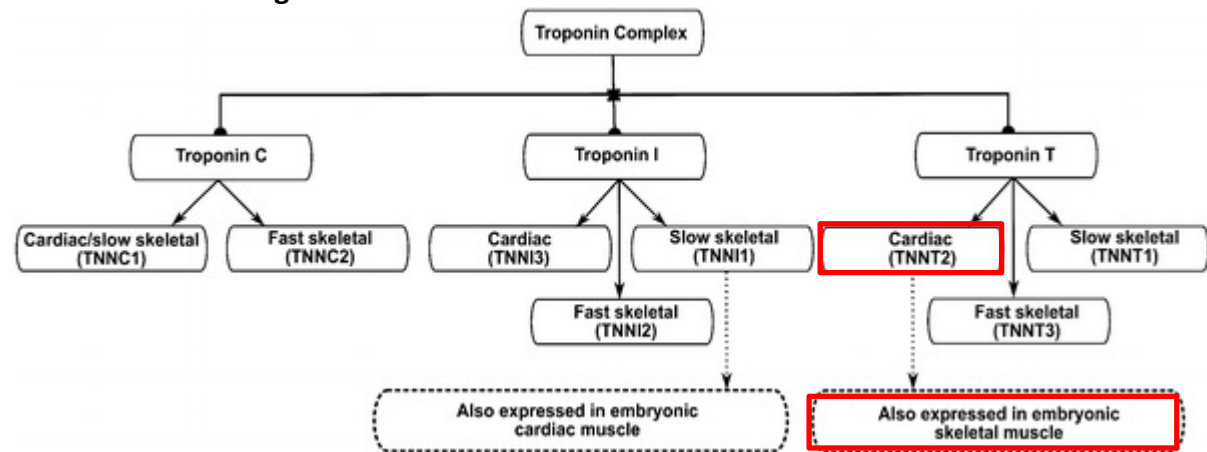


# Mécanisme d'augmentation: Rhabdomyolyse

- Remodelage musculaire ?

- Ré-expression d'une isoforme particulière (embryonnaire/fœtale ?) de troponine Tc observée au cours

- De pathologies musculaires
- De la régénération du muscle squelettique
- détectée par les méthodes de dosage de TnTc



- Réactions croisées entre isoforme squelettique et cardiaque ?

↗ TnTc > ↗ TnIc



# Mécanisme d'augmentation: Rhabdomyolyse

- Remodelage musculaire ?
  - Ré-expression d'une isoforme particulière (embryonnaire/foétale ?) de troponine T observée au cours
    - De pathologies musculaires
    - De la régénération du muscle squelettique
    - Détectée par les méthodes de dosage de TnTc
- Réactions croisée entre isoforme squelettique et cardiaque ?

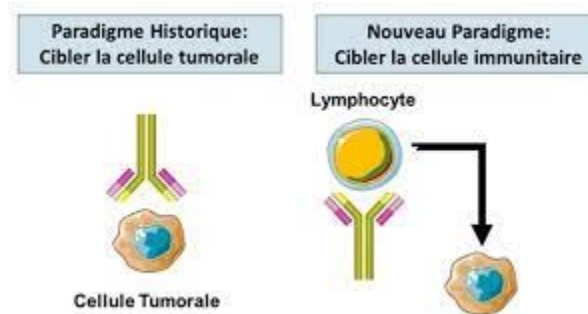
## Mais aussi

- **Atteinte cardiaque :**
  - décrite au cours de la rhabdomyolyse
- **IRA**
  - les élévations de troponine observées doivent nécessiter une prise en charge même si l'existence de faux positifs en TnTc ( et TnIc) est connue au cours du remodelage musculaire

