

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU



جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵎⵎⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴰⵎⵎⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴰⵎⵎⵓⵔⵉⵜ

Département de Pharmacie

N° D'ORDRE : /FM/DP/2018

Mémoire de fin d'études

Présenté et soutenu publiquement le : 27 JUIN 2018

En vue de l'obtention du diplôme d'état de

Docteur en Pharmacie

**Ischémie myocardique silencieuse chez l'hémodialysé
et bilan phosphocalcique : apport de la troponine**

CHOUBANE Sabah

Réalisé par :

BOUKENNA Lydia

Encadrées par :

D^r BELKAID Nawal

D^r SAIDI Fazilet

Membres du jury :

D^r DAHMANI.D

MAHU en Biochimie, Faculté de Médecine,

Présidente

UMM-TO

D^r YATA. N

Assistante en Biochimie

Examinatrice

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2017/2018

Remerciements

*Nous remercions notre dieu miséricordieux de nous avoir amené à réaliser ce projet.
Ce travail n'aurait pu voir le jour sans le soutien et l'aide de plusieurs personnes :*

Dr BELKAID. N, Maitre-assistante Hospitalo-Universitaire en Biochimie

Nous vous sommes profondément reconnaissantes pour vos encouragements, votre appui, vos conseils avisés, et la large compréhension dont vous avez fait preuve à notre égard. Vous nous avez permis d'achever ce long parcours par un sujet de thèse tout aussi intéressant. Trouvez dans ce modeste travail, l'expression de nos sincères remerciements et de notre profonde considération.

Dr SAIDI. F, Maitre-assistante Hospitalo-Universitaire en Epidémiologie

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de codiriger ce travail, votre collaboration, vos conseils, votre disponibilité et votre modestie avec lesquelles vous nous recevez toujours. Veuillez recevoir l'expression de nos sincères remerciements.

Dr DAHMANI.D, Maitre-assistante Hospitalo-Universitaire et Chef de service de Biochimie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce mémoire. Veuillez trouver dans ce modeste travail, l'expression de notre vive reconnaissance et notre profonde estime.

Dr YATA. N, Assistante en Biochimie

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de juger ce mémoire. Votre regard sur ce travail nous honore. Nous vous adressons, notre gratitude et tout notre respect.

***Au Dr ABD NOURI. A ainsi qu'à toute l'équipe médicale et paramédicale du service de
Néphrologie du CHU Tizi-Ouzou***

Nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour toutes les informations mises à notre disposition. Nous vous prions de croire en l'assurance de nos plus hautes considérations

***Dr KITOUS. N ainsi qu'à toute l'équipe médicale du service d'Epidémiologie du CHU
Tizi-Ouzou***

Nous vous remercions pour votre précieuse aide, vos conseils et votre gentillesse. Veuillez recevoir l'expression de nos sincères remerciements.

A M^r DJELOUAH.C & M^{elle} MAHDIS & M^{elle} LAKHAL.L

Votre générosité et votre aide nous touche tellement. Merci pour votre présence à nos côtés tout au long de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à :

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien et tous les sacrifices consentis, trouve l'accomplissement de ta fille cadette, avec toute sa reconnaissance et son amour.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent.

Ma chère deuxième mère, pour ton soutien ton amour et ta générosité. Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je te porte.

A celle qui m'a autant dorlotée que forgée, à ma défunte *grand-mère* pour tous les moments de bonheur passés ensemble depuis ma plus tendre enfance.

A mon grand-père maternel, qui n'a jamais cessé de croire en moi et qui m'a toujours encouragée à aller de l'avant. Que Dieu te préserve santé et longue vie.

A la mémoire de mon grand-père paternel, qui a été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je te dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.

A mes sœurs, ainsi qu'à *mon frère*, pour leur joie de vivre, leurs conseils si précieux et leur soutien. Je vous remercie de tout cœur.

A mon beau frère, pour ses conseils, sa gentillesse et sa bonne humeur.

A tous les membres de ma famille paternelle, je vous dédie ce travail et vous exhorte au resserrement des liens dans l'amour, le respect et l'humilité.

A tous les membres de ma famille maternelle et plus particulièrement à ma défunte tante *Fadhila* qui nous a tracé le chemin de la réussite.

A ma deuxième famille, la famille de feu " *CHILALI Ahcen*", pour leur soutien et tout leur amour.

A mon binôme "Lydia", pour son soutien moral, son optimisme et sa bonne humeur tout au long de ce travail.

A tous mes amis, pour tous les bons moments passés ensemble.

Sabah 

Dédicaces

C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie ce travail ...

A ma chère et douce mère "Malika". Aucune expression aussi éloquente soit-elle, aucun mot ne pourrait exprimer mon amour pour toi. Je ne saurai comment te rendre juste une part du soutien que tu m'as offert. Je te remercie pour les sacrifices que tu n'as jamais cessé d'offrir pour le bien être de tes enfants. Je t'aime maman !

A mon très cher père "Chabane". Tu as toujours été pour moi un exemple. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Je t'aime papa !

A mes chers frères : Mustapha et Koceïla et ma chère sœur Samia

En souvenirs des meilleurs moments que nous avons partagés. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unis, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour. Que dieu vous protège !

A l'âme de mon grand-père et ma grand-mère paternels

J'aurais tant aimé que vous soyez aujourd'hui parmi nous. Que ce travail soit une prière pour le repos de vos âmes. Azizou, tu me manques tellement !

A mes chers grands-parents maternels

Je vous dédie cette thèse en témoignage de gratitude d'estime et d'attachement. Puisse dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité. Je vous aime !

A ma chère belle-sœur Magalie

Je te dédie ce travail pour tous les moments agréables passés ensemble, que le meilleur reste à venir !

A mon petit bonhomme maksen

Pour que la vie te soit fleurie de bonheur, réussite et succès.

A tous mes amis

Je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble.

A mon binôme Sabah

Travailler à tes côtés fu un réel plaisir, Que tes souhaits les plus fous se réalisent !

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.

Lydia 

Table des matières

Liste des abréviations	vi
Liste des tableaux	x
Liste des figures	xii
Liste des graphes	xiii
Liste des annexes.....	xiv

Introduction	1
---------------------------	----------

Partie théorique

Chapitre I: troponine : généralité et étiologie de libération

1. Structure et fonction	3
1.1.La troponine C.....	3
1.2.La troponine T.....	4
1.3.La troponine I.....	4
2. Étiologie de libération	5
2.1.Les cardiopathies ischémiques	5
2.1.1. Angor stable	6
2.1.2. Les syndromes coronariens aigus	6
2.2.Causes non ischémiques de l'élévation de la troponine.....	8
3. Techniques de dosage des troponines	8
3.1. Méthode de dosage de la TnTc	9
3.2. Méthode de dosage de la TnIc	10
4. Évolution des techniques de dosage des troponines I dites conventionnelles à l'hypersensible	11
5. Seuils décisionnels des troponines hypersensibles	11
6. Interprétation des résultats	12
7. Recommandations de l'ESC 2015	13
8. Les interférences de dosage	15
8.1.Interférences pré-analytiques	15

8.1.1. Type d'anticoagulant.....	15
8.1.2. Centrifugation	16
8.1.3. Hémolyse.....	16
8.2. Interférences analytiques	16
8.2.1. Formation d'anticorps anti-souris	16
8.2.2. Facteur rhumatoïde.....	16
8.2.3. Formation d'auto-anticorps anti-Tn	17
8.3. Interférences pathologiques	17
8.3.1. Insuffisance rénale	17
8.3.2. Autres pathologies	17

Chapitre II : Insuffisance rénale chronique et risque cardiovasculaire : apport de la troponine.

1. Généralités sur l'insuffisance rénale chronique....	18
1.1. Rappel sur la physiologie du rein.....	18
1.2. Définition de l'insuffisance rénale chronique	19
2. Diagnostic et classification de l'insuffisance rénale chronique	20
2.1. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique	20
2.2. Classification de l'insuffisance rénale chronique.....	21
3. Les conséquences cardiovasculaires chez l'hémodialysé	22
3.1. L'hypertension artérielle	22
3.2. Complications liées à l'athérosclérose	23
3.3. Calcification cardiovasculaire	23
3.4. L'hypertrophie du ventricule gauche	24
3.5. Les calcifications valvulaires et coronaires.....	24
4. Effet de l'insuffisance rénale chronique sur la libération de la troponine	25
4.1. Élévation de la troponine.....	25
4.2. Origine de l'élévation de la troponine	25

Chapitre III : Métabolisme phosphocalcique chez l'hémodialysé et risque cardiovasculaire

1. Généralités sur le métabolisme phosphocalcique.....	27
1.1. Absorption.....	27
1.1.1. Le calcium	27

1.1.2. Le phosphore	27
1.2. Répartition et rôle	27
1.2.1. Répartition et rôle du calcium	27
1.2.2. Répartition et rôle du phosphore	28
1.3. Élimination	28
1.4. Régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique	28
1.4.1. Les principaux acteurs de la régulation phosphocalcique	28
1.4.1.1. L'hormone parathyroïdienne	28
1.4.1.1.1. Structure et synthèse	28
1.4.1.1.2. Régulation de la sécrétion de la PTH	29
1.4.1.1.3. Rôle physiologique de la PTH	30
1.4.1.2. La vitamine D	30
1.4.1.2.1. Synthèse et régulation	30
1.4.1.2.2. Rôle physiologique de la vitamine D	31
1.4.1.3. La calcitonine	32
1.4.1.3.1. Nature et sécrétion	32
1.4.1.3.2. Rôle physiologique	32
1.4.1.4. Le FGF 23	32
1.4.1.4.1. Structure et synthèse	32
1.4.1.4.2. Régulation	33
1.4.1.4.3. Rôle physiologique	33
2. Perturbation du métabolisme phosphocalcique au cours de l'IRC	33
2.1. Le phosphore et l'IRC	33
2.2. Le calcium et l'IRC	34
2.3. La PTH et l'IRC	34
3. Métabolisme phosphocalcique et risques cardiovasculaire au cours de l'IRC	34
3.1. Hypocalcémie et risque cardiovasculaire	35
3.2. Hyperphosphorémie et risque cardiovasculaire	35
3.3. Hyperparathyroïdie et risque cardiovasculaire	35
3.4. Vitamine D et risque cardiovasculaire	36
3.5. FGF 23 et risque cardiovasculaire	36

Partie pratique

Chapitre I : matériels et méthodes

1. Type de l'étude.....	38
2. Période et lieu de l'étude.....	38
3. Population d'étude.....	38
4. Matériels et méthodes.....	38
4.1. Matériels.....	38
4.1.1. Les automates.....	38
4.2. Méthodes.....	39
4.2.1. Modalités de recueil des données.....	39
4.2.2. Étapes pré-analytiques.....	40
4.2.2.1. Prélèvement.....	40
4.2.2.2. Transport et centrifugation.....	40
4.2.2.3. Conservation.....	40
4.2.2.4. Recentrifugation.....	40
4.2.3. Étapes analytiques.....	40
4.2.3.1. Technique de dosage de la troponine Ic hs.....	40
4.2.3.2. Principe de dosage.....	40
4.2.3.3. Réactifs de dosage de troponine Ic hs.....	41
4.2.3.4. Critères de performance.....	42
4.2.3.4.1. Sensibilité analytique.....	42
4.2.3.4.2. Spécificité analytique.....	42
4.2.3.5. Valeurs attendues.....	42
4.2.3.6. Techniques de dosage des autres paramètres biologiques.....	42
4.2.4. Outils et méthode d'analyse statistique.....	44
4.2.4.1. Tests statistiques appliqués.....	44
4.2.5. Critères de jugement.....	45

Chapitre II : résultats et interprétation

1. Description de la population d'étude.....	46
1.1. Analyse descriptive de la population d'étude.....	46
1.1.1. Répartition de la population d'hémodialysés selon le sexe.....	46
1.1.2. Description de la population selon l'âge.....	47
1.1.3. Répartition de la population selon les classes d'âge et le sexe.....	48
1.2. Description des données cliniques de la population d'étude.....	48

1.2.1. Répartition selon les complications cardiovasculaires en fonction du sexe	48
1.3. Analyse descriptive des données biologiques de la population d'étude	49
2. Fréquence des taux positifs de TnIc hs chez les hémodialysés	50
3. Analyse étiologique de l'élévation de la troponine	50
3.1. Analyse d'association des taux de TnIc hs avec les facteurs démographiques, cliniques et biologiques	50
3.1.1. Mesure d'association des valeurs de la TnIc hs avec les facteurs démographiques	50
3.1.2. Mesure d'association des valeurs de la TnIc hs avec les paramètres biologiques	51
3.1.3. Mesure d'association des valeurs de la TnIc hs avec les données cliniques	52
3.1.4. Mesure d'association de l'HVG avec les paramètres biologiques	53
3.2. Variation des paramètres biologiques chez la population à TnIc hs positive	54
3.2.1. Corrélations entre les valeurs positives de la TnIc hs et les paramètres biologiques	54
3.2.2. Tableau récapitulatif des corrélations de la TnIc hs positive avec les paramètres démographiques et biologiques	57
4. Neutralisation des effets induits par les paramètres biologiques sur la survenue des complications cardiovasculaires	57
5. Evolution des taux de la troponine après une année	60
5.1. Evaluation de statut des troponines après une année	60
5.2. Variabilité des taux de la TnIc hs sur une période d'une année	61
5.3. Intérêt pronostique de la TnIc hs chez l'hémodialysé	62
5.3.1. Suivi des patients sur une période d'une année	62
5.3.2. Suivi des patients à TnIc hs positive sur une période d'une année	63
Chapitre III : Discussion	65
Conclusion	73
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

Abréviations

Aa : Acide aminé

Ac : Anticorps

ADN : Acide **D**esoxyribo**N**ucleique

ARN : Acide **R**ibo**N**ucléique

ATP : Adénosine **T**ri**P**hosphate

AVC : Accident **V**asculaire **C**érébral

Ca : Calcium

CaT1 : Transporteur de Calcium

CBP : Calcium **B**inding **P**rotein

CHU : Centre **H**ospitalo-**U**niversitaire

CKD-EPI : Chronic **K**idney **D**isease **E**pidemiology **C**ollaboration

CMIA : Chemiluminescent **M**icroparticle **I**mmuno**A**ssay

COL : cellules **o**steoblast-**l**ike

CPI : Cardiopathies **I**schémiques

CV : Cardio**V**asculaire

DBP : vitamine **D** **B**inding **P**rotein

DFG : Débit de **F**iltration **G**lomérulaire

ECaC : Canal **E**pithélial **C**alcique

ECG : Electro Cardio **G**ramme

ECL : Electro **C**himi**L**uminescence

EDTA : Ethylène-Diamine-Tétra-Acétique

ESC : European Society of Cardiology

FDA : Food and Drug Administration

FDRCV : Facteurs De Risques CardioVasculaires

FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23

g : gramme

H : Heure

HAMA : Human Anti Mouse Antibody

HAS : Haut Autorité de Santé

HD : Hémodialysé

HPT-II : HyperParaThyroïdie **secondaire**

HTA : HyperTension Artérielle

HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche

IC : Insuffisance Cardiaque

IDM : Infarctus Du Myocarde

IgG : Immunoglobuline G

IM : Insuffisance Mitrale

IMVG : Indice De Masse Ventriculaire Gauche

IR : Insuffisance Rénale

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

IRT : Insuffisance Rénale Terminale

kD : kilo Dalton

KDIGO : **K**idney **D**isease **I**mproving **G**lobal **O**utcomes

Kg : killogramme

L : Litre

MDRD : **M**odification of **D**iet in **R**enal **D**isease

mg : milligramme

min : minute

mL : milliLitre

MRC : **M**aladie **R**énale **C**hronique

ng : nanogramme

NT-pro BNP: **N**-Terminal **pro B**-type **N**atriuretic **P**eptide

OMS : **O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté

Ph : **P**hosphore

PTH : **H**ormone **P**ara **T**hyroïdienne

RAC: **R**atio **A**lbumine **C**réatinine

SCA : **S**yndrome **C**oronarien **A**igu

SCA non ST+ : **S**yndrome **C**oronarien **A**igu **sans** sus-décalage du **S**egment **ST**

SCA ST+ : **S**yndrome **C**oronarien **A**igu **avec** sus-décalage du **S**egment **ST**

SRAA : **S**ystème **R**énine-**A**ngiotensine-**A**ldostérone

STEMI : **ST**-segment **E**levation **M**yocardial **I**nfarction

Tn : **T**roponine

Tn hs : **T**roponine **h**ypersensible

TnC : **T**roponine **C**

TnI : **T**roponine **I** **TnIc hs** : **T**roponine **I** **C**ardiaque **h**ypersensible

TnT : Troponine **T**

TnTc hs : Troponine **T** Cardiaque **h**ypersensible

URL : Unité **R**elative de **L**umière

USA : Etats **U**nis d'Amérique

VDR : Vitamine **D** **R**eceptor

VG : Ventricule **G**auche

Vit D : Vitamine **D**

VPN : Valeur **P**rédictive **N**égative

VPP : Valeur **P**rédictive **P**ositive

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales causes non ischémiques d'élévation de la troponine	8
Tableau 2 : Caractéristiques analytiques (en ng/L) des dosages de la troponine T	9
Tableau 3 : Caractéristiques analytiques (en ng/L) des dosages de la troponine T	10
Tableau 4 : Classification de l'albuminurie	21
Tableau 5 : classification internationale de la maladie rénale	21
Tableau 6 : Caractéristiques analytiques des dosages des paramètres biologiques	42
Tableau 7 : Répartition de la population d'étude selon le type de complication cardiovasculaire.....	49
Tableau 8 : Répartition de la population d'étude selon les données biologique.....	49
Tableau 9 : Répartition des valeurs de la TnIc positive selon le sexe.....	50
Tableau 10 : Comparaison des moyennes des paramètres démographiques des deux sous groupes d'hémodialisés	51
Tableau 11 : Comparaison des moyennes des paramètres biologiques des deux sous groupes reparties selon la positivité de la TnIc hs	51
Tableau 12 : Répartition des patients à TnIc hs positive selon la présence d'HVG	52
Tableau 13 : Répartition des patients à TnIc hs positive selon la présence d'HTA	52
Tableau 14 : Répartition des patients à TnIc hs positive selon la survenue de complications cardiovasculaires	53
Tableau 15 : Comparaison des moyennes des paramètres biologiques des deux sous groupes reparties selon la présence d'HVG.....	53
Tableau 16 : Tableau récapitulatifs des corrélations de la TnIc hs + avec les paramètres démographiques et biologiques.....	57
Tableau 17: Neutralisation de l'effet induit par le phosphore.....	58

Tableau 18 : Neutralisation de l'effet induit par le calcium.....	58
Tableau 19 : Neutralisation de l'effet induit par la PTH.	59
Tableau 20 : Neutralisation de l'effet induit par la vitamine D	59
Tableau 21 : Neutralisation de l'effet induit par l'acide urique.	60
Tableau 22 : Evaluation du statut des TnIc hs après une année	60
Tableau 23: Suivi des patients une année après le premier dosage de la TnIc hs.....	62

Liste des figures

Figure 1 : Structure de la troponine	3
Figure 2 : Représentation schématique du complexe troponinique (T, I et C) avec la tropomyosine et les molécules d'actine au cours des 2 phases du cycle cardiaque	5
Figure 3 : Classification des syndromes coronariens	7
Figure 4 : Seuils décisionnels de la troponine T hs	12
Figure 5 : Algorithme H0/H3 pour le diagnostic de SCA non ST+ avec les Tn hs	14
Figure 6 : Algorithme H0/H1 pour le diagnostic de SCA non ST+ avec les Tn hs	15
Figure 7 : Anatomie macroscopique	18
Figure 8 : Le rein, anatomie macroscopique	19
Figure 9 : Nouvelle classification de la MRC sauce KDIGO 2012	22
Figure 10: Régulation et rôle physiologique de la PTH	29
Figure 11 : Synthèse, régulation et rôle physiologique de la vitamine D	31

Liste des graphes

Graphe 1 : Répartition de la population selon le sexe	46
Graphe 2 : Description de la population selon l'âge.....	47
Graphe 3 : Répartition de la population de l'étude selon les tranches d'âge.....	47
Graphe 4 : Répartition de la population selon l'âge et le sexe	48
Graphe 5 : Répartition des taux de troponines Ic positifs chez la population d'étude	50
Graphe 6: Corrélation TnIc hs + / Phosphorémie.....	54
Graphe 7: Corrélation TnIc hs + / Calcémie.....	54
Graphe 8: Corrélation TnIc hs + / Calcémie corrigée.....	55
Graphe 9 : Corrélation TnIc hs + / PTH	55
Graphe 10 : Corrélation TnIc hs + / Vitamine D	56
Graphe 11 : Corrélation TnIc hs + / Acide urique	56
Graphe 12 : Variabilité des taux de la TnIc hs sur une période d'une année	61
Graphe 13 : Suivi des patient ayant une TnIc hs + sur une période d'une année.	64

Liste des annexes

Annexe I : Nouvelle définition de l'infarctus du myocarde [98].

Annexe II : Classification universelle de l'IDM [98].

Annexe III : Dosage non compétitif immunométrique (technique sandwich). A : principe. B : représentation schématique d'une courbe d'étalonnage [99].

Annexe IV : Courbe de ROC pour le dosage des troponines hypersensibles [25].

Annexe V : Formule de calcul du DFG [100].

Annexe VI : Composition cellulaire de la plaque d'athérome chez l'homme [101].

Annexe VII : Atteinte des vaisseaux sanguins dans la maladie rénale chronique [57].

Annexe VIII : Hypertrophie du ventricule gauche [102].

Annexe IX : Mécanisme d'élévation de la troponine dans l'insuffisance rénale chronique [103].

Annexe X : Physiopathologie des troubles phosphocalciques dans l'IRC [104].

Annexe XI : Schéma hypothétique du rôle du Klotho et FGF23 dans les complications liées à l'hyperphosphatémie au cours de l'IRC [105].

Annexe XII : Fiche de suivi.

Annexe XIII : Formule de correction de la calcémie [106].

Annexe XIV : Fiche technique du dosage de la TnIc hs sur ARCHITECT ci 4100.

Annexe XV : Fiche technique du dosage de l'acide urique sur COBAS INTEGRA.

Annexe XVI : Fiche technique du dosage du phosphate sur COBAS INTEGRA.

Annexe XVII : Fiche technique du dosage du calcium sur COBAS INTEGRA.

Annexe XVIII : Fiche technique du dosage de la PTH sur COBAS INTEGRA.

Annexe XIX : Fiche technique du dosage de la vitamine D sur ARCHITECT ci 4100.

Annexe XX : Fiche technique du dosage de l'albumine sur ARCHITECT ci 4100.

INTRODUCTION GÉNÉRALE



Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients insuffisants rénaux chroniques au stade d'hémodialyse. La prévalence de maladie coronaire dans cette population est de l'ordre de 73%, avec un risque de coronaropathie dix à vingt fois plus élevé que dans la population générale [1]

La HAS et les sociétés savantes américaines et européennes de cardiologie qualifient les troponines de gold standard d'exploration biologique de la souffrance myocardique dans la population générale en raison de leur sensibilité et leur spécificité. Leur intérêt diagnostique et pronostique a suscité des interrogations chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialisés. Ces patients ont fréquemment une élévation de TnT et TnI en l'absence de symptômes ischémiques aigus [2].

Plusieurs hypothèses ont été avancées expliquant que cette élévation est due à des anomalies du catabolisme et des différences dans la libération ou la détection des formes complexées et libres des troponines ; elles contribuent selon certains auteurs à expliquer leur élévation chez les insuffisants rénaux chroniques asymptomatiques [3].

Les études récentes l'ont assignée à la conséquence d'une atteinte myocardique mineure évolutive liée à la maladie coronaire, à l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et/ou à la dysfonction endothéliale [4].

Une multitude de facteurs de risque cardiovasculaire classiques et spécifiques, qui pourraient être responsables, ont été mis en évidence notamment le désordre du métabolisme phosphocalcique [5,6]

Les perturbations du bilan phosphocalcique sont retrouvées chez le patient insuffisant rénal, particulièrement au stade de la dialyse. Le patient peut présenter alors un tableau dit d'ostéodystrophie rénale avec son cortège de lésions du squelette et de calcifications des tissus mous. De plus, il a été récemment démontré, par des études rétrospectives, que l'hyperphosphorémie, l'hypocalcémie, l'élévation du produit phosphocalcique ou l'hyperparathyroïdie secondaire augmentent le risque de morbidité et de mortalité globale et particulièrement cardiovasculaire [7].

Par conséquent une interprétation rigoureuse des valeurs de troponines est d'une importance majeure chez cette population.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Chez les insuffisants rénaux chroniques asymptomatiques, des taux positifs de troponine ont été enregistrés au niveau de l'unité d'hémodialyse du service de néphrologie du CHU « Nedir Mohammed » de Tizi-Ouzou selon une étude réalisée en janvier 2017.

Cette situation nous a conduit à pousser l'étude afin de rechercher les facteurs responsables de cette élévation.

Objectif principal

Cette étude a pour finalité d'identifier les facteurs responsables de l'augmentation de la TnIc chez les insuffisants rénaux chroniques et d'évaluer l'intérêt pronostique de cette élévation.

Objectifs secondaires

- ✓ Description du statut phosphocalcique chez la population hémodialysée à TnIc positive et TnIc négative.
- ✓ Estimer la prévalence de mortalité suite à des complications cardiovasculaires chez les hémodialysés ayant une TnIc hs élevée.

PREMIÈRE PARTIE

PARTIE THÉORIQUE



CHAPITRE I

Troponine : généralité et étiologie de
libération

1. Structure et fonction

Le complexe des troponines dont le poids moléculaire est de 83 KD, fait partie de l'appareil contractile des muscles striés. Il est localisé au niveau des filaments fins des sarcomères et est constitué de trois sous-unités : troponine I, troponine C et troponine T (Figure 1). Ces dernières participent à l'interaction entre l'actine et la myosine pendant la contraction musculaire, qui est médiée par le calcium [8].

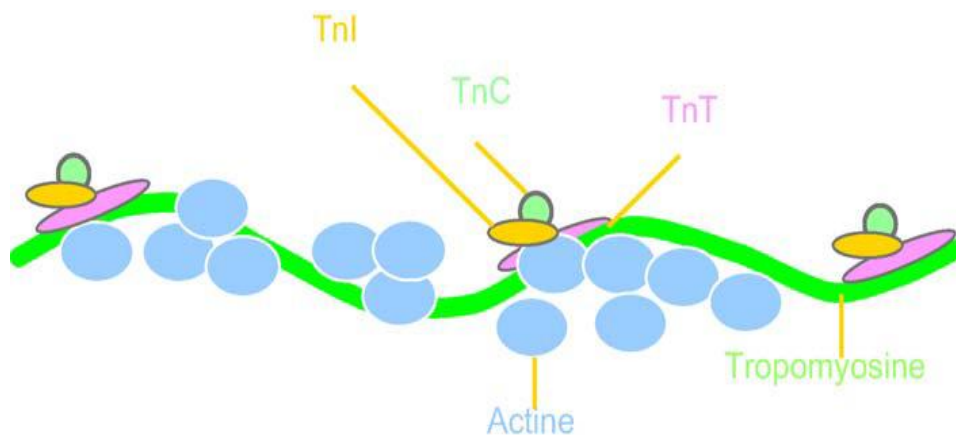


Figure 1 : Structure de la troponine [9]

1.1. La troponine C

La TnC, est un polypeptide de petit poids moléculaire (18000 Da) [10]. Elle fixe le calcium grâce à quatre sites de fixation, ce qui induit un changement de conformation de la troponine I (TnI) sous une forme étirée. Elle module ainsi l'action de la TnI avec laquelle elle se complexe. Il n'existe qu'une seule isoforme de TnC et il n'y a pas de différence majeure entre les formes exprimées dans le muscle squelettique et le myocarde. Son dosage n'a donc pas d'intérêt dans le diagnostic des pathologies cardiaques [11].

1.2. La troponine T

La TnT a une masse moléculaire de 37 kDa. Elle est constituée de 298 acides aminés [12]. Divisée en 2 domaines N et C terminal [13] et relie deux molécules voisines de la tropomyosine et attache le complexe des troponines sur la chaîne de tropomyosine [8]. Elle permet de propager l'effet inhibiteur de la TnI via la tropomyosine aux monomères d'actine en absence de calcium (par la région C terminale), de lever cette inhibition en présence de Ca, et d'activer l'ATPase de l'actomyosine (par la région N-terminale) [13].