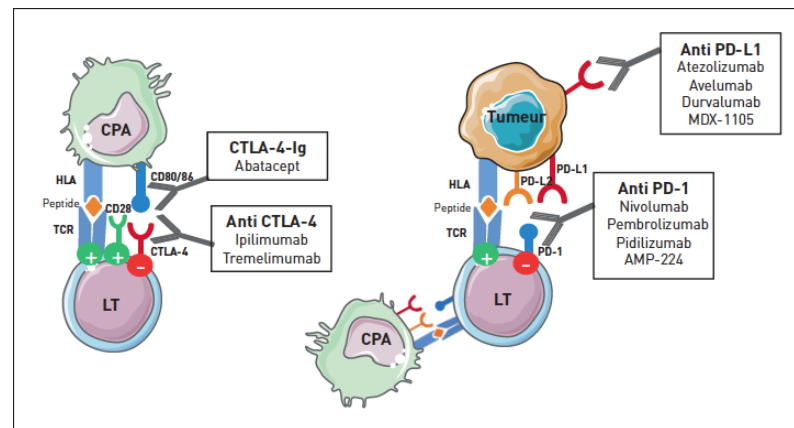
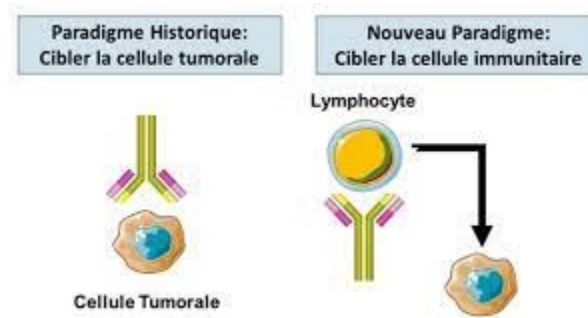
# Mécanisme d'augmentation: Myosites/Myocardites

- **Myopathie acquises (# héréditaires)**
- **Myopathie inflammatoire**
  - Dermatomyosite, polymyosite, a inclusions...
    - Infectieuses:
      - Bactérienne