Trois isoformes différentes codées par trois gènes différents ont été identifiées dans le muscle cardiaque, le muscle squelettique à contraction rapide et le muscle squelettique à contraction lente [12]. La troponine T cardiaque présente 6 à 11 acides aminés différents au niveau de la partie N terminale par rapport à l'isoforme squelettique [8].

1.3. La troponine I

La TnI est une protéine myofibrillaire non globulaire mais linéaire avec cinq hélices α adoptant en solution une structure allongée, elle a une masse moléculaire de 24 kDa et est formée de 210 aa. La TnI fait partie du complexe régulateur qui règle l'interaction du complexe actine-myosine avec le complexe ATPasique du muscle strié. Elle existe sous trois isoformes : des isoformes du muscle squelettique lent et rapide et l'isoforme cardiaque qui possède sur son extrémité N-terminale une séquence spécifique de 31 acides aminés non retrouvée dans les formes squelettiques [11].

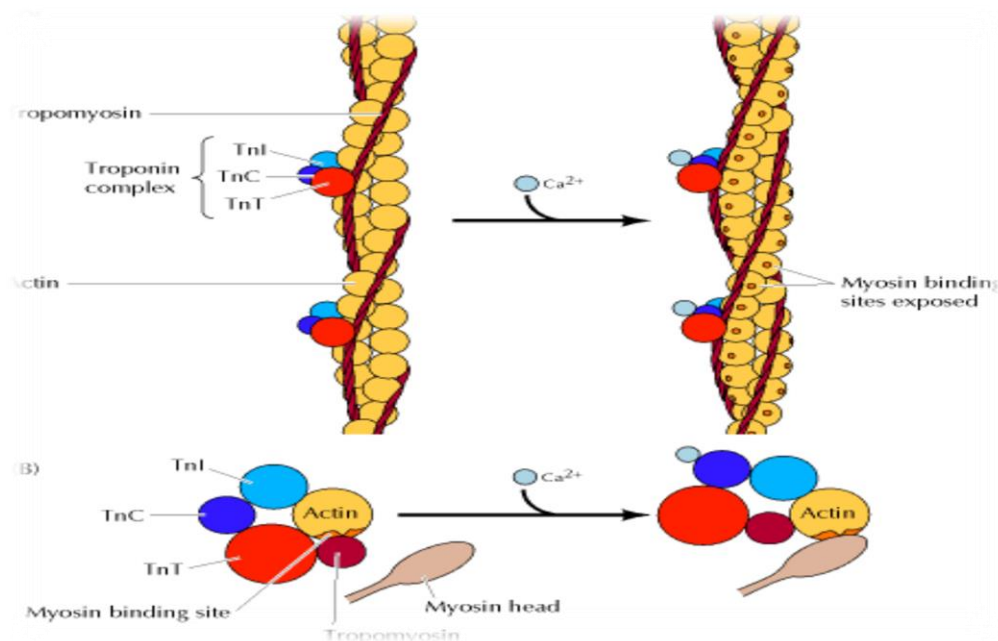


Figure 2 : Représentation schématique du complexe troponinique (T, I et C) avec la tropomyosine et les molécules d'actine au cours des 2 phases du cycle cardiaque [14].

2. Etiologies de libération de la troponine

Les troponines sont les biomarqueurs les plus sensibles et spécifiques de souffrance myocardique. Les causes d'élévation de la troponine sont multiples, ischémiques ou non ischémiques [8,9].

2.1. Les cardiopathies ischémiques

Les cardiopathies ischémiques (CPI) ou maladies coronariennes, recouvrent, un ensemble de troubles dus à l'insuffisance des apports en oxygène au muscle cardiaque (myocarde) du fait du développement et des complications de l'athérosclérose au niveau d'une (ou plusieurs) artère(s) coronaire(s). L'occlusion des artères coronaires peut être plus ou moins complète et plus ou moins brutale. Le défaut d'apport en oxygène qui en résulte peut entraîner des lésions du myocarde de gravité variable, de l'ischémie à la nécrose myocardique.

Cliniquement, ces lésions se traduisent par différents symptômes, de l'angor stable au syndrome coronaire aigu (SCA) et à l'infarctus du myocarde (IDM) [15].

2.1.1. Angor stable

L'angor stable ou l'angine de poitrine survient exclusivement à l'effort. Il résulte toujours d'une inadéquation entre les besoins en oxygène du myocarde et les apports par la circulation coronarienne [16,17].

Il traduit une ischémie myocardique qui survient lorsque les apports en oxygène au myocarde ne compensent pas les besoins du fait d'une insuffisance du débit coronaire, conséquence d'une réduction fixe du calibre d'une artère coronaire. Le diagnostic repose en première intention sur les données cliniques (interrogatoire en particulier) et les examens paracliniques fonctionnels (examens au cours d'un effort ou équivalent) [16].

2.1.2. Les syndromes coronariens aigus

Les syndromes coronariens aigus (SCA) constituent un vaste ensemble. La plupart sont abordés à partir de symptômes (douleur thoracique) à la suite desquels est réalisé un électrocardiogramme (ECG) qui permet de distinguer les patients ayant un sus-décalage du segment ST ou STEMI (ST-segment Elevation Myocardial Infarction), qui ne nécessitent pas d'examen biologique, et ceux n'ayant pas de modification du segment ST, pour lesquels la biologie prend tout son sens. Une troponine (Tn) positive définit, chez les patients ST-, l'IDM non STEMI ou NSTEMI, alors qu'une Tn inférieure à la valeur seuil définit l'angor instable. Dans beaucoup d'études, l'IDM regroupe les STEMI et les NSTEMI et les SCA comprennent les IDM et les angors instables [16].

❖ **l'angor instable** : est défini par son caractère évolutif, la douleur ou la gêne de l'angine de poitrine peut être plus intense, durer plus longtemps, être provoquée par moins d'effort, ou survenir spontanément au repos ou toutes les combinaisons de ces modifications [18].

❖ **Infarctus du myocarde** : lésion anatomique correspondant à une nécrose massive et systématisée, d'origine ischémique du muscle cardiaque dont l'étendue dépasse 2.5 cm², classé en :

- **Infarctus avec onde Q ou transmural** : Il atteint toute l'épaisseur du myocarde, de l'épicarde à l'endocarde, caractérisé par la présence de l'onde Q pathologique à l'ECG.

- **Infarctus sans onde Q** : Ne traverse pas la paroi ventriculaire et ne provoque que des anomalies du segment ST et de l'onde T ou aucune anomalie [13,19].

En 2012 a été publiée la troisième définition universelle de l'infarctus du Myocarde faisant de la troponine hypersensible la pierre angulaire du diagnostic de l'IDM [20]. L'élévation du taux plasmatique de troponine cardiaque avec une cinétique d'augmentation ou de diminution est un critère central de cette définition universelle (**Annexe I**).

L'optimisation de la sensibilité de la troponine a imposé une révision de la classification de l'IDM [20]. Une nouvelle classification clinique a été ainsi proposée (**Annexe II**).

Les SCA peuvent être classée en deux tableaux comme indiquée dans la **Figure 3**.

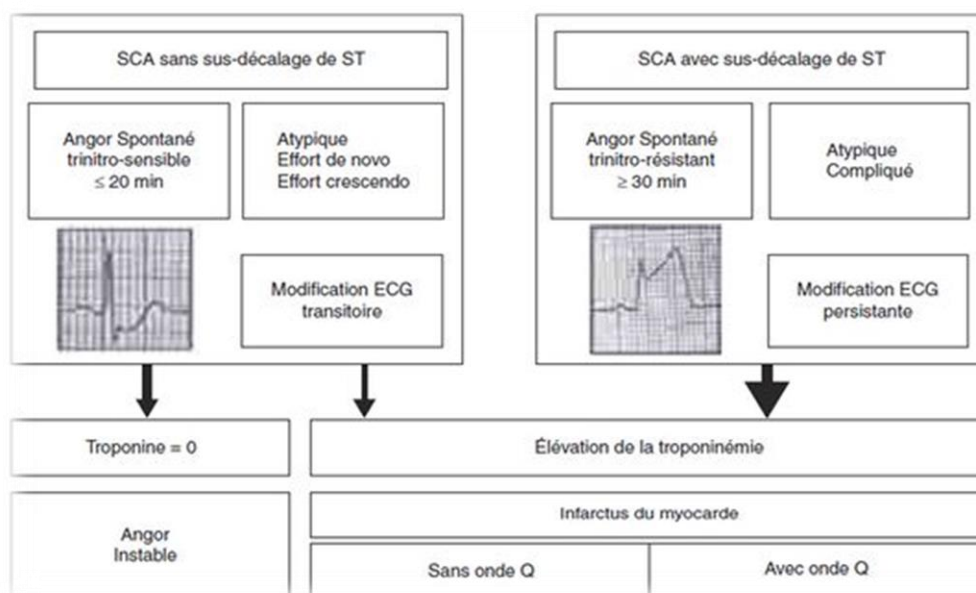


Figure 3 : Classification des syndromes coronariens [17].

2.2. Causes non ischémiques de l'élévation de la troponine

Tableau 1 : Principales causes non ischémiques d'élévation de la troponine [21]

1. Pathologies pouvant entraîner une élévation très importante

Myocardite

Sepsis

2. Pathologies pouvant entraîner une élévation importante

Embolie pulmonaire

Insuffisance cardiaque sévère

3. Pathologies pouvant entraîner une élévation modérée

Cirrhose

Hémorragie digestive

Hypertension essentielle

Insuffisance rénale

Insuffisance respiratoire

Métastases

Polymyosite–dermatomyosite (exceptionnelle avec la troponine I)

4. Utilisation de médicaments cardiotoxiques.

5. Causes liées à la technique de dosage (« faux positifs »).

Présence dans le sérum d'anticorps hétérophiles et présence du facteur rhumatoïde.

3. Techniques de dosage des troponines

La plupart des tests commerciaux proposant le dosage de la troponine ont comme point commun d'être des techniques immunométriques type « sandwich » (**Annexe III**) :

- un premier anticorps anti-troponine est fixé sur une phase solide.
- le sérum à doser est mis en contact avec cet Ac.
- un deuxième anticorps monoclonal anti-troponine nommé conjugué sur lequel est fixé un système de révélation est ajouté.
- Puis il y'a élution de la partie du conjugué non fixée à la troponine (en excès).
- Enfin, une révélation grâce à l'addition d'un substrat spécifique qui émettra un signal proportionnel à la quantité d'anticorps donc de troponine retenue en sandwich c'est-à dire présente au départ dans le sérum [13].

3.1. Méthode de dosage de la TnTc

En 1994, la FDA approuve le dosage quantitatif de la TnTc pour son utilisation clinique aux USA [13].

La société roche est la seule à proposer actuellement un dosage en routine de la TnTc. Mais il existe malgré tout des différences entre les valeurs obtenues avec les Ac de première ou de dernière génération [4].

La première génération pêchait par le manque de spécificité pour l'isoforme cardiaque ce qui entraînait des interférences avec les TnT musculaires dans des conditions telles que la rhabdomyolyse ou l'insuffisance rénale chronique. Depuis, plusieurs générations de tests se sont succédées améliorant cette spécificité et la rapidité d'exécution du dosage [13].

L'évaluation des concentrations de la TnTc est obtenue par chimiluminescence (ECL) [13].

La trousse de dosage de « nouvelle génération » a permis de concrétiser les avancées suivantes : obtention des résultats parfaitement corrélés, avec un temps de rendu au praticien n'excédant pas 1 heure. Elle évalue la même forme moléculaire que les dosages précédents, mais de façon plus sensible et plus précise dans les valeurs basses [12].

Tableau 2 : Caractéristiques analytiques (en ng/L) des dosages de la troponine T [12].

Fournisseur	Analyseur	Génération	Limite de détection (ng /L)	99e Percentile (ng/L)	10 % CV (ng/L)
Radiometer	AQT90	4 ^e	8	17	26
Roche	Cobas H232		50	—	—
Roche	Elecsys		10	< 10	30
Roche	Cardiac Reader		30	—	—
Roche	Elecsys	Hypersensible	5	14	13

3.2. Méthode de dosage de la TnIc

Les dosages de TnIc commercialisés utilisent des anticorps monoclonaux ou polyclonaux différents reconnaissant les diverses formes circulantes de façon hétérogène.

Son dosage est encore en cours de standardisation. L'hétérogénéité des seuils décisionnels de chacun des dosages proposés dans le commerce peut être expliquée en partie par l'absence de correspondance entre les systèmes antigène-anticorps utilisés par les différents fabricants [12].

Les tests commercialisés diffèrent en revanche par [13] :

- la nature des anticorps utilisés (à peu près deux tiers des dosages de TnIc utilisent des anticorps qui reconnaissent la partie centrale AA 30 à 110).
- la localisation des épitopes de la TnIc reconnue
- la méthode de révélation

Le tableau 3 rapporte les techniques existantes et les valeurs couramment admises [12]

Tableau 3 : Caractéristiques analytiques (en ng/L) des dosages de la troponine I [5].					
Fournisseur	Analyseur	Génération	Limites de détection (ng/L)	99e Percentile (ng/L)	10 % CV (ng/L)
Abbott	AxSYM ADV	(2)	20	40	160
Abbott	Architect		9	28	32
Abbott	i-STAT		20	80	100
Alere	Triage Cardio 3	(3)	10	20	—
Beckmann	Access Accu TnI	(2)	10	40	60
Bio-Merieux	Vidas TnI-Ultra	(2)	10	10	110
Mitsubishi	Patfath		8	29	14
Ortho	vitrosECi	(2)	12	34	34
Radiometer	AQT90		9	23	39
Reponse	RAMP		30	< 10	210
Roche	Elecsys		160	160	300
Siemens	Centaur TnI-Ultra	(2)	6	4	3
Siemens	Dimension RxL	(2)	40	70	140
Siemens	Immolute 2500 STA		100	200	420
Siemens	Stratus CS	(2)	30	70	60
Siemens	Vista	(2)	15	45	40
Tosoh	AIA 21	(2)	60	< 60	90

4. Évolution des techniques de dosage des troponines I dites conventionnelles à L'hypersensibles

La définition la plus consensuelle de la troponine hypersensible répond à deux paramètres, l'un analytique, qui précise l'amélioration de la sensibilité, et l'autre clinique, qui clarifie le bénéfice clinique [20].

Les nouveaux dosages des troponines ultra et hyper-sensibles sont une modification des dosages de troponines conventionnelles [22]. Qui permettent de détecter des concentrations 10 fois plus faibles que précédemment [23].

Il est important de comprendre que le terme « haute-sensibilité » reflète les caractéristiques de l'essai et ne se réfère pas à une différence dans la forme de la troponine cardiaque qui est détectée [23].

Le terme « dosage de haute sensibilité » est celui retenu pour qualifier un dosage démontrant à la fois une précision importante ($CV < 10\%$) au seuil décisionnel du 99ème percentile (Les valeurs du 99ème percentile sont définies par les fabricants et elles doivent être présentées en nanogrammes par litre ou picogrammes par millilitre [22] , et une quantification d'au moins 50 % des sujets sains) [24].

L'interprétation des résultats requiert un algorithme plus rapide, H3 ou H1 au lieu de H6 (cas des troponines conventionnelles) [25].

5. Seuils décisionnels des troponines hypersensibles

La sélection d'anticorps reconnaissant des épitopes spécifiques (TnTc et TnIc) a permis la mise au point d'immunodosage spécifiques de ces protéines. Pour la TnTc même si un seul fabricant le commercialise (Roche Diagnostics), il existe des différences entre les valeurs obtenues avec les anticorps de première et de dernière génération. En ce qui concerne la TnIc, l'hétérogénéité des seuils décisionnels de chacun des dosages proposés dans le commerce peut être expliquée en partie par l'absence de correspondance entre les systèmes antigène-anticorps utilisés par les différents fabricants [10].

Il existe pour la troponine deux seuils diagnostiques :

- Le premier est défini comme la valeur correspondant au 99^e percentile d'une population indemne de pathologie cardiaque et définit la valeur de référence, ce choix du 99^e percentile

résulte d'un consensus de sociétés savantes internationales de cardiologie et de biochimie et conduit à un taux acceptable de faux positifs égal à 1% [13,26].

- Le deuxième, seuil décisionnel de l'IDM, doit être calculé par la construction de la courbe de ROC (**Annexe V**) [13].

Tout patient présentant une valeur intermédiaire entre les deux seuils doit être suivi et considéré comme présentant des "dommages myocardiques" [12].

Les seuils décisionnels sont représentés dans la figure 4 :

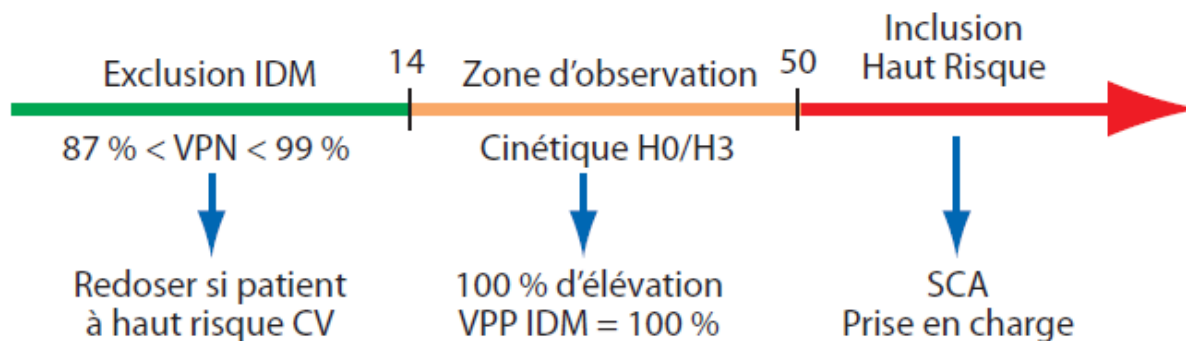


Figure 4 : Seuils décisionnels de la troponine T hs [25].

6. Interprétation des résultats

Une « troponine positive » est un motif régulier d'avis cardiologique, en particulier aux urgences. Il existe différents scénarios d'interprétation selon la présence d'une douleur thoracique, l'élévation aiguë ou chronique de la troponine.[26,27]

Au centre du raisonnement se trouvent le patient et son histoire clinique, le taux et la cinétique de la troponine et la présence d'un diagnostic alternatif à celui du SCA pour expliquer la troponine positive à partir de là on doit estimer la probabilité pré-test de SCA.

Dans le cas où le patient présente une douleur thoracique, le diagnostic principal est le syndrome coronarien aigu, répondant à la définition d'infarctus de type 1, Des arbres décisionnels avec la Tn hs sont proposés dans les dernières recommandations ESC 2015 sur les SCA sans sus-décalage de ST pour confirmer ou exclure le diagnostic [26,27].

Attention toutefois, une Tn positive ne signifie pas toujours un syndrome de SCA : en effet, il existe d'autres circonstances au cours desquelles la Tn s'élève, indépendantes de l'ischémie/nécrose : ce sont l'insuffisance cardiaque, l'hypertrophie du ventricule gauche, une insuffisance rénale chronique, un diabète, un sepsis, voire même des circonstances hémorragiques, cérébrales ou digestives. A l'inverse, une Tn négative n'exclut pas formellement un SCA en effet, un thrombus ne s'accompagne pas obligatoirement d'une nécrose myocardique et il faut faire le dosage au bon moment [28].

Un dernier cas où l'élévation de la troponine est chronique par définition c'est une situation courante chez le sujet sain (1%) puisque c'est le 99^e percentile qui définit la valeur supérieure de la normale [26,27].

Récemment de nombreuses études ont été menées dans le but d'améliorer l'interprétation des valeurs de la troponine en fonction de sa cinétique. La troponine n'est plus le test dont le résultat positif ou négatif pouvait être interprété de façon binaire, en termes de tout ou rien. L'analyse du taux de Tn hs doit se placer dans un contexte clinique et une dynamique temporelle. Fait nouveau on ne parle plus d'augmentation relative mais de variation absolue (augmentation de la concentration de xx ng/L par rapport au prélèvement initial) [29,30].

7. Recommandations de l'ESC 2015

En 2015, la Société européenne de cardiologie a publié de nouvelles recommandations sur la prise en charge du syndrome coronaire aigu non ST+ insistant sur la prise en charge diagnostique. Plusieurs recommandations majeures ont ainsi été proposées ou confortées depuis celles de 2011 [31] :

- La nécessité d'utiliser des troponines de haute sensibilité (Tnc hs) pour plusieurs raisons :
 - Leur haute valeur prédictive négative,
 - La réduction de l'intervalle « aveugle » dans la détection précoce des infarctus du myocarde (IDM),
 - Le doublement de la détection des IDM ;
- La validation de l'algorithme avec une cinétique de Tnc hs à l'admission et à la troisième heure (H0/H3) (figure 5).

- L'intégration de cet algorithme dans une démarche diagnostique intégrant la probabilité clinique de SCA.

L'objectif de l'algorithme (H0/H3) est double : diagnostiquer plus rapidement un SCA car la douleur thoracique représente 2 à 10 % des activités des services d'urgences et les stratégies diagnostiques souvent longues participent à la saturation des services, tout en minimisant le risque d'erreur car faire sortir par erreur des urgences un SCA augmente sensiblement la morbi-mortalité des patient [31].

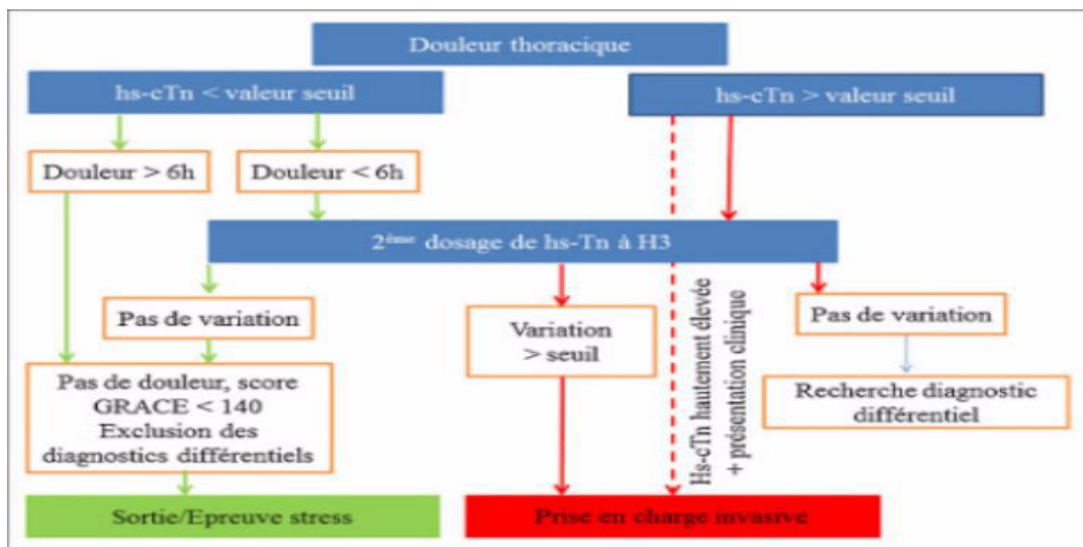


Figure 5 : Algorithme H0/H3 pour le diagnostic de SCA non ST+ avec les Tn hs [31].

Les recommandations ont aussi proposé un nouvel algorithme très précoce H0/H1 avec un dosage de Tnc hs à l'admission et à la 1^{re} heure, présentant toutefois quelques limites quant à son utilisation en routine [29,31].

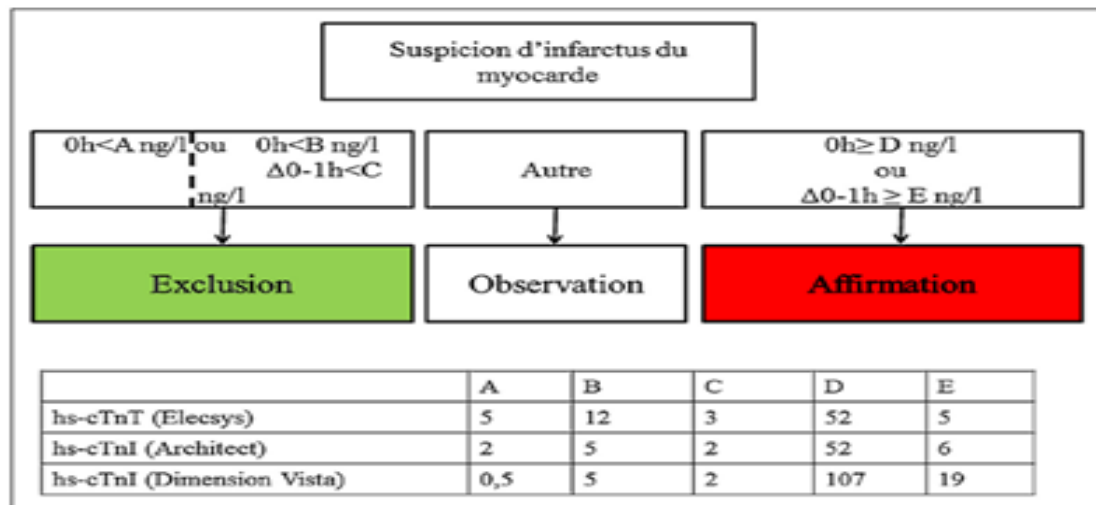


Figure 6 : Algorithme H0/H1 pour le diagnostic de SCA non ST+ avec les Tn hs [31].

L'algorithme H0/H1 permet de classer les patients en trois catégories en fonction de la valeur initiale de hs-cTn à l'admission (H0) et de la cinétique de hs-cTn (H0-H1). Les patients sont ainsi classés en « zone de rule out » c'est-à-dire exclusion de l'IDM, « zone de rule in » affirmation de l'IDM ou « zone d'observation » nécessitant un complément d'investigation dont un nouveau dosage de troponine [29,31].

8. Les interférences de dosage

8.1. Interférences pré-analytiques

8.1.1. Type d'anticoagulant

Des différences de résultats ont été mises en évidence selon l'anticoagulant utilisé pour le prélèvement [11].

❖ EDTA

Wu a montré que l'EDTA chélate le Ca^{2+} et provoque la rupture des complexes, entraînant ainsi une forte proportion de TnIc libre [11]

❖ Héparine

L'utilisation du plasma hépariné est préférée pour une plus grande rapidité d'exécution et parce que la présence de particules de fibrine peut entraîner des faux positifs. Cependant, l'héparine semble modifier l'interaction de la troponine avec les anticorps utilisés pour son dosage et les résultats entre le plasma et le sérum ne sont pas identiques : ils semblent plus bas pour le plasma hépariné. La molécule de TnIc est chargée positivement ($\text{pI} = 9,87$) et peut se

lier à l'héparine, polyanion chargé négativement. Ce phénomène pourrait réduire l'immunoréactivité en provoquant des changements de conformation des molécules de troponine ou en recouvrant directement les épitopes [11].

8.1.2. Centrifugation

Une centrifugation insuffisante peut conduire à des résultats faussement positifs à cause de débris de membranes des hématies en cas d'hémolyse [11].

8.1.3. Hémolyse

L'hémolyse a un effet variable sur les dosages de TnIc et TnTc, la TnT interfère négativement, tandis que la TnIc interfère positivement avec l'hémolyse [12].

8.2. Interférences analytiques

La présence d'anticorps hétérophiles, du facteur rhumatoïde et la formation de complexes troponine immunoglobulines dans le sérum des patients sont des causes exceptionnelles de « faux positifs » qu'il ne faut cependant pas négliger. En effet, le dosage des troponines est un immunodosage reposant sur l'utilisation d'un couple d'anticorps (technique de type sandwich) ; tout patient possédant des anticorps capables de reconnaître les anticorps utilisés dans ces techniques de type « sandwich » pourra présenter une élévation apparente de la concentration de troponine [21].

8.2.1. Formation d'anticorps anti-souris

Fitzmaurice et *al.* ont rapporté un cas de « faux positif » pour certaines trousse de dosage de la troponine attribué à la présence d'Ac hétérophiles. Ces trousse utilisent, à titre exceptionnel, des anticorps « anti-troponine » de type murin ; l'utilisation en thérapeutique d'anticorps monoclonaux de type murin est à l'origine de l'immunisation des sujets traités, conduisant à la formation d'anticorps humains anti-souris (HAMA, *human anti mouse antibody*) : ces derniers pourront se fixer sur la région idiotypique des anticorps utilisés dans la réaction de dosage et conduire à l'existence de « faux positifs » [11,21]

8.2.2. Facteur rhumatoïde

Le facteur rhumatoïde ou mieux « les facteurs rhumatoïdes » sont des immunoglobulines spécifiques de la partie Fc des molécules d'IgG : ces facteurs pourront former des ponts avec

les anticorps utilisés dans la réaction de dosage et conduire là encore à l'existence de « faux positifs » [21].