      - **Virale: grippe/enfant (Cause de rhabdomyolyse)**
      - Parasitaire
      - Fongique
      - **± myocardite**
    - Auto-immune
    - **Effet indésirable des Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI)**

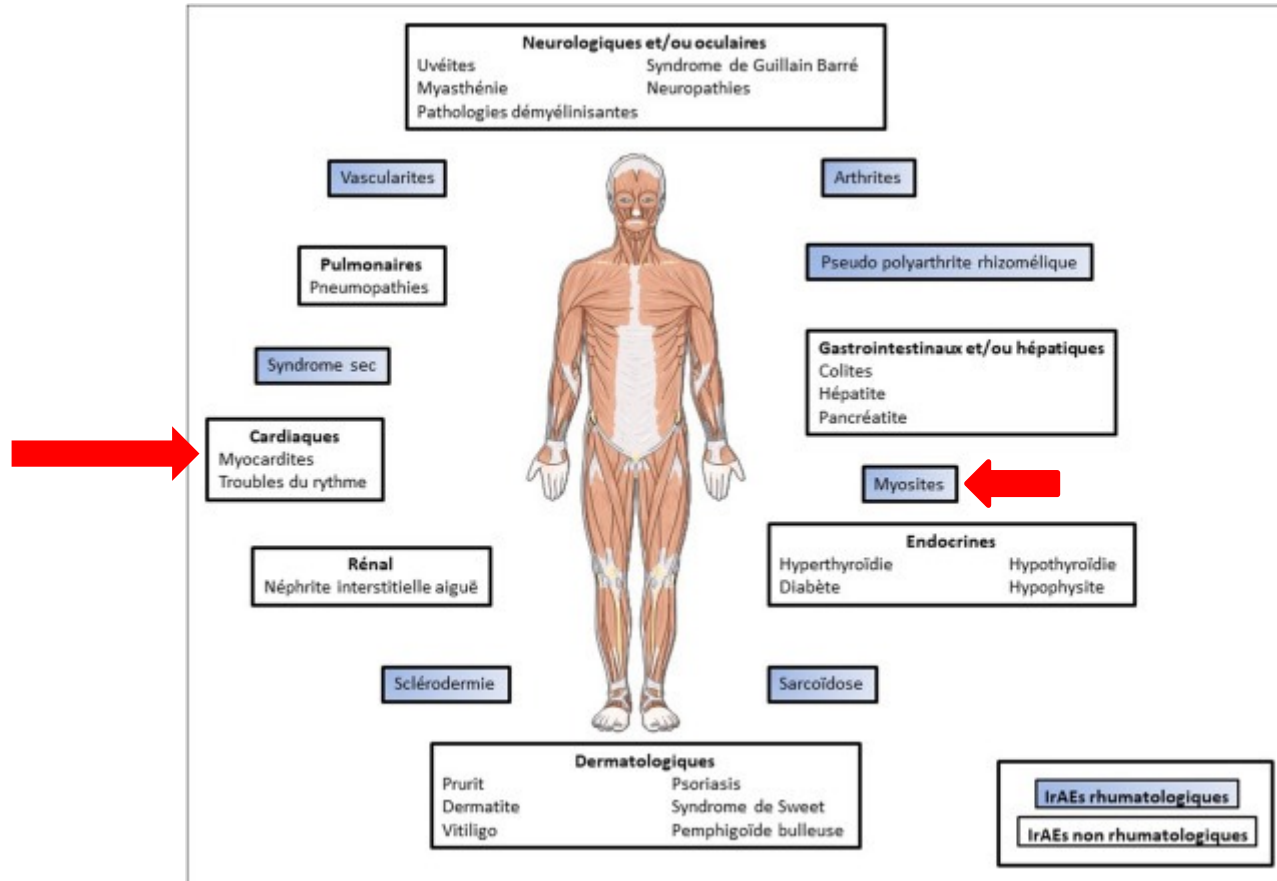
# ICI: inhibiteurs de point de contrôle immunitaire