8.2.3 Formation d'auto-anticorps anti-Tn

Eriksson a montré que le relargage de troponine dans la circulation sanguine stimule la production d'auto-anticorps de troponine qui sont à l'origine de faux négatifs en bloquant la liaison de la troponine à l'anticorps utilisé comme cible dans les techniques de dosage de dernière génération. Il semble donc possible que des auto-anticorps des troponines masquent un relargage mineur de ces protéines lors d'une lésion réversible du myocarde, mais cette hypothèse n'a pas encore été démontrée chez l'homme [32].

Les auto-anticorps de Tn existent et doivent contribuer à la progression de l'insuffisance cardiaque. Ceci pourrait en partie expliquer que les sujets porteurs d'une IRC ou d'une pathologie extra coronarienne autre, qui ont une élévation fréquente de Tn, risquent davantage de développer une dysfonction ventriculaire, par la production accrue d'auto-Ac de Tn [33].

8.3. Interférences pathologiques

8.3.1. Insuffisance rénale

L'altération de la fonction rénale, depuis l'insuffisance rénale modérée (DFG < 60 mL/1,73 m²) à l'insuffisance rénale terminale et la dialyse, peut s'accompagner d'une élévation chronique de la troponine. Les mécanismes physiopathologiques de cette élévation sont mal connus, non univoques et leur part respective reste controversée. (Cette partie sera développée dans le chapitre suivant) [26,27].

8.3.2. Autres pathologies

L'insuffisance cardiaque et certaines cardiomyopathies sont des causes d'élévation de la troponine basale associée à une augmentation du risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaire. Les situations d'acutisation de ces pathologies peuvent donner lieu à des variations, en général modestes, du taux de troponine par rapport au taux basal [26,27].

L'embolie pulmonaire, les hypothyroïdies extrêmes, détresse respiratoire sévères augmentent aussi le taux de Tn interférant avec le dosage de cette dernière [30].

PREMIERE PARTIE

PARTIE THEORIQUE



CHAPITRE II

Insuffisance rénale chronique et risque
cardiovasculaire : apport de la troponine

1. Généralité sur l'insuffisance rénale chronique

1.1. Rappel sur la physiologie du rein

Les reins de l'homme, situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, sous les dernières côtes, en position rétropéritonéale, sont deux organes en forme de haricot. Ils mesurent environ 12 centimètres de longueur, 6 centimètres de largeur, 3 centimètres d'épaisseur et pèsent environ 150 grammes chacun. La présence du foie fait que le rein droit est légèrement plus bas que le gauche [34].

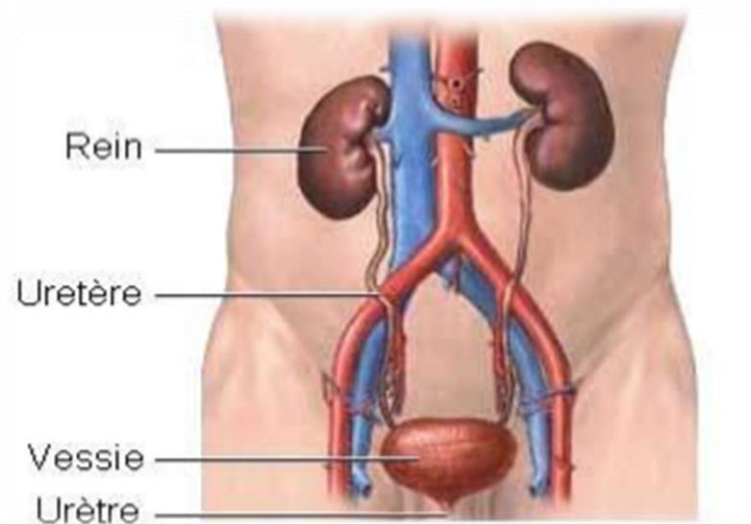


Figure 7 : Anatomie macroscopique [35].

Ils sont enveloppés d'une capsule fibreuse très résistante. A l'intérieur de cette capsule, on trouve le parenchyme rénal avec une partie périphérique, le cortex, une partie médiane, la médulla, et une partie centrale, le bassinet. Comme on peut le voir sur la figure 8, dans la médulla, on retrouve un ensemble de structures pyramidales appelées pyramides de Malpighi et séparées entre elles par du tissu cortical (colonnes de Bertin). Les bases de ces pyramides sont recouvertes par le cortex alors que les sommets, appelés papilles rénales, se projettent vers le centre du rein dans une sorte d'entonnoir, le calice mineur. L'urine produite dans les

pyramides se déverse à travers les pores des papilles dans les calices mineurs, elle est ensuite collectée dans le calice majeur puis dans le bassin(ou pelvis) et enfin dans l'uretère [36].

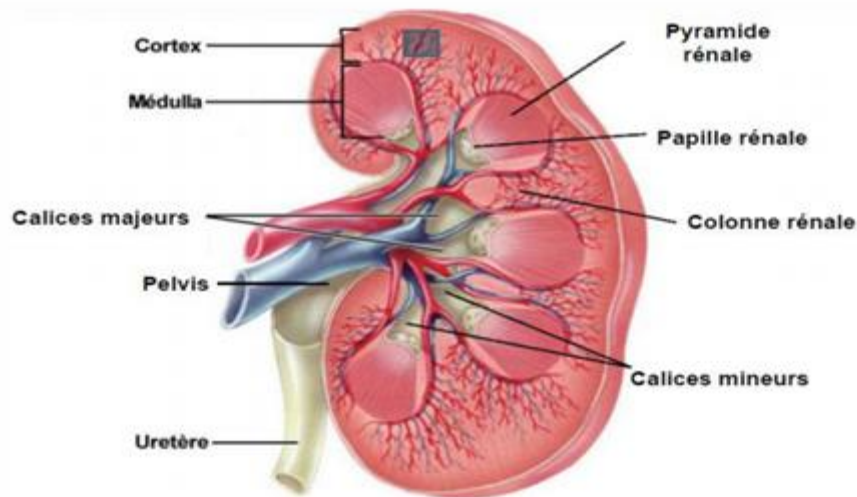


Figure 8 : Le rein, anatomie macroscopique [36].

1.2. Définition de l'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par la diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. Elle résulte de l'évolution d'une maladie rénale chronique (MRC), soit de la non-récupération après une agression rénale aiguë. Conformément à un consensus international, les MRC sont définies par l'existence depuis plus de 3 mois :

- D'une insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/ min/1,73 m²
- Et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique à condition qu'elle soit « cliniquement significative ».
- Et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale. Les MRC peuvent aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) et au décès. Chez la plupart des patients, l'IRT peut être traitée par la transplantation rénale et/ou l'épuration extrarénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale) [37].

2. Diagnostic et classification de l'insuffisance rénale chronique

2.1. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique

Le DFG est estimé à partir de formules permettant une meilleure évaluation de la fonction rénale que la créatinine seule, prenant en compte des paramètres comme le sexe, l'âge et l'ethnie (**Annexe VI**).

La formule CKD-EPI, développée par la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) est la plus utilisée actuellement en pratique clinique. Elle a démontré sa supériorité sur la formule de l'étude Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) en termes de classification des patients dans les premiers stades de maladie rénale chronique (MRC). Elle a également permis une prédiction plus précise de la mortalité et du risque d'arriver au stade de l'insuffisance rénale terminale (IRT). A noter que pour l'adaptation médicamenteuse et chez les patients âgés, la formule de Cockcroft et Gault reste une mesure encore utilisée. Par ailleurs, l'albuminurie (définie par la présence d'albumine dans les urines à une quantité supérieure à 30 mg/24 heures) est un facteur de risque bien établi de maladie cardiovasculaire et de progression de la MRC. Cette albuminurie peut être mesurée par une collecte d'urines de 24 heures ou être estimée sur la base d'un spot urinaire dans lequel est mesuré le ratio albumine créatinine (RAC) qui est une estimation validée de l'albuminurie. Elle permet, en association au DFG, une meilleure prédiction du risque de développer une IRT. Le RAC s'exprime en mg/g de créatinine ou en mg/mmol de créatinine. La mesure de l'albuminurie sur un spot urinaire est le moyen de dépistage recommandé chez les patients à risque rénal : comme les patients diabétiques par exemple. C'est aussi la mesure recommandée de suivi de l'albuminurie. Chez tout patient avec un DFG réduit, cette mesure doit être réalisée en simultané avec la protéinurie afin de caractériser la protéinurie : glomérulaire, tubulaire ou de surcharge. Pour rappel, une protéinurie sans albuminurie doit faire rechercher des chaînes légères [38].

Le tableau 4 indique les stades de l'albuminurie selon la méthode de mesure utilisée (récolte d'urines sur 24 heures ou spot urinaire avec calcul du RAC) [38].

Tableau 4 : Classification de l'albuminurie [38].

	Albuminurie optimale ou normale haute	Albuminurie modérée	Albuminurie Sévère
En mg/ 24h	< 30	30 - 300	> 300
En mg/g (spot urinaire)	< 30	30 - 300	> 300
En mg/mmol (spot urinaire)	< 3	3 - 30	> 30

2.2. Classification de l'insuffisance rénale chronique

Il existe une classification internationale de la MRC (5 stades), décrite dans le tableau 5, qui permet de préciser le stade évolutif de la maladie en fonction du débit de filtration glomérulaire [39] :

Tableau 5 : Classification internationale de la maladie rénale [39].

stade	DGF (ml / min / 1,73 m ²)	Description
1	90	Maladie rénale chronique* Avec DFG normal ou augmenté
2	60-89	Maladie rénale chronique* Avec DFG légèrement diminué
3	30-59	Insuffisance rénale chronique Modérée
4	15-29	Insuffisance rénale chronique Sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique Terminale
5D	/	Patient dialysé
5T	/	Patient transplanté

*En présence de marqueurs d'atteinte rénale en cas de DFG < 60 ml/min/1,73 m² chez un sujet n'ayant pas d'antécédent, il faudra répéter l'examen dans les 2 semaines, en sachant que,

lors de l'interprétation du résultat, la variabilité biologique et analytique de la créatine plasmatique est de plus ou moins 5%.

Cette classification permet également de refléter le niveau de gravité et d'adopter des mesures de prévention adaptées à chacun des stades.

Une nouvelle classification de la maladie rénale chronique a été établie en 2012.

Pronostic, fréquence (nb par an) et stratégie de suivi des maladies rénales chroniques (MRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie KDIGO 2012 Traduction Parrocha en français				Albuminurie ou protéinurie (mg/g ou mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normale à légèrement augmentée	Légèrement à modérément augmentée	Augmentation importante
				<30 ou <150 <3 ou <15	30-300 ou 150-500 3-30 ou 15-50	>300 ou >500 >30 ou >50
Débit de filtration glomérulaire estimé (formule CKD-EPI 2009) exprimé en ml/mn/1,73m ²	G1	Normal ou haut	>90	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G2	Légèrement diminué	60-89	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G3a	Légèrement à modérément diminué	45-59	1 Suivi MG	2 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44	2 Suivi MG	3 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G4	Diminution importante	15-30	3 Avis Néphro	3 Avis Néphro	≥4 Avis Néphro
	G5	Insuffisance rénale	<15	≥4 Avis Néphro	≥4 Avis Néphro	≥4 Avis Néphro

Figure 9 : Nouvelle classification de la MRC sauce KDIGO 2012 [39].

3. Les conséquences cardiovasculaires chez l'hémodialysé

L'insuffisance rénale chronique contribue à une dégradation de la fonction cardiaque, à une hypertrophie cardiaque et à un risque accru d'événements cardiovasculaires. La détérioration de la fonction rénale favorise l'altération du système cardiovasculaire et vice-versa définissant le syndrome cardiorénal [40].

3.1. Hypertension artérielle

Une hypertension artérielle est définie chez les patients atteints d'IRC par une pression artérielle systolique supérieure à 130 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 80 mmHg.

La pathogenèse de l'HTA associée à la maladie rénale chronique est constituée d'un ensemble de désordres hémodynamiques qui interagissent entre eux et conduisent à un cercle vicieux dans lequel l'hypertension et la perte de néphrons s'aggravent mutuellement et deviennent inséparables. L'hypertension essentielle est principalement liée à une élévation des résistances

périphériques. Elle est associée également à l'augmentation du débit cardiaque, secondaire à l'anémie et à l'expansion du volume extracellulaire avec rétention hydrosodée, et pourrait également refléter le processus d'artériosclérose. D'autres mécanismes comme l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), l'augmentation de l'activité nerveuse sympathique, l'élévation du calcium intracellulaire liée à l'hyperparathyroïdie secondaire, l'emploi d'agents stimulant l'érythropoïèse et l'accumulation de toxines urémiques sont impliqués [40].

3.2 Les complications liées à l'athérosclérose

Le fait important est que plus de la moitié des décès d'origine cardiovasculaire chez les insuffisants rénaux chroniques sont la conséquence de lésions athéromateuses (**annexe VII**): cardiopathie ischémique, artérite des membres inférieurs, infarctus cérébral ou mésentérique, anévrisme aortique [41]. Liste à laquelle on peut ajouter les morts subites par arrêt cardiaque [42].

L'athérome est favorisé par des facteurs de risque propre à l'état urémique. Les différentes études épidémiologiques réalisées confirment que c'est bien l'état urémique qui facilite, "accélère" l'apparition de cet athérome qui est présent dès les premiers stades de l'IRC et qui n'est donc pas, comme on l'avait d'abord envisagé, la conséquence de la seule dialyse: en prolongeant la vie des malades, la dialyse ne fait que permettre l'expression de cet athérome [41,43]. Le terme d'athérome accéléré avait été proposé par le groupe de Belding Scribner, il y a une vingtaine d'années, pour décrire l'incidence anormalement élevée de morts par athérosclérose chez les patients hémodialysés [43].

3.3. La calcification cardiovasculaire

Avec le déclin de la fonction rénale, on assiste à une dysfonction de l'homéostasie phosphocalcique avec, biologiquement, une hypocalcémie, une hyperphosphatémie, une hypovitaminose D et une hyperparathyroïdie, favorisant les calcifications et les accidents cardiovasculaires (**Annexe VIII**)

Les calcifications vasculaires ont été considérées comme un phénomène passif avec un dépôt de calcium dans les parois vasculaires. En ce sens, Raynold et al ont montré que des cellules musculaires lisses mises in vitro en présence d'un environnement riche en calcium et phosphate, avaient tendance à se calcifier. Dans cette même étude, les auteurs observent que,

dans cet environnement particulier, la présence de sérum inhibe l'apparition de calcification cardiovasculaire, évoquant donc un phénomène biologique d'inhibition protecteur. Cependant, la relation entre apport calcique et calcifications cardiovasculaires n'a jamais pu être démontrée dans des études cliniques et de nouvelles hypothèses ont été émises.

La physiopathologie maintenant admise communément consiste en une métaplasie des cellules musculaires lisses vasculaires en «cellules osteoblast-like »(COL). L'apparition de telles cellules au sein des parois vasculaires est à l'origine de la calcification de la matrice collagénique. Plusieurs facteurs biologiques et moléculaires ont été mis en cause dans cette pathogénèse. Certains sont procalcifiants comme le phosphate, la fibronectine, la leptine, l'ostéocalcine, l'ostéonectine. D'autres sont protecteurs comme l'expression de la protéine Klotho, l'ostéopontine, la fetuine, le pyrophosphate, le FGF23.

Au stade précoce de la maladie rénale chronique le phosphate s'accumule par défaut de filtration glomérulaire mais l'hyperparathyroïdie et la carence en calcitriol entraînent une diminution de son absorption et une augmentation de son élimination par les néphrons sains restants. C'est lorsque ces mécanismes ne suffisent plus à contrecarrer le déclin du débit de filtration que l'hyperphosphatémie apparaît. De plus en plus, l'impact de l'hyperphosphatémie s'est confirmé dans les études expérimentales et cliniques [44].

3.4. L'hypertrophie du ventricule gauche

L'HVG est précoce dans l'IRC, et sa physiopathologie est mixte (**Annexe IX**) [40]. En effet, elle est secondaire aux anomalies hémodynamiques (augmentation de la post-charge liée à l'hypertension artérielle) et fonctionnelles (anémie chronique, hypervolémie, hypertonie sympathique). L'HTA, de part sa fréquence, représente l'étiologie principale de l'HVG [45].

L'HVG, en dehors de toute insuffisance cardiaque, est un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire, en particulier du fait de troubles du rythme ventriculaire paroxystique qu'elle favorise. A long terme, l'HVG évolue en insuffisance ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque.

3.5. Les calcifications valvulaires et coronariennes.

Le système vasculaire de l'insuffisant rénal chronique est dilaté, épaissi et rigide. Parallèlement, les troubles du métabolisme minéralocalcique vont également contribuer à la

calcification des vaisseaux, notamment coronaires et des tissus mous (valve) [40]. En conséquence, plus de 50% des décès sont liés à un accident vasculaire artériel : accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, artériopathie des membres inférieurs. La cardiotoxicité des toxines urémiques (surcharges en mercure, cobalt, phosphore, fer, plomb, lithium) par l'accumulation des guanidines (petites molécules urémiques), a montré qu'elle entraînait une augmentation de l'épaisseur de l'intima et de la media [40]. En effet, le remodelage généralisé de la média artérielle conduit à la rigidité de l'arbre vasculaire. Ce remodelage produit une augmentation de la pré-charge ventriculaire gauche et une altération de la perfusion coronarienne. Les conséquences sont l'ischémie coronarienne, la fatigue de la paroi artérielle avec dilatation et hypertrophie de la paroi des grandes artères, aboutissant à un risque accru d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde, d'anévrisme carotidien ou aortique [46].

4. Effet de l'insuffisance rénale chronique sur la libération de la troponine

4.1. Élévation de la troponine

Les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés présentent fréquemment une élévation de TnT et de TnI alors qu'ils sont asymptomatiques (c'est-à-dire qu'ils ne présentent aucun signe clinique ou ECG de souffrance myocardique aiguë) [26] (**Annexe X**).

4.2. Origine de l'élévation de la troponine

On a suggéré que les isoformes de la TnTc sont exprimées dans les myocytes squelettiques ayant subi des lésions et se régénérant chez les patients atteints d'insuffisance rénale. On a décrit un isoforme de la TnT qui ressemble étroitement à la TnTc dans le muscle squelettique des patients atteints d'IRT. La réactivité croisée entre cette isoforme et les anticorps utilisés dans les dosages de la Tn cardiaque T de première génération entraîne un taux élevé de résultats faussement positifs. Cependant, malgré l'utilisation d'anticorps plus spécifiques dans les dosages de deuxième et de troisième génération, on continue d'observer une prévalence élevée de taux anormal de Tn cardiaque T chez les patients atteints d'IRT. En outre, l'hypothèse n'explique pas les taux anormaux de Tn cardiaque I, étant donné que l'on n'a pas identifié un isoforme de la Tn cardiaque I similaire dans les muscles squelettiques.

On a proposé que la clairance rénale réduite des Tn cardiaques soit un mécanisme possible. Pourtant, plusieurs sources de données apportent des arguments contre cette supposition

Et surtout, même si les reins jouaient un rôle important dans la clairance des Tn cardiaques, cela n'expliquerait pas l'origine des Tn cardiaques circulantes détectées dans les dosages spécifiques. Il est plus plausible que l'élévation persistante du taux sérique des Tn cardiaques soit due à une cause myocardique encore inexpliquée.

L'hypertension et l'hypertrophie ventriculaire gauche sont fréquentes chez les patients atteints d'IRT, et la pression chronique et la surcharge volémique peuvent entraîner l'allongement des myocytes et la perte de l'intégrité de la membrane [47].

PREMIERE PARTIE

PARTIE THEORIQUE



CHAPITRE III

Métabolisme phosphocalcique chez
l'hémodialysé et risque cardiovasculaire

1. Généralités sur le métabolisme phosphocalcique

Le calcium et le phosphore sont les éléments minéraux les plus importants dans l'organisme. Ils sont principalement concentrés dans les tissus osseux (dans 90% des cas) [48].

1.1. Absorption

L'absorption est adaptée en fonction des besoins. On a une absorption non spécifique [48].

1.1.1. Le calcium

Chez le sujet normal, 20 à 40 % du calcium ingéré sont absorbés. L'absorption se produit dans l'ensemble du grêle et, pour une faible part dans le côlon; elle prédomine cependant dans le duodénum et la portion proximale du jéjunum [49]

Il existe deux voies d'absorption:

- la voie transcellulaire nécessitant un transport actif, qui fait appel à une protéine spécifique : Calcium Binding Protein (CBP) [48]. Elle intervient d'avantage quand l'apport calcique est faible ou que les besoins sont supérieurs à la normale [49].
- la voie paracellulaire implique une diffusion passive, c'est ce qui se produit pour des apports calciques élevés et des besoins normaux [49].

1.1.2. Le phosphore

L'absorption intestinale du phosphore est assez élevée (50 à 80%). Elle se fait par transport passif et dépend de la concentration du phosphore dans l'intestin [50].

1.2. Répartition et rôle

1.2.1. Répartition et rôle du calcium

Le calcium est le sel minéral le plus abondant dans l'organisme. Le corps humain en contient de 1000 à 1200 g [51]. Dont la grande majorité est présent dans les os (99 %) [52].

Le calcium rentre dans la constitution osseuse et permet également le fonctionnement normal des cellules nerveuses et musculaires.

La fraction ionisée du calcium intervient dans la régulation du pH de l'organisme. Ainsi une déminéralisation du calcium entraîne au niveau de l'organisme une alcalose ; dans le cas contraire le pH diminue.

Le calcium sous forme d'hydroxyapatite constitue en quelque sorte le squelette osseux c'est à dire qu'il est en grande partie responsable de la solidité de l'os.

En ce qui concerne le tissu musculaire et plus particulièrement le myocarde, le calcium joue un rôle fondamental puisqu'il permet la contraction des oreillettes et ventricules, les ordres donnés aux muscles par l'intermédiaire des nerfs s'exécuteront également par l'intermédiaire de l'ion Ca^{2+} . Le calcium participe à l'activation enzymatique, à la sécrétion hormonale et enfin à de nombreuses étapes de la coagulation sanguine [48,49].

1.2.2. Répartition et rôle du phosphore

Le contenu total du phosphate de l'organisme est d'environ 1g/Kg poids présent essentiellement sous forme de molécules organiques réparties majoritairement dans l'os (85 %), dans le compartiment intracellulaire 14 % et seulement 1 % dans le plasma [53].

Le phosphore est un élément indispensable à l'organisme, car il intervient dans de nombreuses réactions cellulaires, notamment dans la glycolyse et la phosphorylation oxydative qui sont les principales sources d'ATP. Le phosphore est également important pour des métabolismes aussi essentiels que la synthèse d'ADN, d'ARN, la gluconéogenèse et la minéralisation osseuse. Il joue aussi un rôle important dans l'équilibre acido-basique [48,54,55].

1.3. Élimination

Le calcium et le phosphore sont éliminés principalement par voie rénale

Les ions non absorbés sont éliminés par la voie intestinale.

Autres voies : la sueur, le lait [48].

1.4. Régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique

Le Contrôle hormonal est assuré principalement par la parathormone et la vitamine D. La calcitonine n'a qu'un rôle mineur. D'autres hormones interviennent de façon accessoire [49].

1.4.1. Les principaux acteurs de la régulation phosphocalcique

1.4.1.1. L'hormone parathyroïdienne

1.4.1.1.1. Structure et synthèse

L'hormone parathyroïdienne (PTH) est la principale hormone de l'homéostasie phosphocalcique. Elle est synthétisée et sécrétée par les glandes parathyroïdes.

La PTH intacte biologiquement active, est constituée d'une chaîne peptidique monocaténaire de 84 acides aminés. Elle est produite après clivages de la pro-PTH (1-90) et de la pré-pro-PTH (1-115). Les parathyroïdes sécrètent aussi un fragment (7-84), inhibiteur de la PTH intacte et des fragments inactifs C-terminaux et Mid-region (44-68).

Dans le sang circulant, la demi-vie de la PTH (1-84) n'excède pas 4 minutes. Elle est dégradée quasi- instantanément par le foie en fragments non-(1-84), principalement C-terminaux (53-84) et (7-84). Les fragments PTH non-(1-84) sont excrétés par voie rénale; leur demi-vie est longue. Ils s'accumulent dans le sang en cas d'insuffisance rénale.

Chez le sujet sain, les forms immuno-réactives circulantes de PTH sont composées de 10% de PTH (1-84) et de 90% de fragments non-(1-84).chez l'insuffisant rénal chronique, les fragments non-(1-84) peuvent constituer jusqu'à 99% des formes immuno-réactives [56].

1.4.1.1.2. Regulation de la secretion de la PTH

La sécrétion de PTH est stimulée par l'hypocalcémie et l'augmentation des phosphates sériques. En revanche, elle est inhibée par l'hypercalcémie et la diminution des phosphates sériques. La sécrétion de PTH est inhibée de plus par le calcitriol, le fragment (7-84) et la carence en magnésium [55,56].

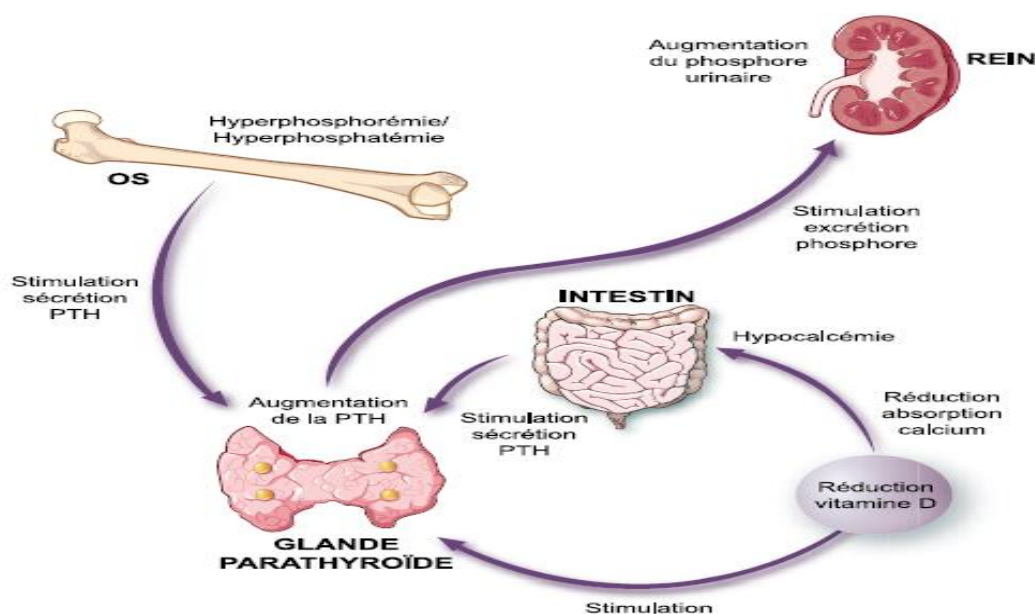


Figure 10: Régulation et rôle physiologique de la PTH [57].

1.4.1.1.3. Rôle physiologique de la PTH

La fonction principale de la PTH est de contrôler la concentration de Ca^{++} dans les fluides corporels par l'intermédiaire de son action sur l'os, l'intestin et le rein [49]. Dans le rein, la PTH augmente la réabsorption tubulaire distale du calcium (entraînant hypocalciurie et hypercalcémie) et inhibe la réabsorption tubulaire proximale du phosphore (entraînant la baisse des phosphates sériques). Dans les tubules proximaux, elle augmente l'activité enzymatique de la 1-alpha- hydroxylase, qui permet la transformation de la 25 hydroxyvitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol). L'effet hypercalcémiant s'observe aussi bien à court terme (mobilisation du calcium osseux rapidement disponible) et à long terme, en stimulant la résorption osseuse (libération du calcium de la matrice osseuse), la réabsorption du calcium urinaire et l'absorption digestive de calcium (via le calcitriol) [56].

La PTH stimule le remodelage osseux en activant directement les ostéoblastes (anabolisante); favorisant ainsi l'ostéogenèse et, par sécrétion locale de cytokines, active les ostéoclastes; favorisant ainsi l'ostéolyse [56,57].

1.4.1.2. La vitamine D

La vitamine D est une prohormone stéroïdienne. Ses deux formes principales sont la vitamine D3 (cholécalférol) d'origine animale (95% de la forme circulante) et la vitamine D2 (ergocalciférol) d'origine végétale. Les vitamines D2 et D3 subissent les mêmes transformations dans l'organisme et manifestent sensiblement la même activité biologique. Pour ces raisons, on les appelle indistinctement calciférol [58].

1.4.1.2.1. Synthèse et régulation

Synthétisée par les cellules épidermiques de la peau, sous l'action du soleil (rayonnements UVB), la vitamine D3 constitue la majeure partie de l'apport en vitamine D chez l'être humain (80 à 90%).

Lors de l'exposition solaire, le 7-déhydrocholestérol (provitamine D3) présent dans la peau est transformé en prévitamine D3, puis en vitamine D3. Grâce à une alpha-globuline (vitamine D binding protein, DBP), la vitamine D3 est transportée jusqu'au foie où elle est hydroxylée en 25-OH vitamine D3 ou calcidiol. Transportée par la circulation sanguine

jusqu'au rein, la 25-OH vitamine D₃ y subit une deuxième hydroxylation en 1,25-(OH)₂ vitamine D₃ ou calcitriol, forme hormonale biologiquement active de la vitamine D₃. Les vitamines D₂ et D₃ d'origine alimentaire subissent les mêmes hydroxylations hépatique et rénale.

L'hydroxylation hépatique n'est pas régulée: plus on synthétise ou ingère de vitamine D (D₂ ou D₃), plus on fabrique de 25-OH vitamine D, correspondant à la forme de stockage. L'hydroxylation rénale par contre est régulée ; elle est stimulée par la PTH, par un apport faible en calcium ou une hypophosphatémie [58].

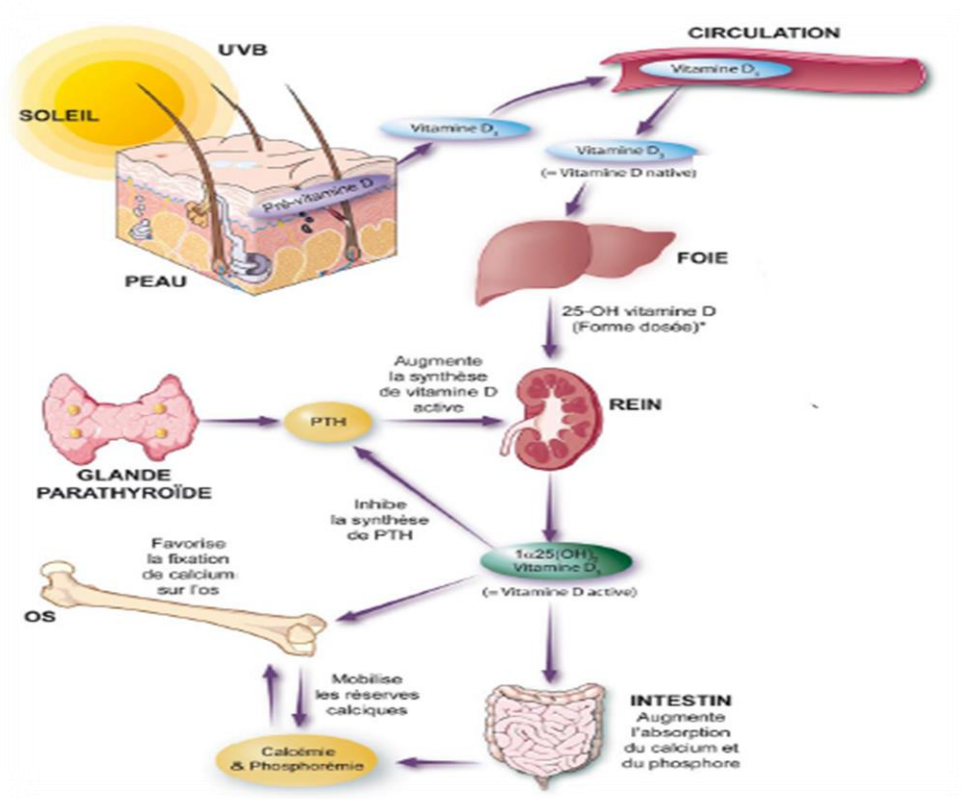


Figure 11 : Synthèse, régulation et rôle physiologique de la vitamine D [57].

1.4.1.2.2. Rôle physiologique de la vitamine D

La 1,25(OH)₂ D₃ est une hormone hypercalcémiante, qui agit en favorisant l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et en stimulant la minéralisation osseuse, la vitamine D joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique [58].

Son action s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires VDR ubiquitaires [40]. Elle agit essentiellement à trois niveaux.

- Intestinal : elle permet une absorption intestinale accrue du calcium alimentaire et secondairement celle des phosphates. Deux sites d'action sont reconnus. Sur la bordure en brosse des cellules intestinales, cette hormone augmente la synthèse du transporteur de calcium (CaT1) qui est le récepteur d'action majeur pour l'absorption intestinale du calcium. Dans les cellules intestinales, elle augmente la synthèse de la protéine calbindine qui favorise le transport du calcium contre un gradient de concentration entre les cellules intestinales et le plasma, entraînant ainsi la diffusion passive des ions phosphates.
- Osseux : en réponse à une hypocalcémie, la vitamine D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes.
- Rénal : l'hormone augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique (ECaC). Son effet stimulant sur la réabsorption tubulaire des phosphates est secondaire à l'inhibition de la sécrétion de PTH produite par l'hypercalcémie associée à l'administration de vitamine D. Elle accélère également le transport du calcium et des phosphates par un mécanisme dépendant de la PTH [59].

1.4.1.3. La calcitonine

1.4.1.3.1. Nature et sécrétion

Polypeptide de 32 acides aminés sécrétés par cellule para folliculaire de la thyroïde, sa sécrétion est stimulée par l'augmentation de la calcémie, les hormones digestives [60].

1.4.1.3.2. Rôle physiologique

Elle participe à la régulation du métabolisme phosphocalcique en exerçant une action hypophosphorémiante et hypocalcémiante par diminution de la résorption osseuse du calcium et augmentation de sa clairance rénale [60]. Elle diminue la réabsorption tubulaire du calcium et des phosphates [61].

Ses effets sont antagonistes de ceux de la parathormone dont elle est un inhibiteur physiologique [60].

1.4.1.4. Le FGF 23

1.4.1.4.1. Structure et synthèse

Le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) est une hormone peptidique (251 acides aminés) sécrétée par l'os. Il circule dans le plasma, sa concentration est comprise entre 10 à 50 pg/mL.

[62,63]. Son ARN messenger est exprimé dans le cœur, le foie, le bloc thyro-parathyroïdien et surtout dans les ostéocytes et les ostéoblastes [62].

Le FGF23 est détecté sous 2 formes : un peptide de 32kD qui correspond à la forme intacte et dont la concentration plasmatique est du même ordre (unité) que celle de la PTH et deux peptides résultant du clivage enzymatique de la forme intacte [62].

1.4.1.4.2. Régulation

Trois paramètres modifient la concentration plasmatique du FGF23 : la phosphatémie, les apports digestifs en phosphate et la calcitriolémie. Une augmentation des apports digestifs en phosphate accroît, chez l'homme, la concentration plasmatique du FGF23. À l'opposé, une restriction de ces apports s'accompagne d'une diminution de la concentration de FGF23 [62].

1.4.1.4.3. Rôle physiologique

Le FGF23 agit en se fixant sur un récepteur constitué d'un FGF récepteur et de la protéine Klotho, ce dernier est principalement exprimée dans le rein, le muscle, le cerveau et la glande parathyroïde, et est également présente dans le plasma.

Le rôle physiologique du FGF 23 est de contrôler la concentration plasmatique du phosphate, le contenu intracellulaire en phosphate, et la concentration du calcitriol. Le FGF23 agit sur le rein, il diminue la réabsorption rénale de phosphate, il inhibe la production et augmente le catabolisme du calcitriol. Ceci permet de maintenir la phosphatémie dans des valeurs normales. Le FGF23 s'oppose également à la sécrétion de la PTH [63].

2. Perturbation du métabolisme phosphocalcique au cours de l'IRC

L'insuffisance rénale s'accompagne de plusieurs perturbations notamment celles du métabolisme phosphocalcique (**Annexe XI**).

2.1. Le phosphore et l'IRC

La maladie rénale chronique est associée à une rétention de phosphate. Les mécanismes sont complexes et l'augmentation précoce de la phosphatémie, en cas de maladie rénale chronique, n'est pas strictement liée à la quantité de phosphate alimentaire ni au degré de rétention urinaire de phosphate. Elle implique également l'activité des cotransporteurs intestinaux de sodium-phosphate, le degré de remodelage osseux et la rétention et/ou la libération de phosphate de l'os, et les mécanismes de régulation de la phosphaturie. En effet,

l'augmentation de la phosphatémie n'est qu'un reflet des mécanismes complexes sous-jacents, et de nombreux facteurs importants jouent un rôle, notamment l'hormone parathyroïdienne, la vitamine D, le fibroblast growth factor 23 (FGF23) et d'autres [53].

2.2. Le calcium et l'IRC

L'hypocalcémie est fréquente au cours de l'IRC liée à la diminution des apports alimentaires en calcium et à la carence fréquente en vitamine D diminuant l'absorption digestive du calcium. Face à des taux insuffisants de calcium dans le sang, la PTH va en puiser directement dans les Os, provoquant une fragilisation osseuse [64,65]

A terme, cela entraîne une hypercalcémie [65].

2.3. La PTH et l'IRC

L'insuffisance rénale s'accompagne de plusieurs perturbations qui vont aboutir à des anomalies de la PTH dans le sang :

- Une diminution des capacités d'élimination du phosphore par les reins ce qui conduit à une Hyperphosphatémie.
- Une diminution de la capacité de production de vitamine D active par les reins aggravée par un manque très fréquent de vitamine D native.
- Une tendance à l'hypocalcémie (baisse du calcium sanguin).
- Une résistance de l'os à l'action de la PTH, c'est-à-dire que malgré l'augmentation de la PTH, l'os ne libère plus correctement du calcium et du phosphore.

Ces 4 anomalies vont conduire à une augmentation de la production de PTH : on parle d'hyperparathyroïdie secondaire à la maladie rénale, c'est une conséquence classique de l'insuffisance rénale [64].

3. Métabolisme phosphocalcique et risques cardiovasculaires au cours de l'IRC

Les perturbations du bilan phosphocalcique sont retrouvées chez le patient insuffisant rénal, particulièrement au stade de la dialyse. Le patient peut présenter alors un tableau dit d'ostéodystrophie rénale avec son cortège de lésions du squelette et de calcifications des tissus mous. De plus, il a été récemment démontré, par des études rétrospectives, que l'hyperphosphorémie, l'hypercalcémie, l'élévation du produit phosphocalcique ou l'hyperparathyroïdie secondaire augmentent le risque de morbidité et de mortalité globale et particulièrement cardiovasculaire [66].

3.1. Hypocalcémie et risque cardiovasculaire

Au cours de l'IRC Une hypocalcémie profonde s'installe[64], entraînant une augmentation du temps de repolarisation ventriculaire, qui se traduit par un allongement du segment QTc, pouvant être responsables des troubles de rythme, notamment de tachycardies ventriculaires. Voire des dysfonctionnements du cœur[67].

Les chercheurs de l'Institut de cardiologie Cedars-Sinai à Los Angeles, en Californie Ont révélé que le risque d'arrêt cardiaque soudain était multiplié par 2,3 pour les participants qui avaient le plus faible taux de calcium dans le sang par rapport à ceux qui avaient le plus haut taux de calcium dans le sang [68].

3.2. Hyperphosphorémie et risque cardiovasculaire

Les effets délétères du phosphate sur le système cardiovasculaire peuvent être le résultat de différents mécanismes biologiques comme l'accélération des calcifications cardiovasculaires, l'accélération de l'athérosclérose, l'induction d'une dysfonction endothéliale ou encore l'induction d'une hypertrophie ventriculaire gauche [69].

En effet, Les calcifications vasculaires consistent en des dépôts de cristaux associant calcium et phosphate sous la forme d'hydroxyapatite sur la matrice extracellulaire des parois artérielles [70].

De plus, le phosphate peut exercer des effets directs sur le myocarde en induisant une fibrose à l'origine d'une hypertrophie ventriculaire gauche [71,72]. Un lien entre hyperphosphatémie et hypertrophie ventriculaire gauche a été démontré dans l'IRC [73,74].

De nombreuses études démontrent clairement que le phosphate, par ses effets sur les cellules du système cardiovasculaire (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses vasculaires, cardiomyocytes) contribue, directement à la survenue de maladies cardiovasculaires, il peut également exercer ses effets indirectement via les systèmes d'adaptation mis en jeu dans l'organisme pour lutter contre l'hyperphosphatémie, c'est-à-dire la PTH et le FGF23 (**Annexe XII**) [75].

3.3. Hyperparathyroïdie et risque cardiovasculaire

L'hyperparathyroïdie secondaire (HPT-II) est une complication inéluctable de l'insuffisance rénale chronique au stade d'épuration extrarénale. Elle majore le risque de morbi-mortalité, lié essentiellement au développement de complications cardiovasculaires et ostéoarticulaires. [76]. En effet, le cœur et les vaisseaux sanguins possèdent des récepteurs de la PTH, qui en se liant à son récepteur, induit un influx de calcium intracellulaire qui active à son tour la voie PKC. Cette dernière entraîne des effets hypertrophiques sur le ventricule gauche [72,76,77]. L'association entre taux de PTH et HVG a été rapportée par certaines études (Nasir H et al) [78].

L'équipe de Haras a étudié la fonction ventriculaire gauche cardiaque. Les données de l'étude suggèrent qu'un taux de PTH sérique supérieur à 200 pg / ml chez les patients en hémodialyse à long terme altère la fonction du myocarde, induit l'hypertrophie cardiaque et l'HTA. Après para thyroïdectomie, une amélioration de la fonction cardiaque ainsi qu'une réduction de la masse du VG ont été observées [79].

3.4. Vitamine D et risque cardiovasculaire

Des études observationnelles montrent une association entre déficit en vitamine D et artériosclérose ou anomalies endothéliales chez des patients en insuffisance rénale terminale. Des études prospectives rapportent des associations fortes entre de faibles concentrations sériques de 25(OH) D et un risque accru d'insuffisance cardiaque. Quand l'insuffisance en vitamine D est associée à une élévation de la PTH, on observe des formes plus sévères d'insuffisance cardiaque. Pour d'autres auteurs, il semblerait que le déficit en vitamine D soit préférentiellement associé aux infarctus alors que l'élévation de la PTH serait associée à l'insuffisance cardiaque. Enfin, l'insuffisance en vitamine D paraît prédictive du risque de décès par insuffisance cardiaque. Plus intéressant encore est le fait que de faibles concentrations de 25(OH) D augmentent le risque futur d'insuffisance cardiaque [80].

3.5. FGF23 et risque cardiovasculaire

La concentration plasmatique de FGF23 augmente considérablement et très précocement lors de la maladie rénale chronique, mais de façon très variable d'un patient à l'autre. Plusieurs études prospectives ont retrouvé une association significative et reproductible entre les plus fortes élévations du FGF23 et une augmentation de la morbidité cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hypertrophie ventriculaire gauche, baisse de la

fraction d'éjection), mais aussi de la mortalité cardiovasculaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques traités ou non par dialyse chronique. Il n'y a aujourd'hui pas de réponse définitive à la question d'un lien de causalité entre cette élévation importante de la concentration de FGF23 dans la maladie rénale chronique et la morbi mortalité cardiovasculaire suggéré par ces études observationnelles [81].

DEUXIÈME PARTIE :
PARTIE PRATIQUE



CHAPITRE I :
Matériels et méthodes

1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive longitudinale.

2. Période et lieu de l'étude

Cette étude est réalisée sur une période allant du 24 Décembre 2017 au 24 Mars 2018 au niveau de l'unité d'hémodialyse du service de néphrologie et du laboratoire de biochimie du CHU « Nedir Mohammed » de Tizi-Ouzou.

3. Population d'étude

La population d'étude est constituée des patients atteints d'IRC traités par hémodialyse, ayant bénéficié de l'étude «Troponine Ic hypersensible chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé» réalisée au niveau de l'unité d'hémodialyse du service de néphrologie du CHU « Nedir Mohammed » de Tizi-Ouzou sur une période allant du 18 Décembre 2016 au 22 Mai 2017.

• Critères d'inclusion

Ont été inclus tous les patients présentant une IRC au stade terminal ayant bénéficié de l'étude «Troponine Ic hypersensible chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé».

• Critères d'exclusion

Ont été exclus :

-Les patients non consentants pour participer à l'étude.

4. matériels et méthodes

4.1. Matériels

4.1.1. Les automates

-Automate ARCHITECT ci4100.

-Automate Cobas integra 400 +.

-Centrifugeuse de paillasse modèle NF800.

✓ Autres

-Cupules.

- Micropipette.
- Portoirs.
- Embouts.
- Tube hépariné.
- Tube EDTA.

4.2. Méthodes

4.2.1. Modalités de recueil de données

✓ Fiche de renseignement

Cette étude a été menée à l'aide d'une fiche de renseignement (**Annexe XIII**) préétablie à partir des objectifs fixés concernant les données de la population des insuffisants rénaux hémodialysés. Cette fiche est subdivisée en plusieurs volets :

• Volet identification

-Identification anonyme dans le respect de la confidentialité du patient.

-Age, sexe, poids

• Volet clinique

Diagnostic de l'ischémie révélé par une échographie et/ou ECG et/ou clinique et/ou coronographie.

Complications cardiovasculaires : soit représenté par HVG, IDM, AVC, fuite mitrale

Facteurs de risque cardiovasculaire réévalués : parmi ces facteurs, on a réévalué l'HTA, ayant présentée dans l'étude réalisée l'année précédente, une association significative avec l'élévation de la TnIc hs.

• Volet biologique

Dosage de la TnIc hs et des paramètres qui ne sont pas évoqués dans l'étude de l'année précédente et décrit récemment par la littérature comme pouvant avoir un lien avec l'élévation de la troponine chez les hémodialysés : phosphorémie, calcémie, PTH, vitamine D, acide urique, albumine (afin de calculer la calcémie corrigée (**Annexe XIV**)), facteur rhumatoïde (pour éliminer les résultats faux positifs de la TnIc).

4.2.2.Etapes pré-analytiques

4.2.2.1. Prélèvements

Les analyses sont effectuées sur un sang veineux prélevé sur tube hépariné et EDTA (pour le dosage de la vitamine D).

Pour chaque malade, nous avons réalisé un prélèvement sanguin pour doser la TnIc hs ainsi qu'un bilan biochimique.

4.2.2.2. Transport et centrifugation

Le prélèvement est acheminé immédiatement au laboratoire en vue d'être centrifugé le plutôt possible (dans un délai ne dépassant pas les 30 min).

Les tubes sont centrifugés pendant 10 min à 3000 tours /min.

4.2.2.3. Conservation

Le plasma recueilli est conservé dans des cupules étiquetées puis congelé à une température de - 40°C pour assurer une bonne stabilité.

Les échantillons congelés peuvent être conservés pendant 30 jours maximum, afin d'éviter la dégradation de la troponine (**Annexe XV**).

4.2.2.4. Recentrifugation

Avant le dosage, les échantillons congelés sont décongelés soigneusement à température ambiante et homogénéisés, puis centrifugés entre 2500 et 3000 tours/min pendant 10 minutes avant l'emploi, de façon à séparer les particules en suspension et à obtenir des résultats cohérents (**Annexe XV**).

4.2.3.Etapes analytiques

4.2.3.1. Technique de dosage de la troponine Ic hs

Le dosage de la troponine Ic hs a été réalisé par la méthode Architect stat High Sensitive Troponin-I sur l'automate Architect ci 4100.

4.2.3.2. Principe de dosage

ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I est un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) avec des protocoles de dosage flexibles,

appelé Chemiflex pour la détermination de la présence de Tnlc dans le sérum et le plasma humain.

-Dans un premier temps, l'échantillon est mis en présence de microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-troponine-I. La troponine-I cardiaque présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-troponine-I.

-Dans un deuxième temps, le conjugué d'anticorps anti-troponine-I marqué à l'acridinium est ajouté, après incubation et lavage.

Après un deuxième cycle d'incubation et de lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel.

La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL).

Il existe une relation directe entre la quantité de Tnlc présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT i System. La concentration de Tnlc est lue par rapport à une courbe standard établie à l'aide de calibrateurs de concentrations connues. (Fiche technique **Annexe XV**).

4.2.3.3. Réactifs pour le dosage de la troponine Ic hs

ARCHITECT STAT High sensitive Troponin-I Reagent Kit (3P25).

-Microparticules: Microparticules recouvertes d'anticorps anti-troponine-I (souris, monoclonaux).

-Conjugate: Conjugué d'anticorps anti-troponine-I (monoclonaux chimériques souris/homme) marqué à l'acridinium et des IgG humaines.

-MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT : Diluent contenant une solution saline tamponnée au phosphate.

- **Autres réactifs**

-PRE-TRIGGER SOLUTION: Solution de préactivation contenant 1,32 % (m/v) d'eau oxygénée.

-TRIGGER SOLUTION: Solution d'activation contenant de l'hydroxyde de sodium.

-WASH BUFFER: Tampon de lavage contenant une solution saline tamponnée au phosphate.

4.2.3.4. Critères de performances**4.2.3.4.1. Sensibilité analytique****✓ Intervalle de mesure****• Limite de quantification**

La limite de quantification est inférieure à 0,01 ng/ml pour une imprécision inférieure à 10%.

• Limite de détection

La limite de détection est comprise entre 0,0007 et 0,0013 ng/ml.

4.2.3.4.2. Spécificité analytique

La spécificité analytique du dosage ARCHITECT STAT Troponin-I est définie par une réactivité croisée $\leq 0,1 \%$ avec la troponine-I squelettique et $\leq 1 \%$ avec la troponine-C cardiaque et la troponine-T cardiaque.

4.2.3.5. Valeurs attendues

Des échantillons de plasma hépariné ont été utilisés pour établir la plage de valeurs normales ci-dessous. Le 99ème percentile observé a été déterminé comme étant statistiquement équivalent pour les échantillons de sérum, de plasma prélevé sur EDTA et de plasma hépariné sur la base de la population totale analysée.

Valeurs de références au 99ème percentile avec un CV < 10% :

- ❖ <0.026 ng/ml : sujet sain
- ❖ (0.026-0.3) ng/ml : souffrance myocardique
- ❖ >0.3 ng/ml suspicion : d'IDM

4.2.3.6. Techniques de dosage des autres paramètres biologiques

Tableau 6 : caractéristiques analytiques des dosages des paramètres biologiques			
Paramètre	Acide urique	Phosphore	Calcium
Appareil	COBAS INTEGRA	COBAS INTEGRA	COBAS INTEGRA
Firme	ROCHE	ROCHE	ROCHE

Méthode de dosage	Colorimétrique enzymatique	UV avec le molybdate au point final	Colorimétrique avec l'o-crésolphtaléine-complexon
Principe	Voir Annexe XVI	Voir Annexe XVII	Voir Annexe XVIII
Valeurs de référence	✓ Sérum, plasma Adulte : • Femmes < 340 µmol/l < 5.7 mg/dl • Hommes (≤ 65 ans) < 420 µmol/l < 7.0 mg/dl • Hommes (>65 ans) <500 µmol/l < 8.4 mg/dl	✓ Sérum, plasma Adulte : 0.87 - 1.45 mmol/l 2.7 - 4.5 mg/dl	✓ Sérum, plasma Adulte : 80-105 mg/L
Sensibilité	Voir Annexe XVI	Voir Annexe XVII	Voir Annexe XVIII
Interférence et limites	Voir Annexe XVI	Voir Annexe XVII	Voir Annexe XVIII

Paramètre	PTH	Vitamine D	Albumine
Appareil	ARCHITECT ci4100	ARCHITECT ci4100	ARCHITECT ci4100
Firme	Abbott	Abbott	Abbott
Méthode de dosage	Chimiluminescence	Chimiluminescence	Colorimétrique au BCG
Principe	Voir Annexe XIX	Voir Annexe XX	Voir Annexe XXI

Valeurs de référence	✓ Sérum, plasma Adulte 15 – 68.3 pg/ml	✓ Sérum, plasma Adulte 30 – 40 ng/ml	✓ Sérum, plasma Adulte 3.5 – 5.0 g/dl 35 – 50 g/l
Sensibilité	voir Annexe XIX	voir Annexe XX	voir Annexe XXI
Interférence et limites	voir Annexe XIX	voir Annexe XX	voir Annexe XXI

4.2.4. Outils et méthodes d'analyse statistique

- La saisie et l'analyse de données étaient réalisées sur SPSS version 22.0.
- La recherche d'association statistique entre la troponine et les facteurs de risques cardiovasculaires sur SPSS version 22.0.
- Les graphes étaient réalisés sur le logiciel « Office Excel 2010 ».
- La présentation des données était faite sur le logiciel « Office Word ».
- Les résultats des analyses descriptives étaient exprimés sous forme de fréquences et de pourcentages pour les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, elles étaient exprimés en moyenne plus ou moins écart type.

4.2.4.1. Tests statistiques appliqués

- Les recherches d'associations entre différents variables étaient réalisées en utilisant :
 - le test de khi deux (X^2) pour les variables qualitatives quelque soit le nombre de modalités lorsque les effectifs calculés sont supérieurs à 5.
 - Le test de Fisher : pour la comparaison de deux variables qualitatives lorsque les effectifs calculés sont inférieurs à 3.
 - La correction de Yates : Pour la comparaison de deux variables qualitatives lorsque les effectifs calculés sont supérieurs à 3 et inférieurs à 5.
 - La comparaison de moyenne, le test de student pour les variables quantitatives. Le seuil de signification statistique retenue est de 5%.
 - l'odds ration (OR) et son intervalle de confiance (IC) à 95%, pour mesurer l'association entre le facteur de risque et la maladie.

- La stratification : neutralisation d'un tiers facteur de confusion pour neutraliser un facteur d'exposition. Il faut établir deux strates :

1^{er} strate : on prend les individus exposés au facteur et on analyse la relation existant entre le facteur de risque et la maladie.

2^{ème} strate : on regroupe les personnes non exposés aux facteurs qu'on veut neutraliser et on analyse la relation entre le facteur et la maladie.

Le khi 2 de Mantel Haenszel (X^2 M-H) calculé est comparé au khi 2 de la table à ddl = 1.

- Coefficient Q de YULE pour mesurer l'intensité de la liaison entre la maladie et le facteur de risque il est :

- nul si $Q = 0$;
- négligeable si $Q = (0.01 - 0.09)$;
- léger si $Q = (0.10 - 0.29)$;
- modéré si $Q = (0.30 - 0.49)$;
- fort si $Q = (0.50 - 0.69)$;
- très fort si $Q = (0.70 - 1)$.

- Corrélation de Pearson pour déterminer l'absence ou la présence d'une relation linéaire significative entre deux variables quantitatives.

- Le test de Mc Nemar permet de comparer l'apparition d'un événement à deux moments différents sur une même population de n individus.

4.2.5. Critères de jugements

Variable	Critère de jugement
TnIc hs positive	taux de TnIc hs ≥ 0.026 ng/ml
TnIc hs négative	Taux de TnIc hs < 0.026 ng/ml
Hyperphosphorémie	Taux de phosphore > 45 mg/l
Hypocalcémie	Taux de calcium < 80 mg/l
Hyperparathyroïdie	Taux de PTH > 68.3 pg/ml
Hypovitaminose D	Taux de vitamine D < 30 ng/ml
Hyperuricémie	Taux d'acide urique > 70 mg/l
Complications CV +	Présence de : HTA, HVG, IDM, AVC.

DEUXIÈME PARTIE
PARTIE PRATIQUE



CHAPITRE II
Résultats et interprétation

L'étude a été réalisée au niveau de l'unité d'hémodialyse du service de néphrologie et du laboratoire de biochimie du CHU Tizi-Ouzou, afin d'estimer la fréquence des taux positifs de la TnIc hs et d'identifier les facteurs responsables de son élévation.