# ICI: inhibiteurs de point de contrôle immunitaire



# ICI: inhibiteurs de point de contrôle immunitaire



# Mécanisme d'augmentation: Effet indésirable des Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI)

TnTc HS stat Roche  
99<sup>ème</sup> percentile: 14 ng/L  
Valeur inclusion: 50 ng/L

## Cas 5

### Madame B. 37 ans

TnTc : 2187 ng/L le 01/05/2022

TnTc : 1778 ng/L le 02/05/2022

**TnIc < 99<sup>ème</sup> percentile**

Adenocarcinome pulmonaire 2019 multimétastatique

Chimiothérapie classique

Radiothérapie 60 Gy

**Prembrozilumab (37 Cures)**

Atteinte toxique  
Myocardite

15<sup>èmes</sup> Journées Nantaises de Biochimie-  
02 juin 2022

16

**↗ TnTc > ↗ TnIc**

# Immunothérapies, ICI, Myocardites

Clin Chem Lab Med 2023; 61(1): 154–161

DE GRUYTER

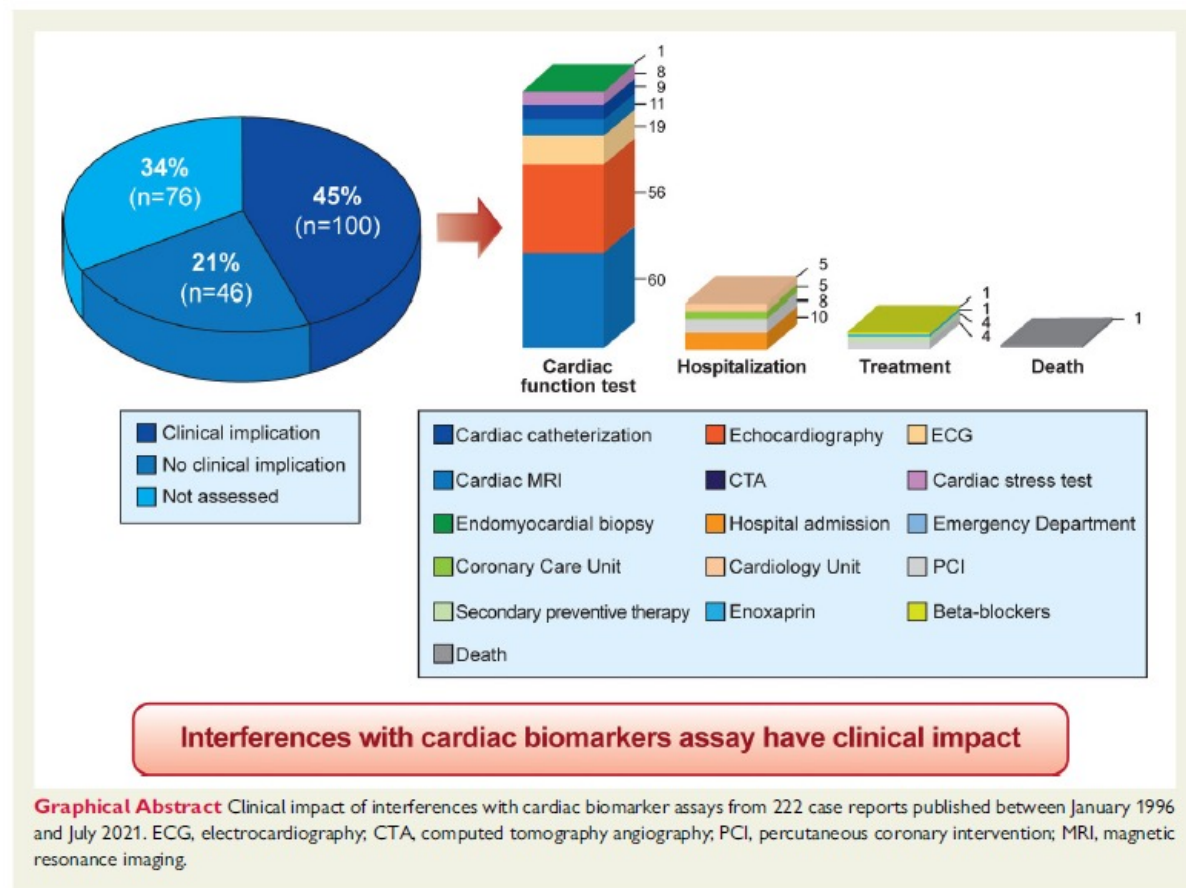
Antigona Ulndreaj, Davor Brinc, Mehmet Altan, Oscar D. Pons-Belda, Amaia Fernandez-Urriarte, Hong Mu-Mosley, Farjana Fattah, Mitchell S. von Itzstein, Antoninus Soosaipillai, Vathany Kulasingam, Nicolas L. Palaskas, David E. Gerber, Eleftherios P. Diamandis, John V. Heymach and Ioannis Prassas\*

## **Quantitation of cardiac troponin I in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a case-control study**

- Recos CRLC-ICO/Nantes
  - Dosage TnTc + TnIc avant immunothérapie
  - Suivi avec TnTc
  - Si  $\nearrow$ TnTc  $\rightarrow$  dosage TnIc
  - Si  $\nearrow$ TnTc +  $\nearrow$  TnIc  $\rightarrow$  corticothérapie