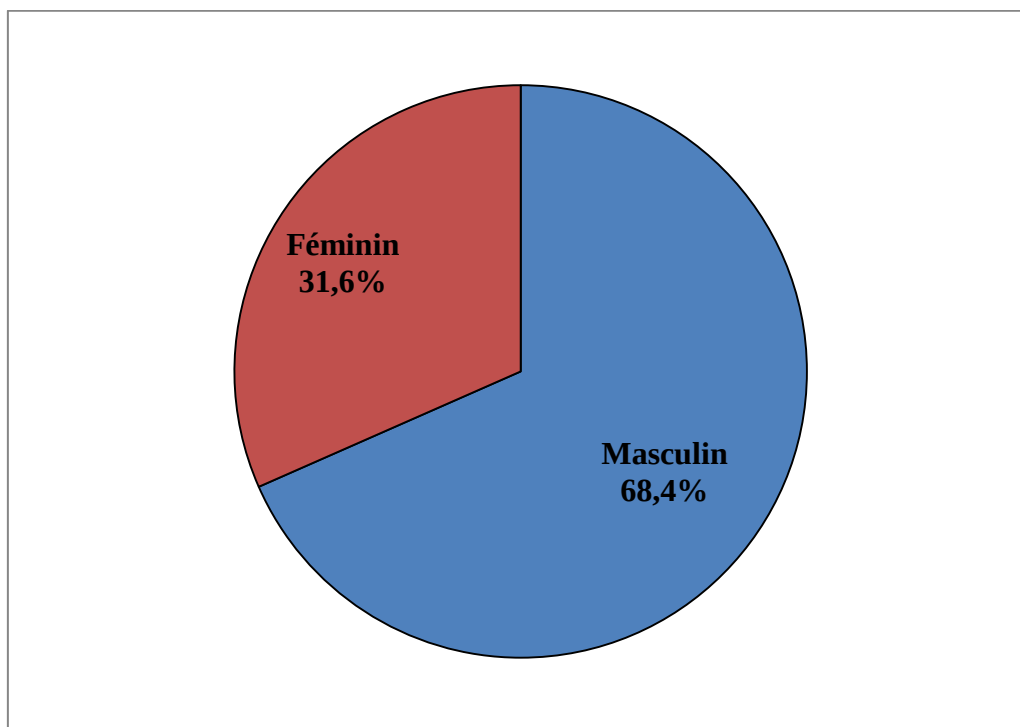
Les prélèvements sont effectués avant la séance d'hémodialyse, aucun patient ne présentait des signes cliniques de souffrance myocardique évolutive au moment du prélèvement.

1. Description de la population d'étude

1.1. Analyse descriptive des données démographiques de la population d'étude

1.1.1. Répartition de la population d'hémodialisés selon le sexe

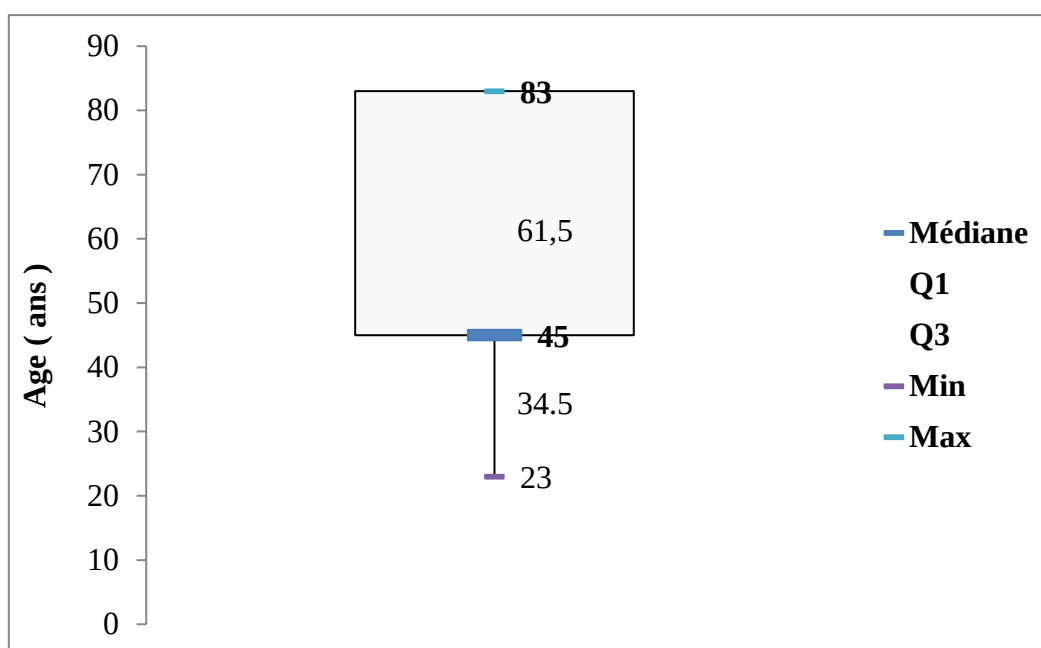
Au total, 57 patients IRC sont inclus dans l'étude, dont 68.4 % sont de sexe masculin, avec un sex-ratio de 2,17 (soit 2 ♂ pour une ♀) (**Graphe 1**).



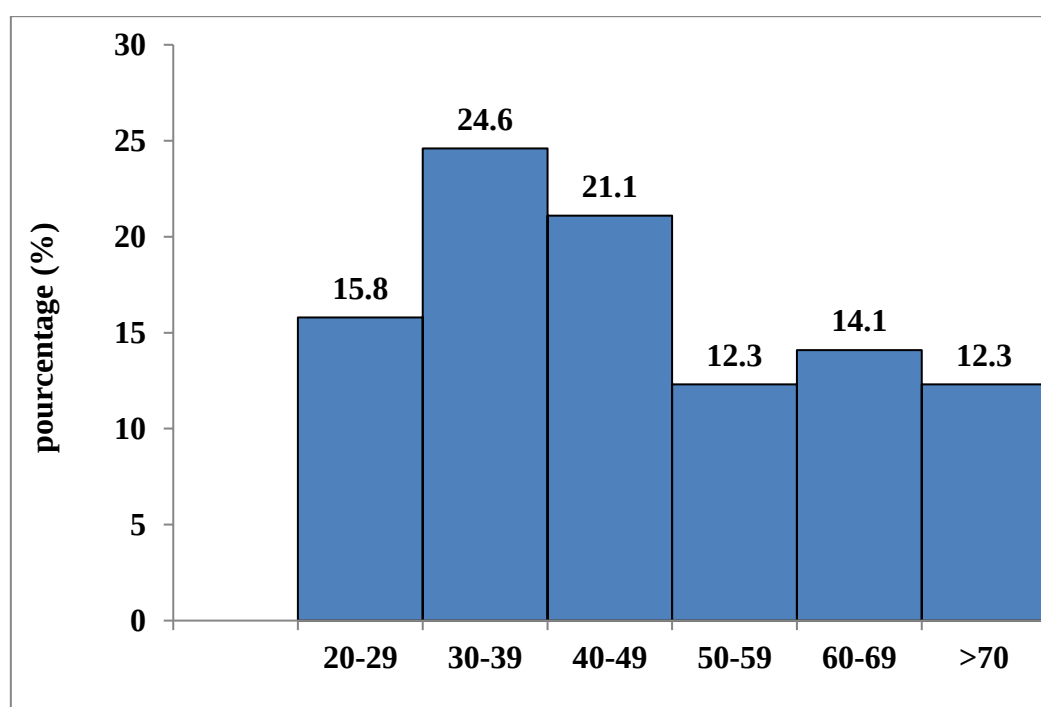
Graphe 1 : Répartition de la population selon le sexe.

1.1.2. Description de la population selon l'âge

Les patients ont un âge moyen de 47.11 ± 16.71 ans et 75% ont un âge inférieur à 61 ans. La tranche d'âge la plus représentée est [30-39] ans avec un pourcentage de 24.6% de la population d'étude (**Graphes 2-3**).



Graphe 2 : description de la population selon l'âge.

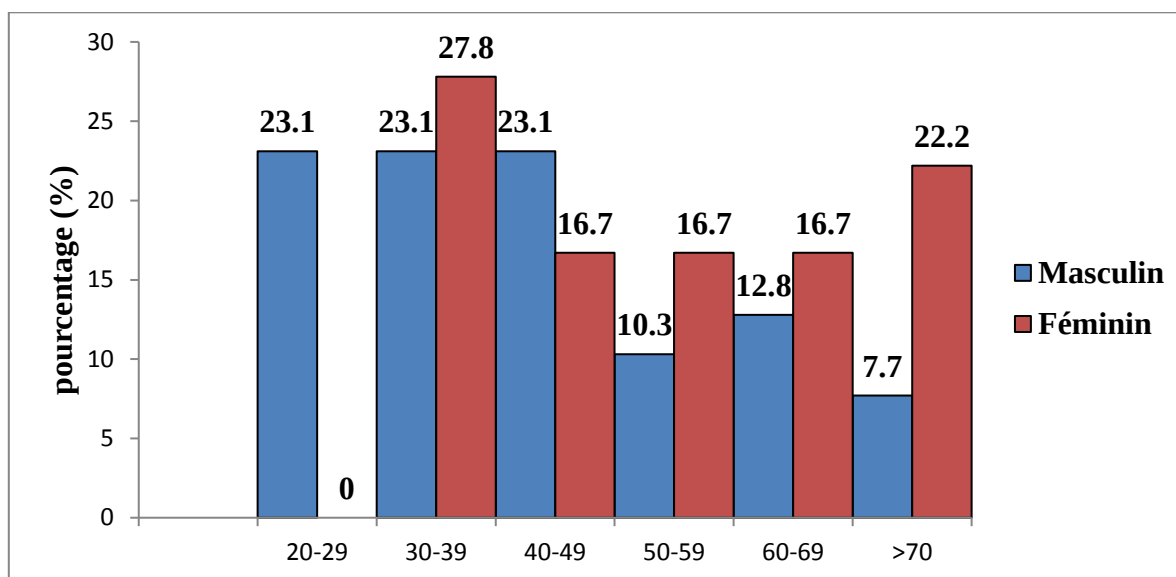


Graphe 3 : Répartition de la population de l'étude selon les tranches d'âge.

1.1.3. Répartition de la population selon les classes d'âge et le sexe

Pour la population féminine la tranche d'âge la plus représentée est de 30 à 39 ans avec un pourcentage de 27.8%, suivi de la tranche de + 70 ans avec 22.2%.

Pour la population masculine la tranche d'âge la plus représentée est de 20 à 49 ans avec un pourcentage de 69.3% (**Graphe 4**).



Graphe 4 : Répartition de la population selon l'âge et le sexe.

1.2. Description des données cliniques de la population d'étude

1.2.1. Répartition selon les complications cardiovasculaires en fonction du sexe

L'étude n'a pas pu mettre en évidence de différence significative entre l'HVG, l'HTA, les complications cardiovasculaires et le sexe (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Répartition de la population d'étude selon le type de complication cardiovasculaire.							
	Population d'étude		Masculin		Féminin		p value
	n	%	n	%	n	%	
HVG	25	43,9	17	43,6	8	44,4	DNS ; p=0,95
HTA	36	63,2	26	66,7	10	55,6	DNS ; p=0,42
Complication cardio-vasculaire	12	21,1	10	25,6	2	11,1	DNS ; p=0,36
Total	57		39		18		

1.3. Analyse descriptive des données biologiques de la population d'étude

43.9% de la population d'étude présente une hyperphosphorémie.

40.4% de la population d'étude présente une hypocalcémie.

68.4% de la population d'étude présente une hyperparathyroïdie,

56.1 % de la population d'étude présente une hypovitaminose D.

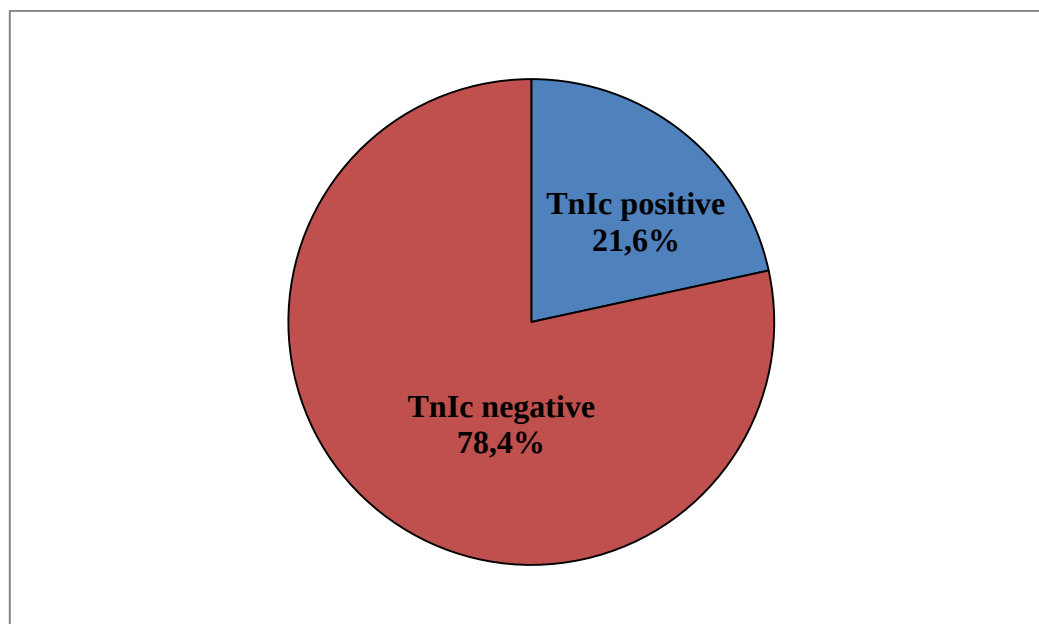
36.8 % de la population d'étude présente une hyperuricémie.

(Tableau 8)

Tableau 8 : Répartition de la population d'étude selon les données biologique.						
Paramètre	Population d'étude		Masculin		Féminin	
	n	%	n	%	n	%
Hyperphosphorémie	25	43.9	19	76	6	24
Hypocalcémie	23	40.4	17	74	6	26
Hyperparathyroïdie	39	68.4	27	69.2	12	30.8
Hypovitaminose D	32	56.1	21	65.6	11	34.4
Hyperuricémie	21	36.8	13	62	8	38

2. Fréquence des taux positifs de TnIc hs chez les hémodialysés

Chez les patients hémodialysés 21.6% ont une troponine positive avec une moyenne de 0.02 ± 0.04 ng/ml, allant de 0.027 à 0.29 ng/ml (**Graphe 5**).



Graphique 5 : répartition des taux de troponines Ic positifs chez la population d'étude.

3. Analyse étiologique de l'élévation de la troponine

3.1. Analyse d'association des taux de TnIc hs avec les facteurs démographiques, cliniques, biologiques

3.1.1. Mesure d'association des valeurs de la TnIc hs avec les facteurs démographiques

- Association entre le sexe et la TnIc hs

Il n'existe pas de relation entre l'élévation de la troponine et le sexe (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Répartition des valeurs de la TnIc positive selon le sexe

	Effectif total	n	%	p value
Masculin	34	9	26.5	DNS ; p=0.23
Féminin	17	2	11.8	
Total	51	11	21.6	

- **Association entre l'âge et la TnIc hs**

Il n'existe pas de relation entre l'élévation de la troponine et l'âge (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Comparaison des moyennes des paramètres démographiques des deux sous groupes d'hémodialysés

	TnIc +		TnIc -		p value
	n	m±s	n	m±s	
Age (ans)	11	44.36±15.44	40	45.64±16.60	DNS ; p=0.82

3.1.2. Mesure d'association des valeurs de la TnIc hs avec les paramètres biologiques

Il existe une différence significative du taux moyen de l'acide urique entre les deux populations, elle est nettement plus basse chez la population ayant une troponine positive. Alors que les taux étaient identiques pour les autres paramètres effectués, chez les deux populations (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Comparaison des moyennes des paramètres biologiques des deux sous groupes reparties selon la positivité de la TnIc hs.

Paramètres	Population d'étude	Population à TnIc positive	Population à TnIc négative	p value
Phosphorémie	46.50 ± 16.68	46.98 ± 18.73	46.36 ± 16.32	DNS ; p=0.91
Calcémie	79.50 ± 8.48	80.97 ± 6.53	79.07 ± 8.97	DNS ; p=0.52
Calcémie corrigée	88.00 ± 10.81	87.26 ± 7.88	88.20 ± 11.56	DNS ; p=0.80
PTH	653.07 ± 560.44	1032.38 ± 773.37	533.85 ± 422.62	DNS ; p=0.064
Vitamine D	27.46 ± 14.87	32.58 ± 13.84	26.05 ± 15.00	DNS ; p=0.20
Acide urique	65.99 ± 12.93	59.05 ± 15.54	67.94 ± 11.58	DS ; p=0.043

3.1.3. Mesure d'association des valeurs de la TnIc hs avec les données cliniques

- **L'hypertrophie ventriculaire gauche**

Il existe une relation significative entre la positivité de la TnIc et l'HVG avec une très forte liaison (coefficient Q de Yule = 1).

Les IR avec une HVG+ ont 76 fois plus de risque d'avoir une troponine positive que ceux qui n'ont pas une hypertrophie du ventricule gauche (**Tableau 12**).

Tableau 12 : Répartition des patients à TnIc hs positive selon la présence d'HVG.

	Effectifs total	TnIc +	OR	IC à 95%	p value
HVG -	31	0 (0%)	1	/	DS ; p=0.000016
HVG +	20	11 (55%)	76.26	11.67-498.19	
Total	51	11 (21.57%)	/	/	

- **L'hypertension artérielle**

Il existe une relation significative entre la positivité de la TnIc et l'HTA avec une très forte liaison (coefficient Q de Yule = 0.82).

Les IR avec une HTA ont 10 fois plus de risque d'avoir une troponine positive que ceux qui n'ont pas une hypertension artérielle (**Tableau 13**).

Tableau 13 : Répartition des patients à TnIc hs positive selon la présence d'HTA.

	Effectifs total	TnIc +	OR	IC à 95%	p value
HTA -	21	1 (4.76 %)	1	/	DS ; p= 0.015
HTA +	30	10 (33.33%)	10	1.57-63.5	
Total	51	11 (21.57%)			

- **Les complications cardiovasculaires**

Il existe une relation significative entre la positivité de la TnIc et les complications cardiovasculaires avec une très forte liaison (coefficient Q de Yule = 0.83) (**Tableau 14**).

Tableau 14 : Répartition des patients à TnIc hs positive selon la survenue de complications cardiovasculaires.

	Effectifs total	TnIc hs +	p value
Complication CV -	40	7 (17.5%)	DS ; p= 0.004
Complication CV+	11	4 (36.36%)	
Total	51	11 (21.57%)	

3.1.4. Mesure d'association de l'HVG avec les paramètres biologiques

Le taux moyen de la TnIc hs était plus élevé chez la population ayant une HVG + par rapport à la population à HVG - avec une différence significative. Alors que les taux étaient identiques pour les autres paramètres effectués, chez les deux populations (**Tableau 15**).

Tableau 15 : comparaison des moyennes des paramètres biologiques des deux sous groupes repartis selon la présence d'HVG.

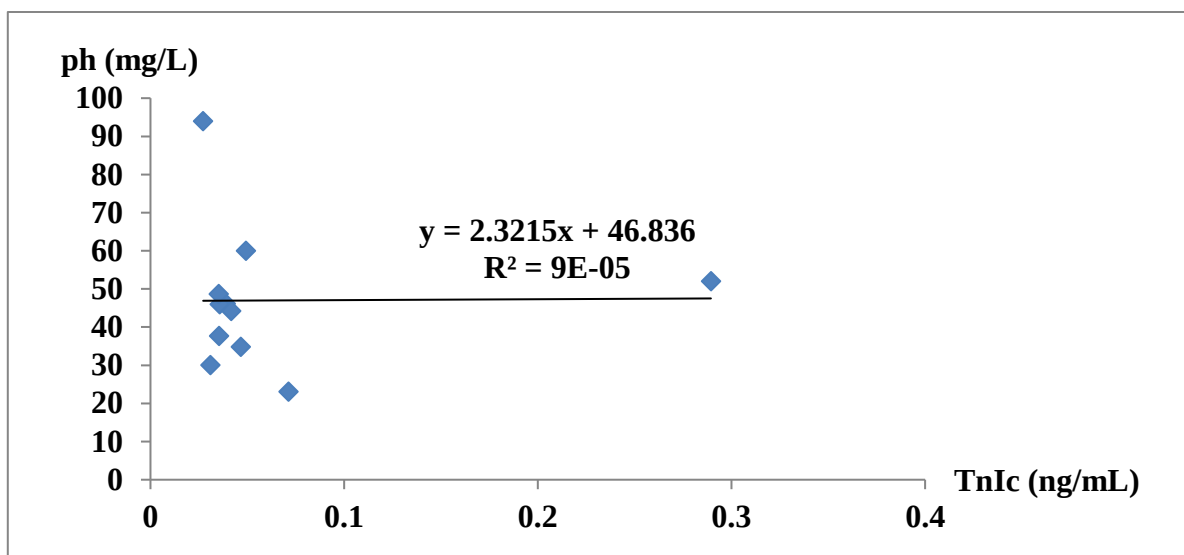
Paramètres	Population d'étude	Population à HVG positive	Population à HVG négative	p value
TnIc hs	0.04 ± 0.11	0.06 ± 0.10	0.03 ± 0.11	DS ; p= 0.043
Phosphorémie	46.50 ± 16.68	47.35 ± 18.75	45.75 ± 15.81	DNS ; p= 0.69
Calcémie	79.53 ± 8.56	77.75 ± 9.36	80.49 ± 8.01	DNS ; p= 0.32
Calcémie corrigée	88.12 ± 10.88	85.09 ± 11.07	89.91 ± 10.56	DNS ; p= 0.17
PTH	726.29 ± 550.23	935.39 ± 705.06	570.71 ± 360.29	DNS ; p= 0.094
Vitamine D	27.46 ± 14.87	27.32 ± 14.54	28.15 ± 15.13	DNS ; p= 0.91
Acide urique	65.99 ± 12.93	62.49 ± 13.80	68.13 ± 12.10	DNS ; p= 0.13

3.2. Variation des paramètres biologiques chez la population à TnIc hs positive

3.2.1. Corrélations entre les valeurs positives de la TnIc hs et les paramètres biologiques

• Phosphorémie

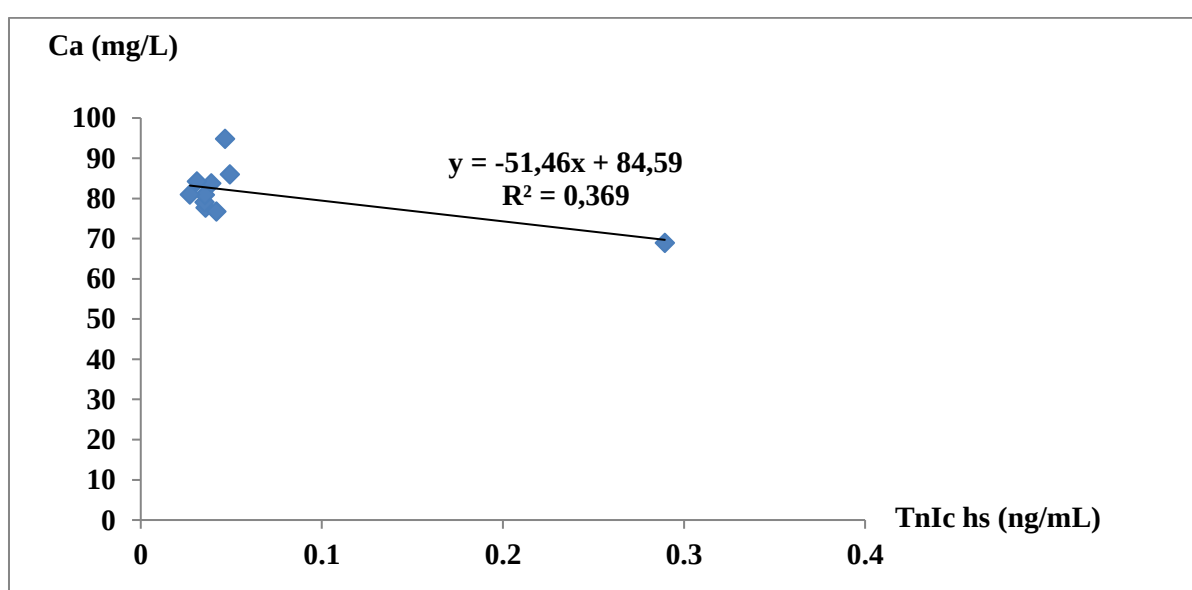
Il y a une absence de liaison totale entre la TnIc hs et la phosphorémie (**Graph 6**).



Graph 6: corrélation TnIc hs + / Phosphorémie.

• Calcémie

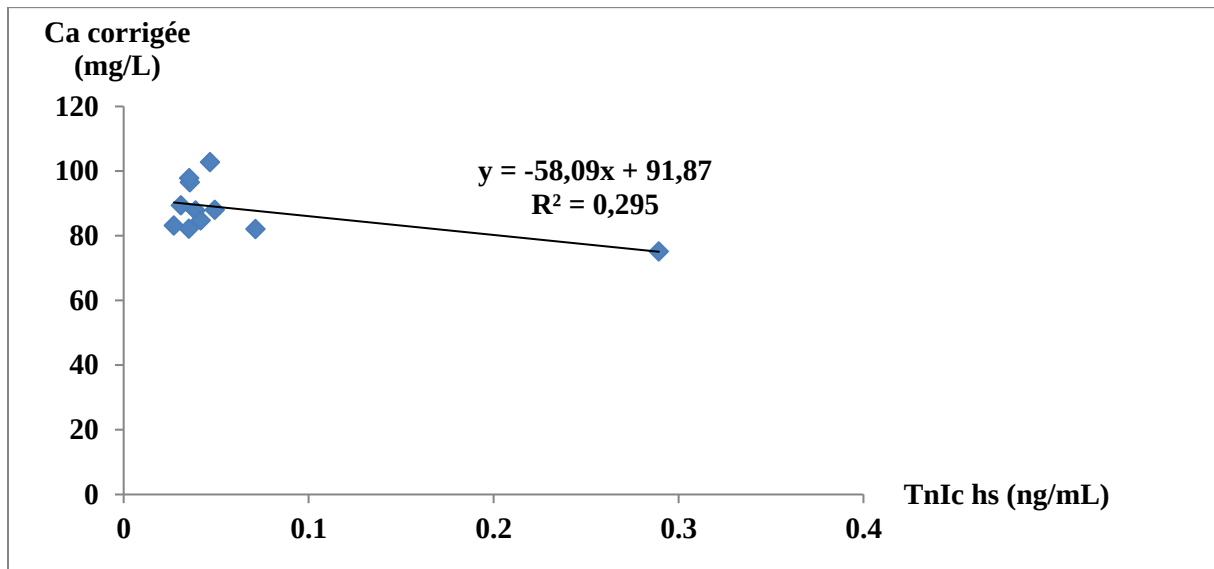
Il y a 36.9% de liaison non proportionnel entre la TnIc hs et la calcémie et 63.1% d'absence de liaison (**Graph 7**).



Graph 7: corrélation TnIc hs + / Calcémie.

• **Calcémie corrigée :**

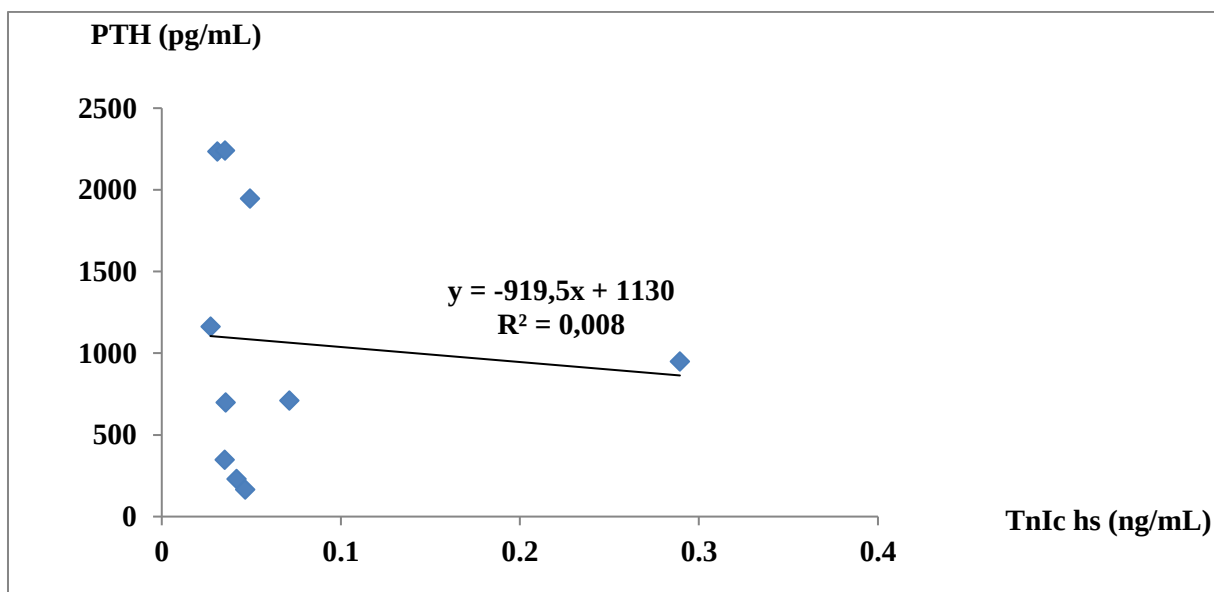
Il y a 29.5% de liaison non proportionnelle entre la TnIc hs et la calcémie corrigée et 70.9% d'absence de liaison (**Graphe 8**).



Graphe 8: corrélation TnIc hs + / Calcémie corrigée.

• **PTH**

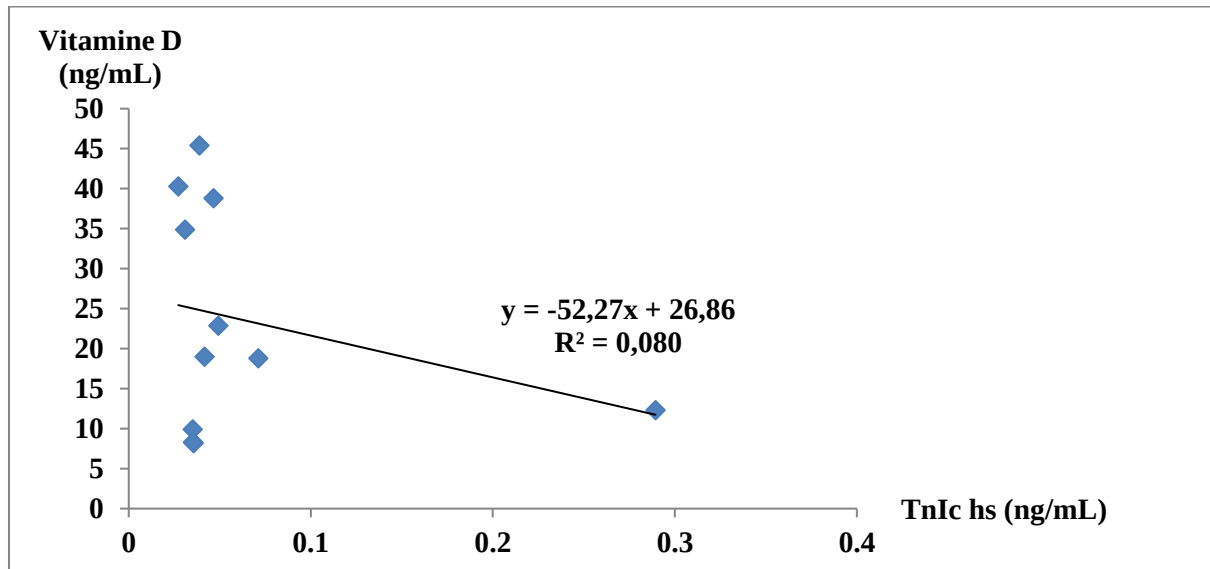
Il y a 0.8% de liaison non proportionnelle entre la TnIc hs et la PTH et 99.2% d'absence de liaison (**Graphe 9**).



Graphe 9 : corrélation TnIc hs + / PTH.

• **Vitamine D**

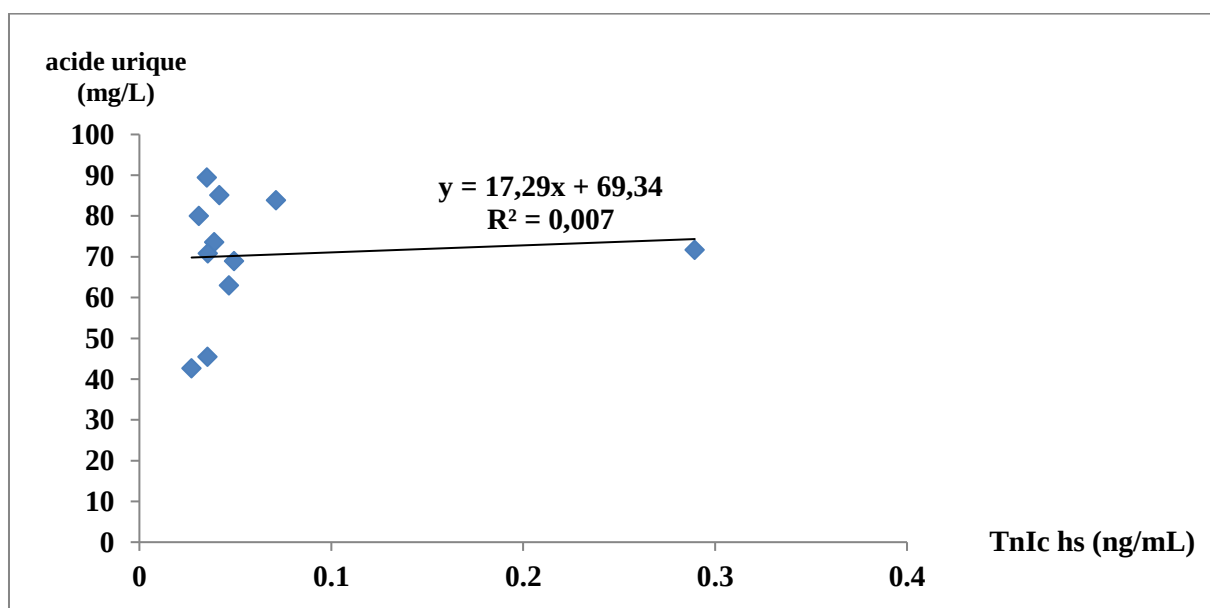
Il y a 8% de liaison non proportionnelle entre la TnIc hs et la vitamine D et 92% d'absence de liaison (Graphe 10).



Graphe 10 : corrélation TnIc hs + / Vitamine D.

• **Acide urique**

Il y a 0.7% de liaison proportionnelle entre la TnIc hs et l'acide urique et 93% d'absence de liaison (Graphe 11).



Graphe 11 : corrélation TnIc hs + / Acide urique.

3.2.2. Tableau récapitulatif des corrélations de la TnIc hs positive avec les paramètres démographiques et biologiques

Aucune corrélation significative n'est observée entre la TnIc hs + et les paramètres démographiques et biologiques (**Tableau 16**).

Tableau 16 : Tableau récapitulatifs des corrélations de la TnIc hs + avec les paramètres démographiques et biologiques.								
	Age	TnIc+	PTH	Ph	Ca	Ca corrigée	Vit D	Acide urique
Age	1	0.27	- 0.13	0.21	-0.74*	- 0.63	0.13	0.37
TnIc +		1	-0.07	0.01	-0.61	-0.51	0.06	0.40
PTH			1	0.04	0.04	0.23	-0.57	-0.17
Ph				1	-0.20	-0.40	-0.34	0.58
Ca					1	0.86*	-0.04	-0.47
Ca corrigée						1	-0.23	-0.64*
Vit D							1	-0.24
Acide urique								1

* : corrélation significative (p<0.01).

4. Neutralisation des effets induits par les paramètres biologiques sur la survenue des complications cardiovasculaires

- Il existe une relation significative entre l'élévation de la troponine et la survenue d'évènement cardiovasculaire indépendamment de l'élévation de la phosphorémie (**Tableau 17**).

Tableau 17: neutralisation de l'effet induit par le phosphore.						
Ph	Complication CV	TnIc hs		Total	X² M-H	p value
		Positive	Négative			
Ph élevée	Présence	6	4	10	17.93	2 .10⁻⁵
	Absence	0	15	15		
	Total	6	19	25		
Ph normal	Présence	5	5	10		
	Absence	0	16	16		
	Total	5	21	26		

- Il existe une relation significative entre l'élévation de la troponine et la survenue d'évènement cardiovasculaire indépendamment de l'élévation de la calcémie (**Tableau 18**).

Tableau 18 : neutralisation de l'effet induit par le calcium.						
Ca	Complication CV	TnIc hs		Total	X² M-H	p value
		Positive	Négative			
Ca élevée	Présence	5	6	11	18.25	2 . 10⁻⁵
	Absence	0	12	12		
	Total	5	18	23		
Ca normale	Présence	6	3	9		
	Absence	0	19	19		
	Total	6	22	28		

- Il existe une relation significative entre l'élévation de la troponine et la survenue d'évènement cardiovasculaire indépendamment de l'élévation de la PTH (**Tableau 19**).

Tableau 19 : neutralisation de l'effet induit par la PTH.						
PTH	Complication CV	TnIc hs		Total	X² M-H	p value
		Positive	Négative			
PTH élevée	Présence	11	6	17	16.36	5 . 10⁻⁵
	Absence	0	22	22		
	Total	11	28	39		
PTH normale	Présence	0	3	3		
	Absence	0	4	4		
	Total	0	7	7		

- Il existe une relation significative entre l'élévation de la troponine et la survenue d'évènement cardiovasculaire indépendamment de la diminution de la vitamine D (**Tableau 20**).

Tableau 20 : neutralisation de l'effet induit par la vitamine D.						
Vitamine D	Complication CV	TnIc hs		Total	X² M-H	p value
		Positive	Négative			
Vit D normale	Présence	4	8	12	18.39	2 . 10⁻⁵
	Absence	0	20	20		
	Total	4	28	32		
Vit D basse	Présence	7	1	8		
	Absence	0	11	11		
	Total	7	12	19		

- Il existe une relation significative entre l'élévation de la troponine et la survenue d'évènement cardiovasculaire indépendamment de l'élévation de l'acide urique (**Tableau 21**).

Tableau 21 : neutralisation de l'effet induit par l'acide urique.						
Acide urique	Complication CV	TnIc hs		Total	X² M-H	p value
		Positive	Négative			
Acide urique élevée	Présence	3	4	7	18.60	2 . 10⁻⁵
	Absence	0	14	14		
	Total	3	18	21		
Acide urique normal	Présence	8	4	12		
	Absence	0	17	17		
	Total	8	21	29		

5. Evolution des taux de la troponine après une année

5.1. Évaluation du statut de troponine après une année

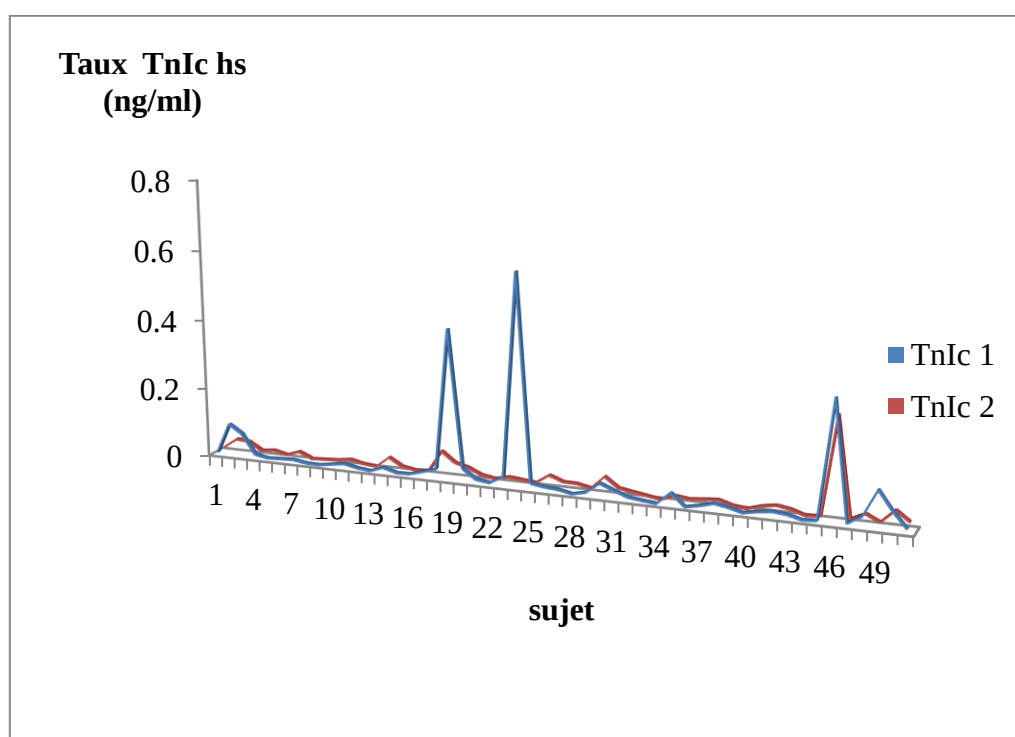
Le statut des patients n'a pas changé en l'espace d'une année (selon le test de Mc Nemar) (**Tableau 22**).

Tableau 22 : évaluation du statut de la TnIc hs après une année.				
	TnIc hs 2017			p value
TnIc hs 2018		Positive	Négative	DNS ; p = 0.68
	Positive	9	2	
	Négative	4	36	

5.2. Variabilité des taux de la TnIc hs sur une période d'une année

Les taux de troponine sont stables durant l'année, ils sont en majorité inférieurs au seuil d'IDM.

Seulement un cas garde son taux supérieur au seuil d'IDM et trois cas voient leurs taux se normaliser (**Graph 12**).



Graph 12 : Variabilité des taux de TnIc hs sur une période d'une année.

5.3. Intérêt pronostique de la TnIc hs chez l'hémodialysé

5.3.1. Suivi des patients sur une période d'une année

Afin d'évaluer l'intérêt pronostique de la TnIc hs chez l'hémodialysé 12 mois après le premier dosage de la TnIc hs (effectué en janvier 2017), nous avons vu les médecins traitants et consulté les dossiers des patients à la recherche d'une évolution vers une cardiopathie ischémique et d'autres événements cardiovasculaires. Les résultats de cette investigation sont représentés dans le tableau suivant (**Tableau 23**) :

Tableau 23: Suivi des patients 1 année après le premier dosage de la TnIc hs

Sous-group e	Taux de TnIc hs (ng/ml)	Evaluation de l'état cardiovasculaire après 5mois	Evaluation de l'état cardiovasculaire après 12mois
TnIc hs > 0,026 ng/ ml	Cas 1 : Patient (1) : 0.061* Patient (2) : 0.032* Patient (3) : 0.031*	Le patient (1) a signalé une précordialgie mais l'orientation chez le cardiologue a objectivé l'absence de cardiopathie ischémique. Les patients (2) et (3) n'ont présenté aucune cardiopathie ischémique.	Les 3 patients ont présentés un infarctus du myocarde. L'IDM a entraîné la mort des 3 patients. (les patients décèdent avant que l'on puisse faire le deuxième dosage de la troponine).
	Cas 2 : Patient (4) : 0.03* (0.0712) Patient (5) : 0.0346* (0.289) Patient (6) : 0.434* (0.0417)	Aucun de ces patients n'a présenté une cardiopathie ischémique.	Les patients ont développé des cardiopathies ischémiques.
	Cas 3 : Patient (7) : 0.056* (0.0466) Patient (8) : 0.042* (0.0493)	Les patients (7) et (8) ont développés des cardiopathies ischémiques. Une fuite mitrale et aortique chez le patient (7).	Les patients (7) et (8) n'ont pas développé d'autres complications cardiovasculaires.
	Cas 4 : Patient (9) : 0.017* (0.0352) Patient (10) : 0.014* (0.035)	Aucun de ces patients n'a présenté une cardiopathie ischémique.	Aucun de ces patients n'a présenté une cardiopathie ischémique.
	Cas 5 : Patient (11) : 0.033* (0.0272) Patient (12) : 0.04* (0.031) Patient (13) : 0.07* (0.0357)	Aucun de ces patients n'a présenté une cardiopathie ischémique.	Aucun de ces patients n'a présenté une cardiopathie ischémique.

	Patient (14) : 0.095* (0.0389)		
	Cas 6 : Patient (15) : 0.03* (0.0171) Patient (16) : 0.061* (0.0132) Patient (17) : 0.038* (0.0169)	Le patient (15) n'a pas présenté une cardiopathie Ischémique. Les patients (16) et (17) ont signalés des précordialgies mais l'orientation chez le cardiologue a objectivé l'absence de cardiopathies ischémiques.	Aucun de ces patients n'a présenté une cardiopathie ischémique.
TnIc hs <0,026 ng/ml		Aucun de ces patients n'a présenté une cardiopathie ischémique.	Nous notons parmi eux : 2 patients qui ont présentés un infarctus du myocarde ayant entraîné leur mort. 1 patient décède suite à un AVC. 1 patient qui a développés une cardiopathie ischémique.

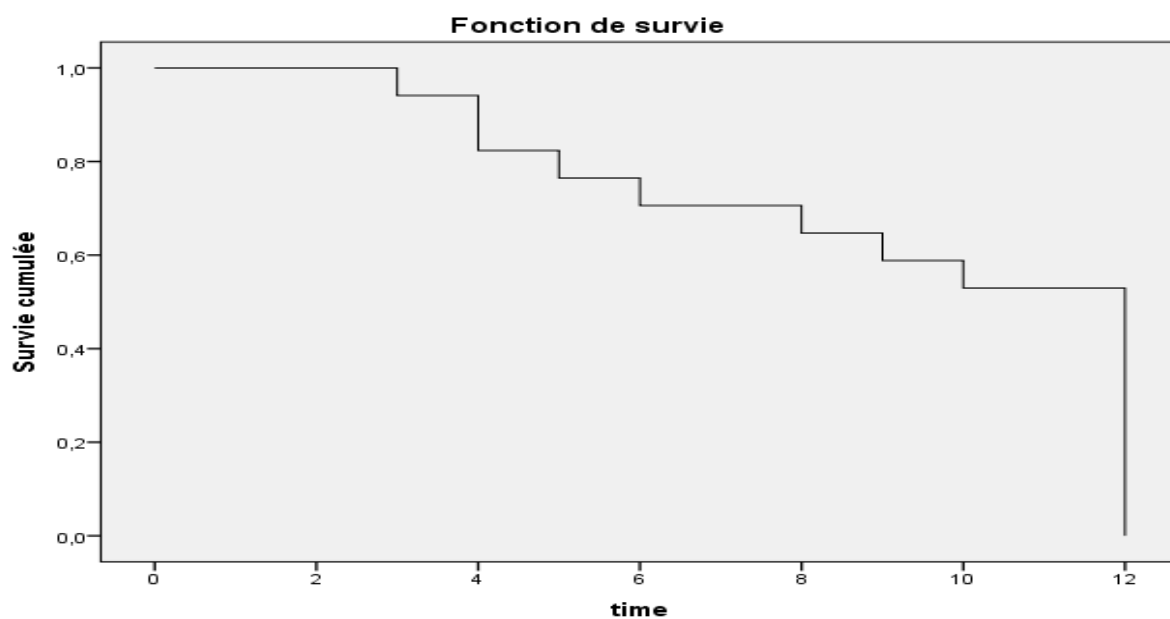
* : Valeur de la TnIc hs lors du premier dosage effectué en 2017.

() : Valeur de la TnIc hs lors du dosage effectué durant notre étude.

5.3.2. Suivi des patients ayant une TnIc hs positive sur une période d'une année

La durée moyenne de la survenue de complications cardiovasculaires chez les insuffisants rénaux chroniques au stade terminal ayant une troponine positive est de 9 mois.

Un patient sur deux peut voir survenir des complications cardiovasculaires au bout de 12 mois (**Graphe 13**).



Graphe 13 : Suivi des patient ayant une TnIc hs + sur une période d'une année.

DEUXIÈME PARTIE
PARTIE PRATIQUE



CHAPITRE III

Discussion

1. Biais et contraintes de l'étude

Dans l'étude des contraintes et biais sont rencontrés à savoir :

✓ Biais de sélection

La taille de l'échantillon était conditionnée par :

- La taille de l'échantillon de l'étude menée l'année dernière.
- Les refus de participation de certains patients durant l'étude.

En effet, 57 patients hémodialysés dont 6 décédés ont été inclus. Compte tenu du fait que la puissance statistique est directement liée à la taille de l'échantillon, un tel effectif faible est susceptible de ne pas permettre de mettre en évidence certaines relations statistiques qui existent déjà dans la littérature et ne nous a pas permis de faire des analyse de sous groupes.

✓ Biais d'information

Certaines variables n'ont pas pu être recueillies par :

- Le manque de réactifs pour le dosage de la PTH.
- La non disponibilité de certains dossiers (pour cela on a eu recours à l'anamnèse au lit du patient).
- La supplémentation de certains patients en vitamine D a entravé l'interprétation de cette dernière.

2. Discussion des résultats

Plusieurs études ont montré des taux de troponine cardiaque I (TnIc hs) supérieurs à la norme chez un nombre significatif de patients hémodialysés sans évidence de syndrome coronarien aigu. La raison de cette élévation n'est pas connue, de plus, le mécanisme précis de cette dernière est incertain. Ce qui nous a motivé à mener ce travail dont l'objectif est de rechercher les facteurs responsables de cette élévation.

Notre étude réalisée chez 57 patients, portant sur la troponine Ic hs chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés (sur Architect ci 4100) a révélé les points suivants :

2.1. Fréquence TnIc hs chez la population d'étude

Une fréquence de 21.6 % de taux positifs de Troponine Ic hypersensible (> 0.026 ng/mL) est enregistrée. Cette fréquence est comparable à celle trouvée dans l'étude réalisée en 2017 sur la même population (24,64 %), en effet, selon le suivi de la troponine durant une année, les taux de troponine sont restés stables, ils sont en majorité inférieurs au seuil d'IDM. Seulement un cas garde son taux supérieur au seuil d'IDM et un cas voit son taux se normaliser.

Ce résultat est similaire à celui noté dans une cohorte réalisée par Buiten et al) aux Pays-Bas sur 154 patients insuffisants rénaux dialysés avec un résultat de 20% (sur STAT hscTnI assays avec une limite de détection 0,0012 ng/mL et un seuil décisionnel au 99^{ème} percentile de 0,0262 ng/ml) [70]. Notre résultat est aussi en accord avec Kumar et al portée sur 51 hémodialysés qui a enregistré une prévalence de 37% (sur high-sensitivity Vitros ES assay avec une limite de détection de 0.012 ng/mL, un 99ème percentile de 0.034 ng/mL et un seuil d'IDM de 0.120 ng/mL) [72], ou encore avec celui de l'étude de Shahram et al réalisée en Iran sur 101 hémodialysés avec un résultat de 26% (le seuil de positivité > 0.01 ng/ml sur Vidas) [82].

Cependant, l'étude faite par et Boulier et al sur 191 patients IRC au stade terminal rapporte un taux plus bas de 1% (le seuil décisionnel au 99^{ème} percentile de 0.04 ng/ml sur ACCESS II® Beckman). Cette discordance pourrait être expliquée par la plus grande sensibilité de notre technique de dosage par rapport à celle enregistrée sur ACCESS [83].

2.2. association de la TnIc hs avec les facteurs démographiques

Les caractéristiques démographiques de notre population d'étude ont été analysées à savoir l'âge et le sexe. Aucune association significative n'est retrouvée entre l'âge et les taux de la TnIc ni entre le sexe et la TnIc hs.

Alors que l'étude réalisée en 2017 sur la même population, note une association significative entre la TnIc hs et le sexe. Cette discordance peut être justifiée par le nombre de décès et de non consentements qui sont majoritairement de sexe masculin.

La littérature est divisée sur le lien entre la troponine et ces caractéristiques, Shahram et al note une association non significative entre les taux de troponine et les caractéristiques démographiques [82], le même résultat a été retrouvé dans l'étude réalisée par Kumar et al aux USA [84]. L'étude de Hussein et al ne trouve pas de corrélation significative avec l'âge [85]. Alors que dans l'étude de Poux et al celle-ci est significative (avec la TnT) [86].

Cependant Maurits et al note une association significative entre les taux de TnIc et les caractéristiques démographiques ($p < 0.001$) [87].

L'âge et le sexe font parti des facteurs de risque cardiovasculaires non modifiables. Dans la population d'étude les hommes sont plus jeunes que les femmes, seulement les troponines positives sont enregistrées majoritairement chez les hommes. Ceci peut être expliqué par le fait que l'âge considéré à risque cardiovasculaire est plus précoce chez les hommes que les femmes (selon la HAS 50 ans ou plus chez les hommes et 60 ans et plus chez les femmes « rôle protecteur des œstrogènes »).

A ces FDRCV s'ajoutent des facteurs de risques associés à l'état urémique de ces patients qui sont probablement la cause de la libération des troponines.

L'analyse des autres facteurs de risque cardiovasculaires a aboutit aux résultats suivants:

2.3. Association de la TnIc hs avec les facteurs de risques cardiovasculaires**✓ HTA**

Une association positive est notée entre la présence d'HTA et les TnIc hs positives ($p = 0,015$; Q de Yule = 0.82), ainsi les patients qui présentent une hypertension artérielle ont 10 fois plus de risque d'avoir une TnIc hs positive (OR = 10 ; IC à 95% = 1.57-63.5)

Ce résultat est comparable à celui obtenu dans l'étude réalisée par Maurits et al ($p < 0.001$) [87].

✓ **HVG**

Il existe aussi un lien entre l'augmentation de la TnIc hs et l'hypertrophie du ventricule gauche (p value = 0,000016, Q de Yule = 1), ainsi les IR avec HVG ont 76.26 fois plus de risque d'avoir une Troponine positive (OR = 76.26 ; IC = 11.67-498.19). Ce résultat est concordant avec celui de l'étude de Mallamaci et al qui a montré une association significative ($p < 0,001$) entre HVG et la TnIc hs [88], et avec celui de l'étude de Maurits ($p < 0.001$), ainsi qu'avec l'étude de Buiten et al qui note qu'une TnIc élevée était significativement associée à une HVG ($p = 0,001$) [87].

2.4. Association de TnIc hs avec paramètres du bilan phosphocalcique

✓ **Phosphore**

Il n'existe pas de lien entre l'augmentation de la TnIc hs et l'hyperphosphorémie (p value = 0.91). Ce résultat est similaire avec celui de l'étude de Taheri et al qui note une différence non significative entre l'augmentation de la TnIc hs et le phosphore (p value = 0.648) [82]. Un autre résultat similaire est rapporté par l'étude de Nunes et al ($p = 0,11$) [89].

Cependant, ce résultat n'est pas concordant avec celui de l'étude de Kumar et al qui rapporte une association significative entre l'augmentation de la troponine et l'hyperphosphorémie chez les patients atteints d'IRC au stade d'hémodialyse ($p = 0.023$), ainsi qu'avec celui de l'étude de ASHFAQ et al qui note une corrélation positive (p value = 0.0001) entre les marqueurs cardiaques et les taux sériques de phosphate chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique de stade 4 et 5 nouvellement diagnostiqués et n'ayant pas encore subi d'hémodialyse [90].

✓ **Calcium (ajusté à l'albumine)**

Il n'existe pas de lien entre l'augmentation de la TnIc hs et l'hypocalcémie (p value = 0.8). ce résultat concorde avec celui de l'étude de Taheri et al qui note une différence non significative entre l'augmentation de la TnIc hs et le calcium (p value = 0.196) [82], ainsi qu'avec celui de l'étude de Kumar et al ($p = 0.082$) [84].

✓ PTH

Il n'existe pas de lien entre l'augmentation de la TnIc hs et l'élévation de la PTH (p value = 0.8). Ce résultat est similaire à celui de l'étude de Kumar et al qui note une différence non significative entre l'augmentation de la TnIc hs et l'hyperparathyroïdie ($p > 0.05$) [84].

Contrairement à ce qu'a rapporté une étude récente menée par Michael et al qui ont rapporté une association significative entre l'augmentation de la troponine et l'élévation de la PTH ($p = 0.023$) [84].

✓ La vitamine D

L'étude n'a pas mis en évidence une association significative entre l'augmentation de la TnIc hs et les valeurs de la vitamine D. un résultat non concordant est rapporté par Rezaeian et al qui note une association significative entre l'augmentation de la troponine et les valeurs basses de la vitamine D ($p < 0.05$) [91], ainsi que Nunes et al ($p = 0.02$) [89].

Cette discordance peut être expliquée par le biais de la supplémentation en vitamine D. Celle-ci rétablit le statut de réserve de cette dernière qui n'est pas systématiquement corrélé au calcitriol (forme active de la vitamine D diminuée en cas d'IRC). Ce qui expliquerait la persistance de la perturbation du bilan phosphocalcique même après supplémentation.