# Impact clinique des « interférences »

## Interferences with cardiac biomarker assays: understanding the clinical impact





# Synthèse

Troponine ↗  
> 99<sup>ème</sup> percentile

# Synthèse

Troponine ↗  
> 99<sup>ème</sup> percentile

< valeur d'inclusion

> valeur d'inclusion

# Synthèse

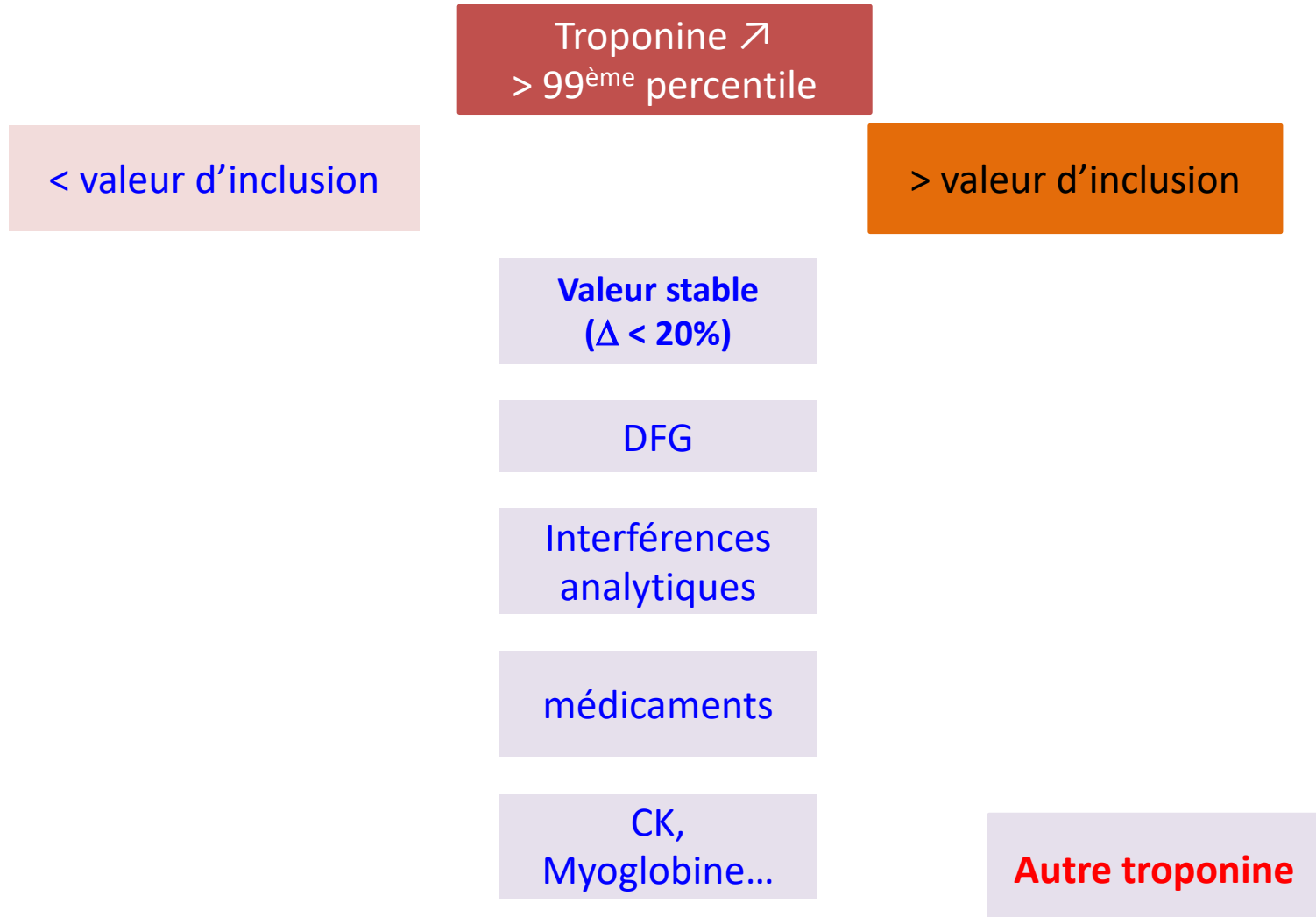
Troponine ↗  
> 99<sup>ème</sup> percentile

< valeur d'inclusion

> valeur d'inclusion

Valeur stable  
( $\Delta < 20\%$ )

# Synthèse



# Synthèse

Troponine ↗  
> 99<sup>ème</sup> percentile

< valeur d'inclusion

> valeur d'inclusion

Cinétique ↗ ou ↘  
( $\Delta \geq 20\%$ )

# Synthèse

Troponine ↗  
> 99<sup>ème</sup> percentile

< valeur d'inclusion

> valeur d'inclusion

Cinétique ↗ ou ↘  
( $\Delta \geq 20\%$ )

CK,  
myoglobine....

**Autre troponine**

# Synthèse

Clinical Practice/Education

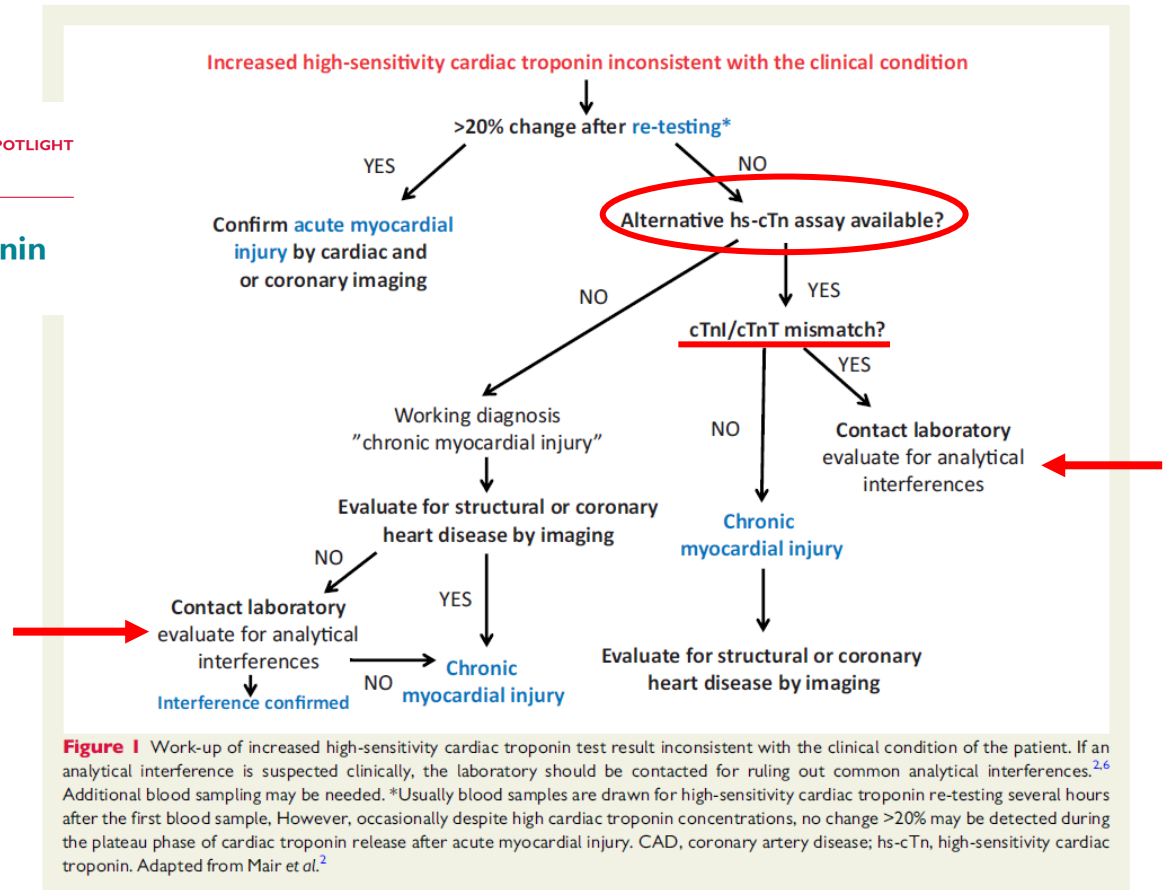
## Editor's Choice-What to do when you question cardiac troponin values

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care  
 2018, Vol. 7(6) 577–586  
 © The European Society of Cardiology 2017  
 Article reuse guidelines:  
[sagepub.com/journals-permissions](http://sagepub.com/journals-permissions)  
 DOI: 10.1177/2048872617708973  
[journals.sagepub.com/home/acc](http://journals.sagepub.com/home/acc)

Johannes Mair<sup>1</sup>, Bertil Lindahl<sup>2,3</sup>, Christian Müller<sup>4</sup>, Evangelos Giannitsis<sup>5</sup>, Kurt Huber<sup>6</sup>, Martin Möckel<sup>7</sup>, Mario Plebani<sup>8</sup>, Kristian Thygesen<sup>9</sup> and Allan S Jaffe<sup>10</sup>

BIOMARKER SPOTLIGHT

## How to deal with unexpected cardiac troponin results



# Take home message

L'augmentation de la Troponine n'est pas toujours synonyme de SCA (99<sup>ème</sup> percentile → VPP < 60%)

Vrai pour la TnTc et la TnIc

Importance de la clinique, de la cinétique, des autres critères et du dialogue clinico-biologique

Penser aux erreurs pré-analytiques et aux interférences analytiques

Ne pas hésiter à doser l'autre Troponine en cas de discordance avec la clinique

Distinguer les augmentations conjointes de TnTc et TnIc des augmentations d'une seule forme

*Ratio TnIc/TnTc, valeurs sous le 99<sup>ème</sup> percentile, formes tronquées...*





# Merci de votre attention