D'ailleurs, l'étude de Kelsey et al réalisée en 2013 aux USA, a mis en évidence une association entre l'élévation des taux de troponines I et T et celle du FGF23 chez les patients atteints d'IRC. la même étude rapporte que le FGF23 associé à l'HVG contribue à l'élévation de la troponine [107].

2.5. Association de la TnIc hs avec l'acide urique

Une association significative est notée entre l'élévation de la TnIc et les taux d'acide urique ($p = 0.043$) ; ainsi on note une moyenne d'acide urique plus basse chez les patient ayant une troponine positive.

Ce résultat n'est pas concordant avec celui rapporté par Hasic et al qui rapporte une association significative entre l'augmentation de la TnIc et l'élévation le l'acide urique chez les patients atteint d'IRCt avec une corrélation positive ($r = 0.36$; $p = 0.038$) [92].

En effet Sautin et Johnson rapportent que l'acide urique peut fonctionner comme antioxydant (principalement dans le plasma) ou pro-oxydant (principalement dans la cellule) [93].

2.6. Corrélation entre les valeurs positives de la troponine et les paramètres biologiques

Aucune corrélation significative n'est mise en évidence entre les valeurs positives de la TnIc et les paramètres biologiques (phosphore, calcium, vitamine D, PTH, acide urique). Cependant, l'étude de Nanus et al rapporte que la troponine I est significativement corrélée au calcium ($r_s = 0,31$, $p = 0,02$) et à la vitamine D ($r_s = -0,30$, $p = 0,02$), mais pas au phosphore ($r_s = 0,21$, $p = 0,11$) [87]. Cela peut être dû au faible échantillonnage de notre population.

2.7. Neutralisation de l'effet induit par les paramètres biologiques sur la survenue des complications cardiovasculaires.

Il existe une relation significative entre l'élévation de la TnIc et la survenue des événements CV sur une période d'une année ($p < 0.001$), indépendamment de l'élévation des paramètres biologiques, ce résultat concorde avec l'étude prospective étalée sur 18 mois de Boutaleb et al, qui rapporte une corrélation significative entre les valeurs élevées de la TnIc et la survenue des événements cardiovasculaires ($p=0.01$) indépendamment des autres facteurs de risque traditionnels [94].

En effet, pour la majorité des auteurs la TnIc hs apporte une contribution indépendante à la prédiction des complications cardiovasculaires chez les insuffisants rénaux chroniques au stade terminale, en dehors des autres facteurs de risque cardiovasculaires, citons Ekeloef et al [95], Abaci et al, Roppolo et al et l'étude GUSTO IV (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries IV) [96].

2.8. Valeur pronostic de la TnIc hs

La valeur pronostique de la TnIc hs dans l'insuffisance rénale chronique est déterminée par de nombreuses études prospectives. En effet, pour la majorité des auteurs une élévation de TnIc est un facteur de mauvais pronostic, prédictif de la survenue d'un syndrome coronarien ou de mortalité. Dans notre cas 12 mois après le premier dosage nous avons consulté les dossiers des malades ayant présenté des taux de TnIc hs supérieurs au seuil décisionnel pour essayer d'apprécier l'évolution de leur clinique sur le plan cardiovasculaire, en s'appuyant sur les dernières échocardiographies et les résumés cliniques des médecins traitants. Il en ressort que, huit d'entre eux ont présenté une cardiopathie ischémique dont :

- 3 patients ont présenté un infarctus du myocarde fatal.

- Trois ont développé des cardiopathies ischémiques au bout d'une année, l'un des patients a présenté un taux de TnIc hs supérieur au seuil d'IDM (0,30 ng/ml),
- deux autres ont développé des cardiopathies ischémiques au bout de 5 mois et n'ont pas développé d'autres complications cardiovasculaires durant les mois restants.

Ainsi, la durée moyenne de la survenue de complications CV chez cette population est de 9 mois. Un patient sur deux peut voir survenir des complications cardiovasculaires au bout de 12 mois.

Ceci suggère donc que, dans l'insuffisance rénale chronique, il y a une souffrance ou nécrose myocardique modérée chronique, élément qui pourrait expliquer le mauvais pronostic cardiaque dans cette maladie. Ce résultat rejoint la littérature l'exemple d'une étude réalisée par des chercheurs hollandais en septembre 2017, qui rapporte que l'élévation de la TnIc hs dans l'insuffisance rénale n'est pas la conséquence d'une diminution de l'élimination rénale mais d'une augmentation de la sécrétion myocardique, en utilisant le cycle nycthéral de la troponine comme méthode de travail, Les variations d'amplitude observées chez les insuffisants rénaux ont été de même ordre de grandeur et a suivi les mêmes pentes que celles des patients sains, : les auteurs en ont déduit que l'élévation de la troponine dans l'insuffisance rénale chronique n'est donc pas due à une diminution de l'élimination rénale mais à une augmentation de sécrétion cardiaque [97]

Ce point appui l'intérêt du suivi de la TnIc chez l'insuffisant rénal chronique et montre la spécificité de cette dernière dans la prédiction des événements cardiovasculaires.

Recommandations

*Application des Recommandations ESC 2012 pour la définition de l'IDM

Les critères diagnostic :

Détection d'une élévation et/ou baisse d'un biomarqueur cardiaque (de préférence la troponine cardiaque) avec au moins une valeur au-dessus du 99ème percentile de la LSR, avec au moins l'un des éléments suivants :

- Symptômes d'ischémie ;
- Nouvelles modifications significatives du segment ST ou de l'onde T ou un nouveau BBG ;
- Apparition d'ondes Q pathologiques à l'ECG ;
- A l'imagerie, preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale ;
- Identification d'un thrombus intra coronaire par angiographie ou autopsie [20].

*Application des Recommandations ESC 2015 pour exclure ou confirmer le diagnostic d'infarctus du myocarde avec la troponine hypersensible

- Application de l'algorithme H0/H3 dans la stratégie diagnostique.
- Application de l'algorithme H0/H1 pour le triage précoce des patients des urgences.
- L'interprétation des résultats de troponine selon le contexte clinique et l'électrocardiogramme.
- Nécessité pour le clinicien de connaître les caractéristiques du dosage utilisé par le laboratoire
- Connaissance des interférences analytiques et circonstances de recherche [31].

*Une élévation chronique de troponine chez un patient en insuffisance rénale chronique sans suspicion de syndrome coronarien aigu doit être intégrée dans une vision pronostique mais la prise en charge standardisée dans cette situation doit encore être mieux définie.

*Une détermination régulière de la TnIc hs doit être parmi les perspectives des biologistes et cliniciens, afin d'obtenir des valeurs pour chaque patient et raisonner ainsi en évolution et non en valeurs, dans le but de faciliter la prévention et la prise en charge précoce des événements coronariens, qui restent chez l'insuffisant rénal chronique la première cause de mortalité.

Conclusion



Conclusion

Le dosage des troponines cardiaques hypersensibles s'est imposé comme un gold standard dans la prise en charge diagnostique et pronostique des patients suspects de syndrome coronarien aigu. Cependant, chez les patients en IRCT, l'utilité de prendre en considération une élévation des troponines en dehors du diagnostic évident de SCA demeure controversée.

Dans cette optique, nous avons réalisé une étude longitudinale afin de suivre la variabilité de la troponine sur une période d'une année chez une population d'insuffisants rénaux traités par hémodialyse et élucider l'association entre l'élévation de la TnIc hs avec les FDRCV, dans le but d'essayer d'apporter des explications cohérentes quant à cette élévation.

Il en ressort que les taux de troponine sont restés stables, ils sont en majorité inférieurs au seuil d'IDM. Un lien causal entre la présence d'HTA, l'hypertrophie du ventricule gauche, la diminution de l'acide urique et l'élévation de la TnIc hs est retrouvé. En occurrence, les autres facteurs à savoir l'hyperphosphorémie, l'hypocalcémie, l'hyperparathyroïdie et l'hypovitaminose D n'ont pas montré une relation avec cette dernière.

Cependant, il n'est pas exclu que les perturbations du métabolisme phosphocalcique sont responsables d'effets délétères sur le myocarde, par conséquent elles peuvent avoir un lien avec l'élévation de la troponine, cette hypothèse n'a pas pu être mise en évidence dans cette étude mais elle a été validée par certaines études plus approfondies. Une attention particulière doit être accordée à nos résultats afin d'élucider l'absence de liaison avec le bilan phosphocalcique rapportée par notre étude.

L'élévation de la TnIc hs s'avère un facteur prédictif de morbi-mortalité cardiovasculaire indépendamment de la variation des paramètres du bilan phosphocalcique.

Le suivi des patients avec des troponines positives a rapporté que huit d'entre eux ont développé une cardiopathie ischémique dont trois IDM fatals. Ainsi la durée moyenne de la survenue de complications CV chez cette population est de 9 mois. De là découle l'intérêt majeur de la valeur pronostic du dosage la TnIc hs chez les insuffisants rénaux hémodialisés dans la prédiction et la prise en charge précoce des événements coronariens.

Les mécanismes physiopathologiques d'élévation de la TnIc hs chez l'insuffisant rénal chronique traité par hémodialyse ne sont toujours pas clairs. Cependant La troponine TnIc

CONCLUSION |

hs peut être un moyen de dépistage fiable et précoce des événements cardiovasculaires chez cette population d'où l'intérêt de renforcer les recherches dans ce sens.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



Références bibliographiques

1. 4.1. Troponine et insuffisance rénale chronique [Internet]. [cité 19 mai 2018]. Disponible sur: <http://b.21-bal.com/pravo/1144/index.html?page=4>
2. Ray patrick. Les biomarqueurs en Urgence : intérêt et limites [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://rdv-urgence.chru-strasbourg.fr>
3. [cité 19 mai 2018]. Disponible sur: http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/107-08.pdf
4. Buiten MS, de Bie MK, Rotmans JI, Dekker FW, van Buren M, Rabelink TJ, et al. Serum Cardiac Troponin-I is Superior to Troponin-T as a Marker for Left Ventricular Dysfunction in Clinically Stable Patients with End-Stage Renal Disease. PLoS ONE [Internet]. 3 août 2015 [cité 1 juin 2018];10(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4523186/>
5. Ashfaq S, Butt N, Rathore R, Iqbal A, Qureshi SS, Waseem T. Correlation between cardiac markers and serum phosphate levels in patients with newly diagnosed Chronic Kidney Disease. Pak J Med Health Sci. 1 juill 2017;11:870-3.
6. Kumar N, Michelis MF, DeVita MV, Panagopoulos G, Rosenstock JL. Troponin I levels in asymptomatic patients on haemodialysis using a high-sensitivity assay. Nephrol Dial Transplant. 1 févr 2011;26(2):665-70.
7. Nouveautés dans la prise en charge médicale des anomalies du bilan phosphocalcique chez le patient hémodialysé - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 8 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-30/30604>
8. Sandersen C, Remy B, Olejnik D, Amory H. Intérêt de la troponine sérique en tant que marqueur d'une atteinte du myocarde en médecine vétérinaire. In: Annales de Médecine Vétérinaire. Université de Liège; 2008.
9. Pruvot S, Galidie G, Bergmann J-F, Mahé I. La troponine et les autres marqueurs de souffrance myocardique, quelle signification en médecine interne ? Rev Médecine Interne. mars 2006;27(3):215-26.
10. Godet G, Bernard M, Ben Ayed S. Marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde. Ann Fr Anesth Réanimation. avr 2009;28(4):321-31.
11. Gaillard O. Les troponines. Immuno-Anal Biol Spéc. 2002;17(5):297-301.
12. Lefèvre G. Caractéristiques immuno-analytiques des dosages des troponines cardiaques. Immuno-Anal Biol Spéc. août 2012;27(4):205-11.
13. Delagarde V, Orsonneau J-L, Université de Nantes, Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques. Méthodes de dosage de la troponine I cardiaque problèmes de comparaison et d'interprétation. [S.l.]: [s.n.]; 2004.

BIBLIOGRAPHIE |

14. PIHAN M. Place de la troponine en médecine générale Etude rétrospective sur l'utilisation de la troponine en médecine ambulatoire. [LIMOGES]: LIMOGES; 2013.
15. Les cardiopathies ischémiques / Maladies cardio-neuro-vasculaires / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 30 mars 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques>
16. Syndromes coronariens aigus [Internet]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/e-complement/471550>
17. Angine de poitrine et infarctus myocardique [Internet]. [cité 30 mars 2018]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_132/site/html/2.html
18. Newby DE, Grubb N r. Cardiologie. Paris: Elsevier; 2006.
19. FAUVEL J. SYNDROMES CORONARIENS AIGUS , INFARCTUS. 2010.
20. Meune C, Lambert G. La troponine T Hypersensible: du laboratoire à la clinique. AXIS Santé; 2016.
21. Lavoinnie A, Cauliez B. Les troponines I et T cardiaques : des marqueurs spécifiques du cardiomyocyte. Rev Médecine Interne. févr 2004;25(2):115-23.
22. AUSSILLOUS B. L'AUGMENTATION DE LA TROPONINE À LA PHASE AIGUË D'UN ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL : UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE. [TOULOUSE III]; Paul SABATIER; 2014.
23. M YB. Troponines hypersensibles : vers une nouvelle définition de l'infarctus du myocarde ? /data/revues/07554982/v41i6sP1/S0755498212001601/ [Internet]. 7 juin 2012 [cité 30 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/727683>
24. LEFÈVRE G. Un point sur les dosages de troponine de haute sensibilité. 2013;(203).
25. LEFÈVRE G. Troponine Hypersensible. cardiologie pratique et marqueurs; 2010.
26. Nallet O, Gouffran G, Lavie Badie Y. L'élévation de la troponine en dehors des syndromes coronariens aigus. Ann Cardiol Angéiologie. nov 2016;65(5):340-5.
27. Masri W, Guillou EL, Hamdi E, Ghazal K, Lebigot E, Cosson C, et al. Élévation de la troponine dans des situations cliniques autres que le syndrome coronarien aigu. Ann Biol Clin (Paris). 1 juill 2017;75(4):411-9.
28. PRECIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MEDICALES SPECIALEES. 2012.
29. Actualités sur les Troponines ultrasensibles Comment les appréhender en pratique? Troponine I Loci Dimension EXL - PDF [Internet]. [cité 30 mars 2018]. Disponible

BIBLIOGRAPHIE |

- sur: <http://docplayer.fr/19334394-Actualites-sur-les-troponines-ultrasensibles-comment-les-apprehender-en-pratique-troponine-i-loci-dimension-exl.html>
30. Meune C, Goudot F, Aïssou L, Chenevier-Gobeaux C. Interprétation des concentrations intermédiaires de troponine hyper-sensible. 2013.
 31. Charpentier S, Chenevier-Gobeaux C. Recommandations ESC 2015 : exclure ou confirmer le diagnostic d'infarctus du myocarde en 1 heure avec la troponine T hypersensible. /data/revues/07554982/v45i10/S0755498216301567/ [Internet]. 26 oct 2016 [cité 30 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/1090646>
 32. Eriksson, al. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays by circulating troponin autoantibodies. 2005;(51):839-47.
 33. Mignot A, Coisne D. Mise au point troponines. 2009.
 34. GOUGOUX A. Physiologie des reins et des liquides corporels Québec. 2005.
 35. atlas de nephrologie. roche pharma.
 36. Godin-Ribuot D. Le néphron et la circulation rénale [Internet]. Disponible sur: http://umvf.biomedicale.univparis5.fr/wiki/docvideos/Grenoble_1011/godin_ribuot_diane/godin_ribuot_diane_P03/godin_ribuot_diane_P03.pdf
 37. Bruno MOULIN, PERALDI M-N. nephrologie. 7 ème. ellips; 2016. 413 p. (derigée par j-s.Hulot).
 38. Lidsky-Haziza D, Bouatou Y, Saudan P, Martin PP. MALADIE RENALE CHRONIQUE (MRC).
 39. diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. HAS. 2012;
 40. Cottin yves. les cinq syndromes cardiorenaux. 2010.
 41. Okwuosa, williams. coronary artery disease and nuclear imaging in renal failure. avr 2006;13(2):5-150.
 42. caroline E S. les facteurs de risque cardiovasculaire liés à l'urémie chez les patients en insuffisance rénale chronique. juin 2002;3(6).
 43. benamer H, al. coronaropathie et angioplastie coronaire dans l'insuffisance rénale dialysée. 2007. (annales de cardiologie et d'angéiologie).
 44. Levasseur T, Schendel A, Chapoutot L, Metz D. Physiopathologie des calcifications cardiovasculaires chez l'insuffisant rénal chronique. Arch Mal Coeur Vaiss - Prat. mai 2017;2017(258):24-7.
 45. Choukroun G, Force T, Hajjar R. mecanisme moleculaire d'hypertrophie ventriculaire gauche. 2002.

BIBLIOGRAPHIE |

46. BREL O. le role du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'insuffisance renale chronique : ses nouvelles missions [Internet]. LORRAINE; 2015. Disponible sur: http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
47. ANDREW Y, al. Les troponines : un marqueur pour évaluer la mortalité cardiovasculaire élevée dans l'insuffisance rénale chronique. 2003;8(7).
48. COULIBALY J. ETUDE DES TROUBLES PHOSPHOCALCIQUES AU COURS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE DANS LE SERVICE DE NEPHROLOGIE DE L'HOPITAL DU POINT « G ». [Mali]: Université de Bamako; 2005.
49. BOUKHETTA H, TOUAHIR S. Détermination du Calcium sérique et urinaire, Les différentes formes, et les variations physiopathologiques Régions d'Ouargla (l'hôpital Med Boudiaf). [OUARGLA]: UNIVERSITE KASDI MERBAH; 2007.
50. Phosphore - Absorption et métabolisme [Internet]. Figaro Santé. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/nutrition-nutriments/phosphore/absorption-metabolisme>
51. Calcium : ses rôles [Internet]. E-Santé. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.e-sante.fr/calcium-ses-roles/guide/572>
52. Le calcium [Internet]. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.chambon.ac-versailles.fr/science/bioch/calcium.htm>
53. Torres PAU. Stratégies visant à réduire la phosphatémie dans la maladie rénale chronique. Néphrologie Thérapeutique. 2017;13:S95–S101.
54. DELANAYE P, KRZESINSKI J-M. NOUVEAUTÉS À PROPOS DU MÉTABOLISME DU PHOSPHORE. Rev Med Liege. 2005;60(3):189-97.
55. Métabolisme phosphoc. Elsevier Masson SAS. 2014;
56. PTH. BIOMNIS. 2012;
57. Guillaume jean. Troubles du métabolisme minéral dans la Maladie Rénale Chronique. FNAIR.
58. Bayard J, Riand R. La vitamine D. CADUCEUS EXPRESS. aout 2008;10(8).
59. Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. médecine/sciences. déc 2006;22(12):1095-100.
60. CALCITONINE. précis de biopathologie analyses médicales spécialisée; 2012.
61. Actions de Calcitonine [Internet]. News-Medical.net. 2010 [cité 24 mars 2018]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/health/Calcitonin-Actions-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Calcitonin-Actions-(French).aspx)

BIBLIOGRAPHIE |

62. Prié D, Ureña Torres P, Friedlander G. Le facteur de croissance des fibroblastes 23 et son récepteur Klotho: Un nouvel axe de régulation du bilan du phosphate. *médecine/sciences*. mai 2009;25(5):489-96.
63. Prié D. Os et FGF23. *Ann Endocrinol*. 1 sept 2015;76(4):302.
64. De PRÉCIGOUT V. Le Métabolisme phospho-calcique. *Echanges AFIDTN* [Internet]. juill 2004;(70). Disponible sur: http://www.afidtn.com/medias/annuaire_bibliographie/856_template.pdf
65. Phosphore et calcium... - Page 3 [Internet]. [cité 25 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.renaloo.com/infos-sante2/linsuffisance-renale-chronique/complications-cardio-vasculaires?start=2>
66. Netgen. Nouveautés dans la prise en charge médicale des anomalies du bilan phosphocalcique chez le patient hémodialysé [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 24 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-30/30604>
67. Trouble ioniques Hypocalcémie [Internet]. [cité 16 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.s fendocrino.org/article/683/item-ue8-ot-265-trouble-ioniques-hypocalcémie>
68. cordonnier catherine. Manquer de calcium est mauvais pour le coeur - Top Santé [Internet]. 2017 [cité 17 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.topsante.com/medecine/troubles-cardiovasculaires/infarctus/manquer-de-calcium-est-mauvais-pour-le-coeur-621380>
69. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 18 mai 2000;342(20):1478-83.
70. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. avr 1998;31(4):607-17.
71. Amann K, Törnig J, Kugel B, Gross M-L, Tyralla K, El-Shakmak A, et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int*. avr 2003;63(4):1296-301.
72. Rahabi-Layachi H, Six I, Kamel S. L'excès de phosphate peut-il s'avérer aussi dangereux pour le système cardiovasculaire que l'excès de cholestérol? *Rev Francoph Lab*. 2015;2015(476):27-34.
73. Strózecki P, Adamowicz A, Nartowicz E, Odrowaz-Sypniewska G, Włodarczyk Z, Manitius J. Parathormon, calcium, phosphorus, and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. *Ren Fail*. janv 2001;23(1):115-26.
74. Dhingra R, Gona P, Benjamin EJ, Wang TJ, Aragam J, D'Agostino RB, et al. Relations of serum phosphorus levels to echocardiographic left ventricular mass and incidence of heart failure in the community. *Eur J Heart Fail*. août 2010;12(8):812-8.

BIBLIOGRAPHIE |

75. Gross P, Six I, Kamel S, Massy ZA. Vascular toxicity of phosphate in chronic kidney disease: beyond vascular calcification. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2014;78(10):2339-46.
76. Dosseh E., Kassegne I, Sakiye K, Adambounou A, James Yawovi E. Prise en charge des hyperparathyroïdies secondaires chez des patients dialysés au Togo. *Médecine Santé Trop.* 2012;22:65-8.
77. Nanasato M, Goto N, Isobe S, Unno K, Hirayama H, Sato T, et al. Restored Cardiac Conditions and Left Ventricular Function After Parathyroidectomy in a Hemodialysis Patient. *Circ J.* 2009;73(10):1956–1960.
78. Nasri H, Baradaran A, Naderi A. Close association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance hemodialysis. *Acta Med Austriaca.* 2011;31(3):67–72.
79. Relation between parathyroid hormone and cardiac function in long-term hemodialysis patients. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 1 mai 2018]. Disponible sur: <http://europepmc.org/abstract/med/7565467>
80. Courbebaisse M, Cormier C. Vitamine D et santé cardiovasculaire. *Cah Nutr Diététique.* déc 2014;49(6):267-72.
81. Souberbielle J-C. Le FGF23, un facteur qui monte. *Lett Rhumatol.* 2014;(404):32–33.
82. Taheri S, Pilehvarian AA, Akbari N, Musavi S, Naeini AE. Association between troponin I level and cardiovascular risk factors in asymptomatic hemodialysis patients. *J Res Pharm Pract.* juin 2016;5(2):101-5.
83. Boulrier A, Bosc JY, Boularan AM, Canaud B, Cristol JP, Dupuy A. Doit-on modifier les normes de la troponine Ic en hémodialyse ? *Immuno-Anal Biol Spéc.* avr 2004;19(2):101-4.
84. Kumar N, Michelis MF, DeVita MV, Panagopoulos G, Rosenstock JL. Troponin I levels in asymptomatic patients on haemodialysis using a high-sensitivity assay. *Nephrol Dial Transplant.* 1 févr 2011;26(2):665-70.
85. Hussein M, Mooij J, Roujouleh H, Al Shenawi O. Cardiac troponin-I and its prognostic significance in a dialysis population. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial.* 1 oct 2004;8(4):332-7.
86. Poux JM, Citarda S, Masseron T, Galland R, Bully C, Serusclat P, et al. Troponine T hypersensible et hémodialyse chronique. Influence de l'âge et du diabète. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 sept 2016;12(5):313.
87. Buiten MS, de Bie MK, Rotmans JJ, Dekker FW, van Buren M, Rabelink TJ, et al. Serum Cardiac Troponin-I is Superior to Troponin-T as a Marker for Left Ventricular Dysfunction in Clinically Stable Patients with End-Stage Renal Disease. Passino C, éditeur. *PLOS ONE.* 3 août 2015;10(8):e0134245.
88. 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

BIBLIOGRAPHIE |

- mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* juill 2002;40(1):68-75.
89. Nunes JPL. Troponin I, but not BNP, is Associated with Phosphorus, Calcium and Vitamin D in Stable Coronary Artery Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(1):43-7.
90. Ashfaq S, Butt N, Rathore R, Iqbal A, Qureshi SS, Waseem T. Correlation between cardiac markers and serum phosphate levels in patients with newly diagnosed Chronic Kidney Disease. *Pak J Med Health Sci.* 1 juill 2017;11:870-3.
91. Rezaeian P, Razipour A, Estis J, Zaveri MY, Todd J, Budoff MJ, et al. Ultra-sensitive Cardiac Troponin-I (us-cTnI) Inversely Correlates with Bone Mineral Density in Patients with Rheumatoid Arthritis: Using Multi-Slice Computed Tomography. :1.
92. al HS et. Serum Uric Acid Could Differentiate Acute Myocardial Infarction and Unstable Angina Pectoris in Hyperuricemic Acute Coronary Syndrome Patients. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28790542>
93. Sautin YY, Johnson RJ. URIC ACID: THE OXIDANT-ANTIOXIDANT PARADOX. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* juin 2008;27(6):608-19.
94. Boutaleb R, Hamdi F, Chemlal A, Ismaili F, Yassamine B, Haddiya I. Troponine ultrasensible et seuil d'apparition d'évènements cardiovasculaires dans la maladie rénale chronique tous stades confondus. *Néphrologie Thérapeutique.* sept 2017;13(5):369.
95. Ekeloef S, Alamili M, Devereaux PJ, Gögenur I. Troponin elevations after non-cardiac, non-vascular surgery are predictive of major adverse cardiac events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* nov 2016;117(5):559-68.
96. 4.1. Troponine et insuffisance rénale chronique [Internet]. [cité 14 juin 2018]. Disponible sur: <http://b.21-bal.com/pravo/1144/index.html?page=4>
97. Augmentation de la troponine hs dans l'insuffisance rénale : une étude en évalue la cause - Réalités Cardiologiques [Internet]. [cité 5 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.realites-cardiologiques.com/2017/10/04/augmentation-de-troponine-hs-linsuffisance-renale-etude-evalue-cause/>
98. Sleiman C, Simon Abou, Abou Jaoudé S. Troisième Définition Universelle de l'Infarctus du Myocarde. *ESC Clinical Practice Guidelines-European Heart Journal*; 2012.
99. Sapin R. Interférences dans les immunodosages : mécanismes et conséquences en endocrinologie. *Ann Endocrinol.* nov 2008;69(5):415-25.
100. Liotier J. Biomarqueurs et insuffisance rénale aiguë. /data/revues/12797960/v16i1/S1279796012000058/ [Internet]. 21 mars 2012 [cité 14 juin 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/701094>

BIBLIOGRAPHIE |

101. Pathogénèse de l'athérosclérose : théories et mécanismes | Nouvelle Société Française d'Athérosclérose [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.nsfa.asso.fr/chercheurs/ressources-medicales/atherosclerose-physiopathologie/pathogenese-de-l-atherosclerose>
102. Hypertrophie Ventriculaire Gauche Illustration de Vecteur - Illustration du soin, complications: 19891187 [Internet]. [cité 14 juin 2018]. Disponible sur: <https://fr.dreamstime.com/photographie-stock-libre-de-droits-hypertrophie-ventriculaire-gauche-image19891187>
103. Interprétation des troponines ultrasensibles dans l'insuffisance rénale chronique - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-535/Interpretation-des-troponines-ultrasensibles-dans-l-insuffisance-renale-chronique>
104. Fichier:Complications PCa IRC.jpg — Wiki ECN [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: http://wikiecn.norfen.net/index.php?title=Fichier:Complications_PCa_IRC.jpg
105. Drüeke TB, Massy ZA. Circulating Klotho levels: clinical relevance and relationship with tissue Klotho expression. *Kidney Int.* janv 2013;83(1):13-5.
106. Parent X, Spielmann C, Hanser A-M. Calcémie « corrigée » : sous-estimation du statut calcique des patients sans hypoalbuminémie et des patients hypercalcémiques. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 juill 2009;67(4):4118.
107. Kelsey S, DeFilippi C, Isakova T. Fibroblast Growth Factor 23, High-Sensitivity Cardiac Troponin, and Left Ventricular Hypertrophy in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1):67-73.

ANNEXES



Définition de l'infarctus du myocarde
Critères diagnostiques de l'infarctus du myocarde aigu
Le terme infarctus aigu du myocarde (IDM) doit être utilisé lorsqu'il existe des preuves de nécrose myocardique dans un contexte clinique d'une ischémie myocardique aiguë. Dans ces conditions l'un quelconque des critères suivants répond au diagnostic d'IDM: • Détection d'une élévation et/ou baisse d'un biomarqueur cardiaque (de préférence la troponine cardiaque TNc) avec au moins une valeur au-dessus du 99e percentile de la LSR, avec au moins l'un des éléments suivants : - Symptômes d'ischémie; - Nouvelles (ou présumées nouvelles) modifications significatives du segment ST ou de l'onde T ou un nouveau BBG; - Apparition d'ondes Q pathologiques à l'ECG; - A l'imagerie, preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale; - Identification d'un thrombus intra coronaire par angiographie ou autopsie. • Décès d'origine cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique avec modifications ischémiques à l'ECG (nouvelles ou présumées nouvelles) ou nouveau BBG, mais décès survenant avant le prélèvement sanguin, ou avant l'augmentation des biomarqueurs dans le sang. • L'IDM associé à une intervention coronaire percutanée est arbitrairement défini par une élévation des TNc (> 5 fois) chez les patients présentant des valeurs initiales normales ou une élévation des valeurs de la TNc $> 20\%$ si les valeurs initiales sont élevées et stables ou en diminution. En plus, il est requis la présence (i) de symptômes évocateurs d'une ischémie myocardique ou (ii) de nouvelles modifications ischémiques à l'ECG ou (iii) des observations angiographiques compatibles avec une complication procédurale ou (iv) la preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale myocardique à l'imagerie.

Classification universelle de l'infarctus du myocarde

Type 1 : IDM spontané

L'IDM spontané est dû à une rupture, ulcération, fissuration, érosion ou dissection d'une plaque d'athérome entraînant la formation d'un thrombus intraluminal dans une ou plusieurs coronaires avec diminution du flux sanguin myocardique ou embolie plaquettaire aboutissant ainsi à une nécrose des myocytes. Une maladie coronarienne sous-jacente (obstructive ou non) est habituellement présente. L'absence de toute maladie coronarienne sous-jacente est aussi possible.

Type 2 : IDM secondaire

Dans ce cas, la nécrose myocardique est due à un déséquilibre en oxygène entre les apports et les demandes résultant d'une condition autre qu'une maladie coronaire sous-jacente (ex : dysfonction endothéliale, spasme, embolie coronaire, anémie, tachycardie, bradycardie, arythmie, insuffisance respiratoire, hypotension, et hypertension avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche).

Type 3 : IDM suivi de décès lorsque les valeurs des biomarqueurs ne sont pas disponibles

Décès d'origine cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique avec modifications ischémiques à l'ECG (nouvelles ou présumées nouvelles) ou nouveau BBG, mais décès survenant avant le prélèvement sanguin, ou avant l'augmentation des biomarqueurs dans le sang.

Classification universelle de l'infarctus du myocarde (suite)

Type 4a : IDM associé à une angioplastie

L'IDM associé à une intervention coronaire percutanée est arbitrairement défini par une élévation des TNc (> 5 fois) chez les patients présentant des valeurs initiales normales ou une élévation des valeurs de la TNc $> 20\%$ si les valeurs initiales sont élevées et stables ou en diminution. En plus, il est requis la présence (i) de symptômes évocateurs d'une ischémie myocardique ou (ii) de nouvelles modifications ischémiques à l'ECG ou (iii) des observations angiographiques compatibles avec une complication procédurale ou (iv) la preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale myocardique à l'imagerie.

Type 4b : IDM associé avec une thrombose de stent

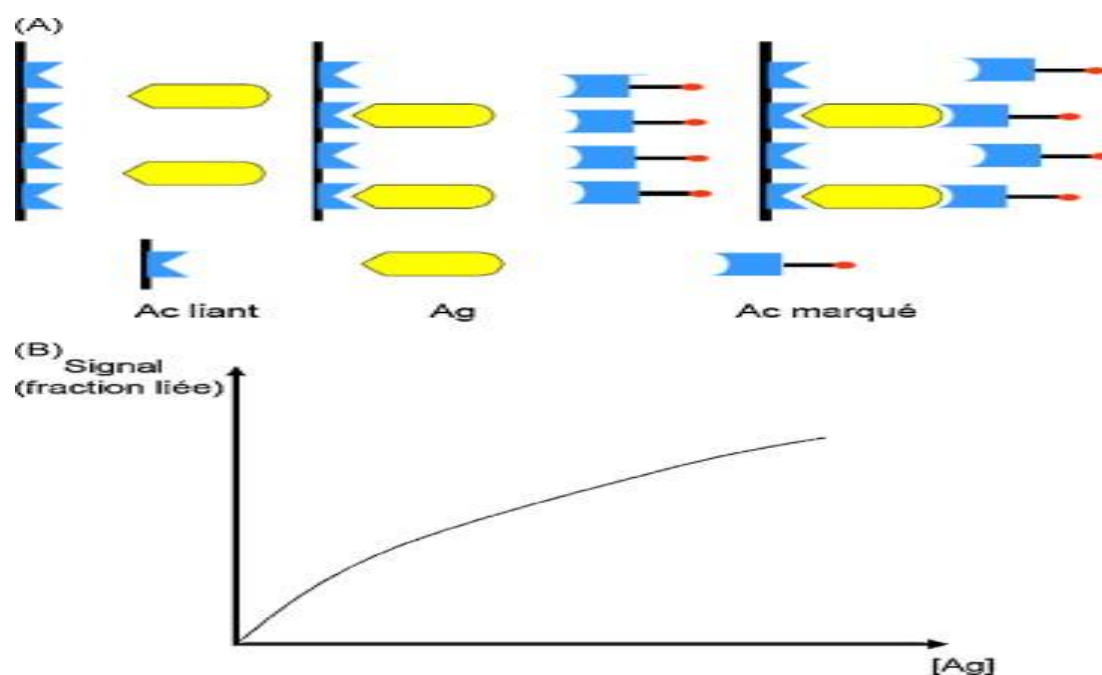
L'IDM associé à une thrombose de stent est défini par la documentation angiographique ou autopsique de la thrombose, dans un contexte d'ischémie myocardique associé à une élévation et/ou diminution des biomarqueurs cardiaques, avec au moins une valeur au-dessus du 99ème percentile.

Type 5 : IDM associé à un pontage coronaire

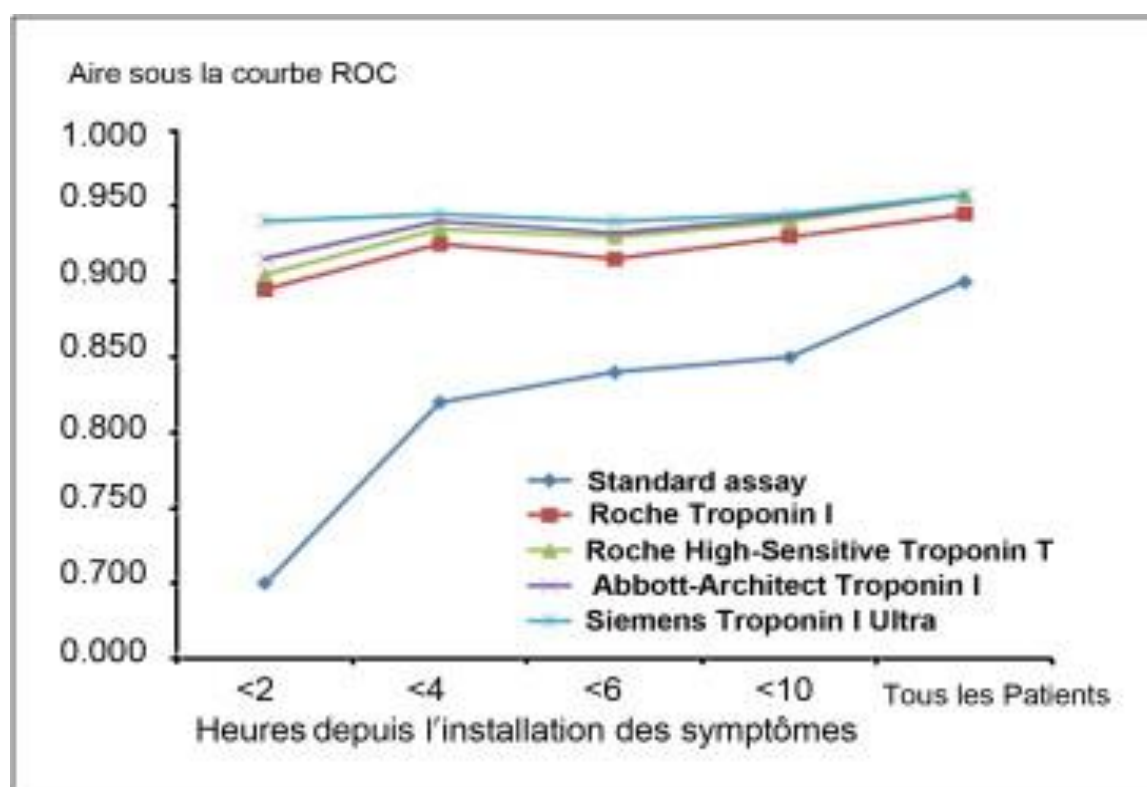
L'infarctus du myocarde associé au pontage aorto-coronarien est arbitrairement défini par une élévation de la TNc (>10 fois) chez les patients présentant des valeurs initiales normales. En plus, il est requis la présence (i) de nouvelles ondes Q pathologiques ou un nouveau BBG, ou (ii) d'une nouvelle occlusion d'une coronaire native ou d'un greffon documentée angiographiquement ou (iii) d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale à l'imagerie.

Annexe III : Dosage non compétitif immunométrique (technique sandwich). A : principe.

B: représentation schématique d'une courbe d'étalonnage [99].



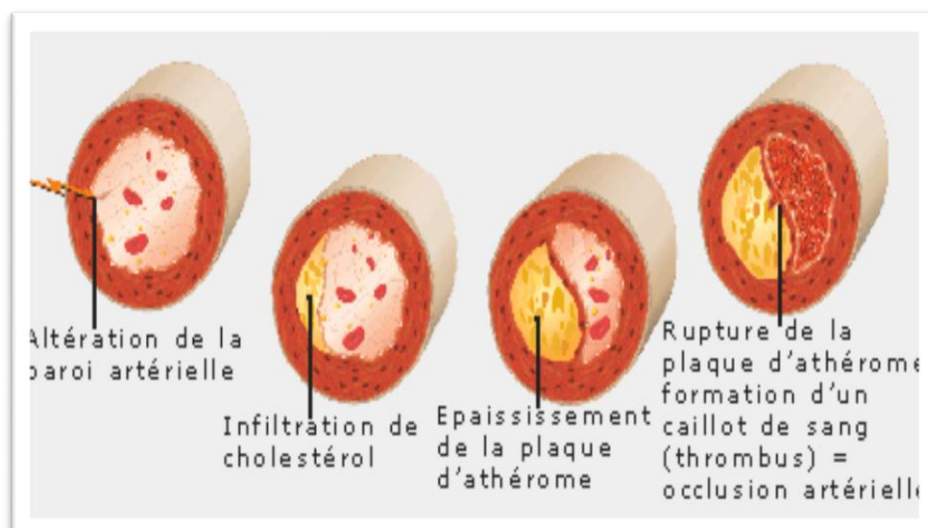
Annexe IV : courbe de ROC pour le dosage des troponines hypersensibles [25].



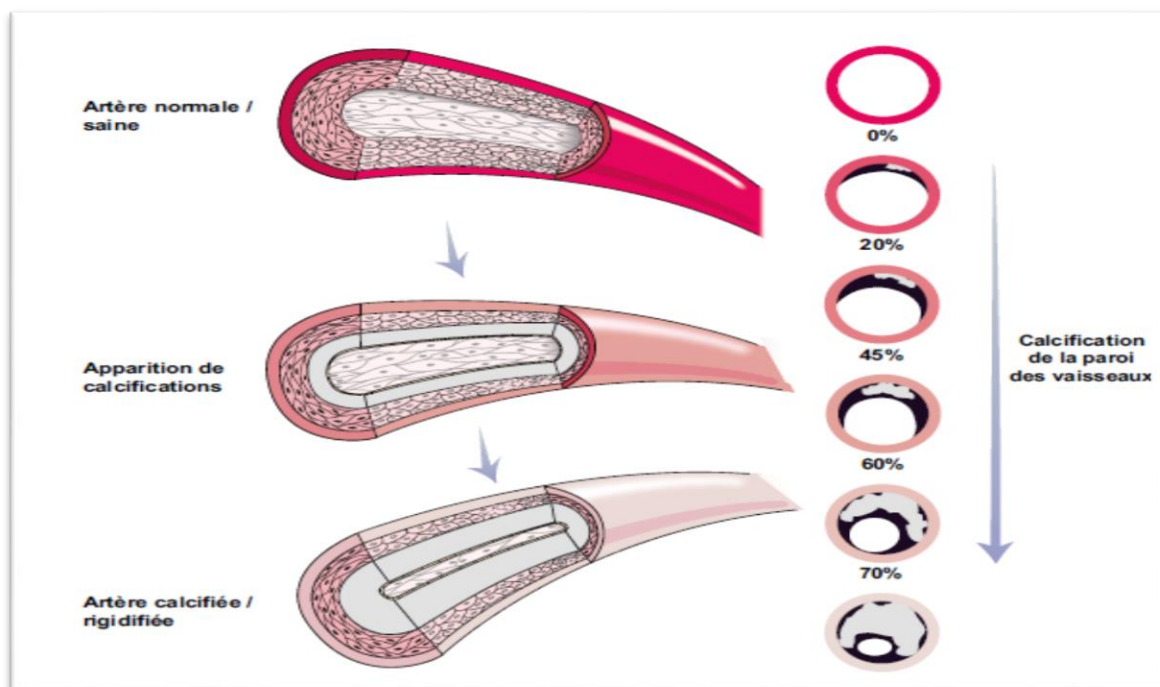
Annexe V : Formule de calcul du DFG [100].

Débit de filtration glomérulaire (en mL/min/1,73m ²)	Formule	Paramètres
Clairance de la créatinine selon Cockcroft et –Gault	$DFG = \frac{(140 - \text{âge ans}) \times \text{poids(Kg)} \times K}{\text{Créatinémie } (\mu\text{mol/L})}$	K = 1,24 chez l'homme et 1,04 chez la femme
Clairance de la créatinine selon MDRD	$CLR = DFG = 175 \times (\text{créatininémie}^a \text{ en mg/dl})^{1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times K$	K = 1 chez l'homme et 0,762 chez la femme
Clairance de la créatinine selon MDRD simplifiée	$CLR \text{ hommes} = 186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/L}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge (ans)}$	Cr = créatininémie (mg/dL) Multiplier par 1,18 pour les sujets d'origine africaine Multiplier par 1,21 pour les sujets d'origine asiatique. Multiplier par 0.742 pour les femmes

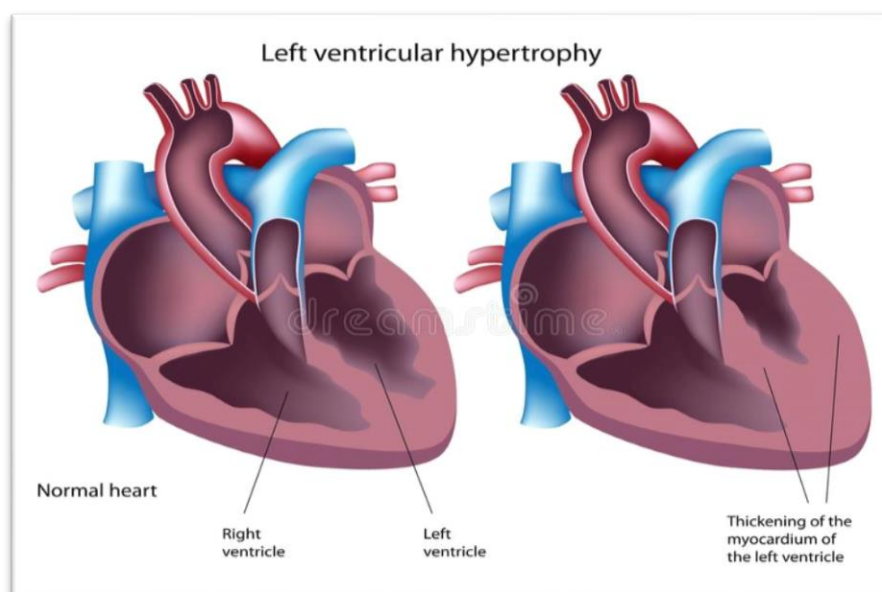
Annexe VI : Composition cellulaire de la plaque d'athérome [101].



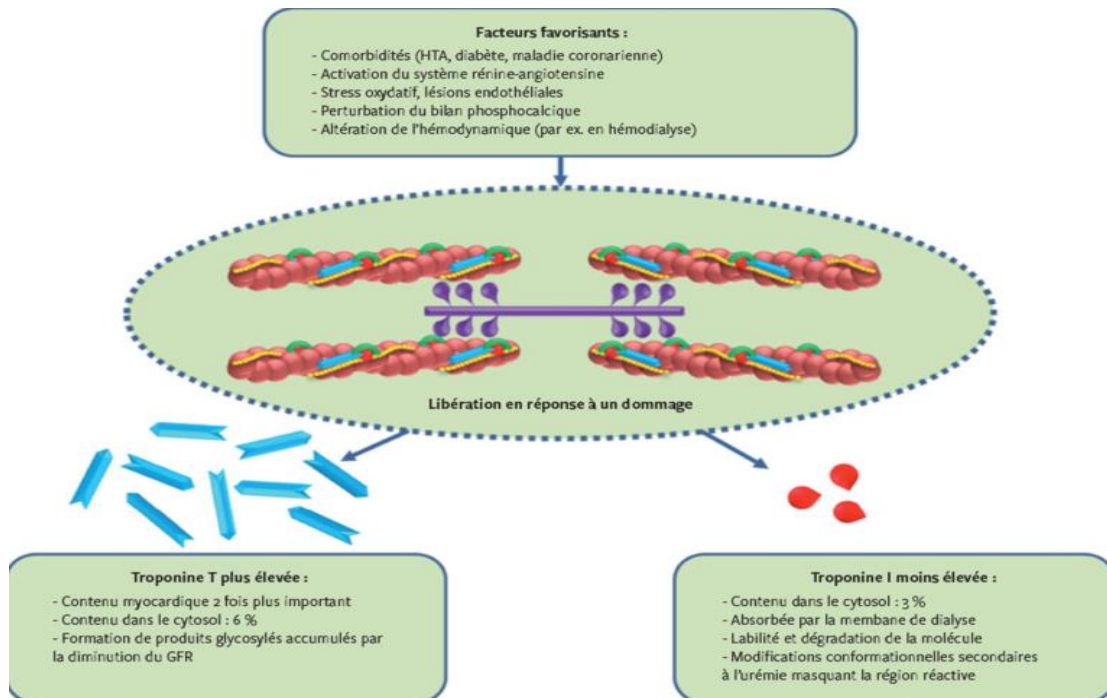
Annexe VII : Atteinte des vaisseaux sanguins dans la Maladie Rénale Chronique (représentation simplifiée) [57].



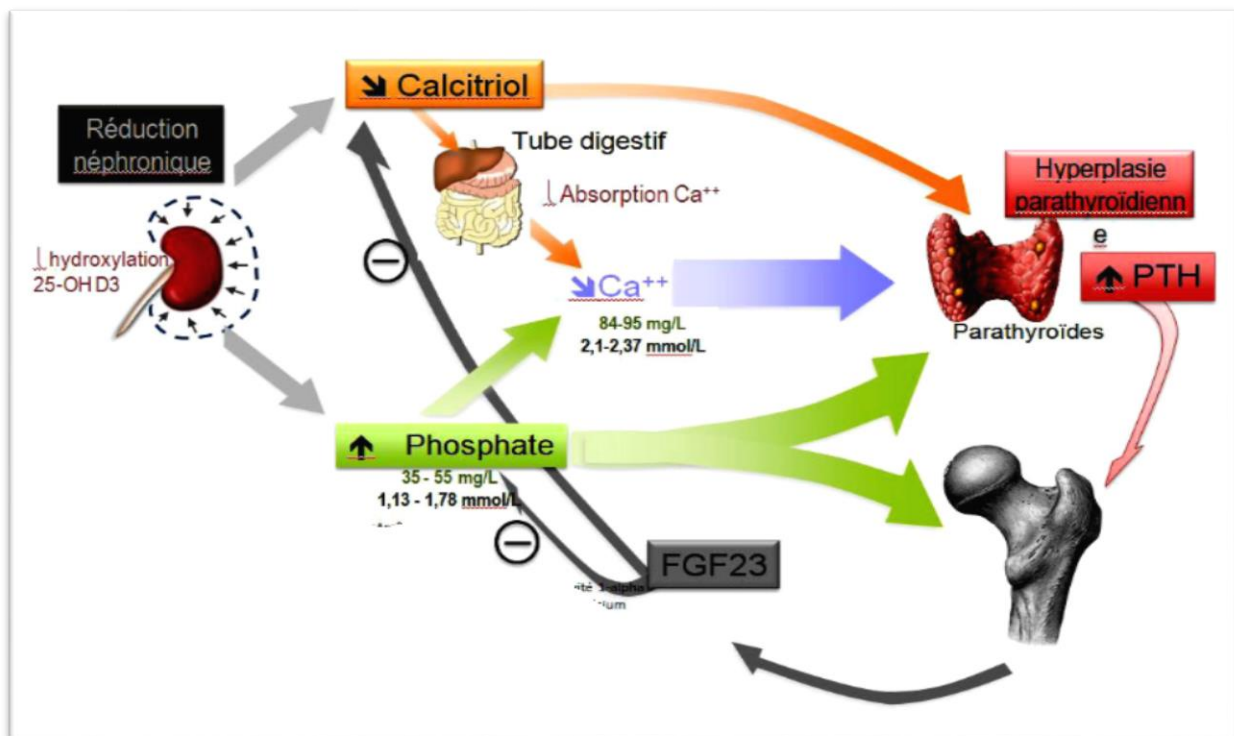
Annexe VIII : Hypertrophie du ventricule gauche [102].



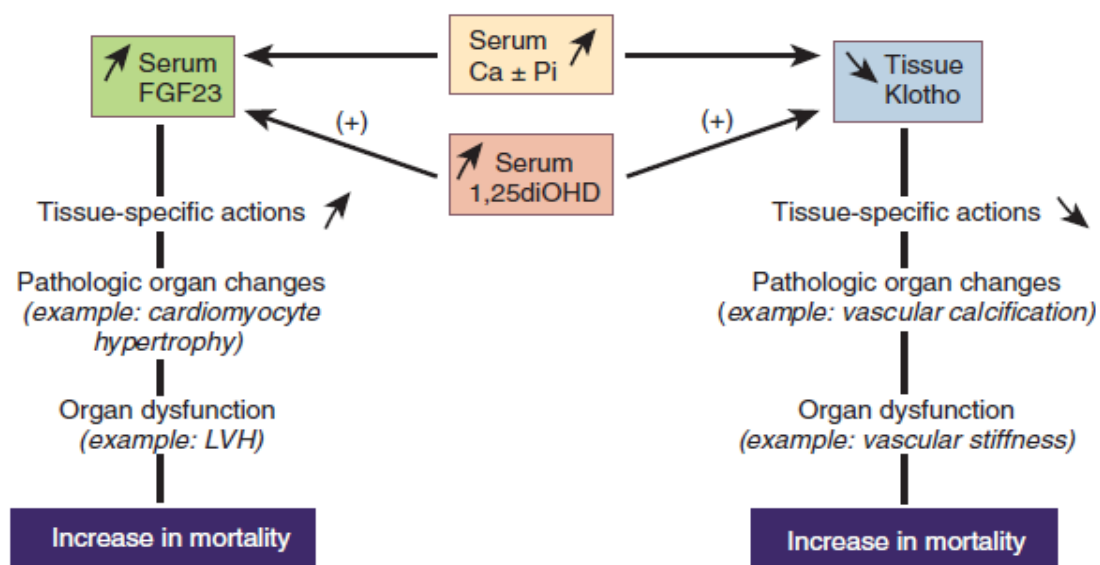
Annexe IX : Mécanisme d'élévation des troponines dans l'insuffisance rénale chronique[103].



Annexe X : physiopathologie des troubles phosphocalciques dans l'IRC [104].



Annexe XI : Schéma hypothétique du rôle de Klotho et FGF23 dans les complications liées à l'hyperphosphatémie au cours de l'IRC [105].



Annexe XII : Fiche de suivie

Fiche de suivi

- **Volet identification**

Nom :

Sexe : F H

Age :

Poids :

- **Volet clinique**

- Diagnostic de l'ischémie révélé par : ECG clinique coronographie.
- Complications cardiovasculaires :
- Facteurs de risque cardiovasculaire :

- **Volet biologique**

- Troponine Ic hs :
- Calcémie :
- Phosphorémie :
- PTH :
- Vitamine D :
- Albumine :
- Acide urique :

Annexe XIII : formule de correction de la calcémie [106].

$$[Ca]_{\text{corrigée}} = Ca_{\text{mesurée}} + (0.8 (4 - [albumine]))$$

Annexe XIV : fiche technique du dosage de la TnIc hs sur ARCHITECT ci 4100.

ARCHITECT
SYSTEM



fr

STAT Troponin-I

REF 2K41

49-3388/R8

B2K4B2

Faire attention aux modifications
Révision de mars 2010

STAT Troponin-I (STAT Troponine-I)

Service Clients : Retrouvez le contact de votre Service Clients Abbott sur
www.abbottdiagnostics.com

Suivre scrupuleusement les instructions de cette notice. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie si ces instructions ne sont pas strictement respectées.

Légende des symboles utilisés

REF	Référence	SN	Numéro de série
IVD	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>	REACTION VESSELS	Cupules réactionnelles
LOT	Numéro de lot	SAMPLE CUPS	Godets-échantillons
	Date d'expiration	SEPTUM	Septum
	Conserver entre 2 et 8 °C	REPLACEMENT CAPS	Bouchons de remplacement
	Consulter les instructions d'utilisation	REAGENT LOT	Lot de réactifs
EC REP	Mandataire	ASSAY CD-ROM	CD-ROM de dosages
	Fabricant	CONTROL NO.	Numéro de contrôle

L'explication complète des symboles utilisés pour la dénomination des composants se trouve
au paragraphe **REACTIFS**.

DENOMINATION

ARCHITECT STAT Troponin-I

DOMAINE D'APPLICATION

ARCHITECT STAT Troponin-I est un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) pour la détermination quantitative de la troponine-I cardiaque dans le sérum et le plasma humains sur l'ARCHITECT i System avec fonction de traitement d'échantillons *URGENTS*. Les valeurs de troponine-I sont utilisées comme aide dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde (IDM) et dans l'évaluation des risques des patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu (SCA) (incluant l'angor instable et le SCA non ST) concernant le risque de mortalité, d'infarctus du myocarde et la probabilité accrue d'un évènement ischémique.

RESUME ET EXPLICATION DU TEST

La troponine-I (TnI) est la sous-unité de régulation du complexe troponine associé aux fins filaments d'actine des cellules musculaires.¹ En association avec la troponine-C et la troponine-T, la TnI joue un rôle fondamental dans la régulation de la contraction musculaire. Trois isoformes distinctes de la TnI spécifiques des tissus ont été identifiées au niveau des muscles du squelette et du muscle cardiaque. L'isoforme cardiaque présente seulement 60 % de similarité avec celle des muscles du squelette et elle contient des acides aminés supplémentaires au niveau de l'extrémité N-terminale. Le poids moléculaire de la troponine-I cardiaque (TnIc) est d'environ 24 000 daltons.^{2,3}

Des études cliniques ont permis de suivre la libération de la TnIc dans le sang dans les heures qui suivent un infarctus du myocarde (IDM) ou une ischémie. Des taux de TnIc élevés (supérieurs aux valeurs trouvées pour les échantillons de patients sans IDM) sont décelables dans le sérum dans les 4 à 6 heures après le début des douleurs thoraciques, atteignant un pic de concentration après 8 à 28 heures environ, puis restent élevés pendant 3 à 10 jours après l'IDM.^{2,4,5} La troponine cardiaque constitue un biomarqueur de choix pour la détection d'une lésion myocardique grâce à une sensibilité accrue et une spécificité tissulaire supérieure par rapport aux autres biomarqueurs disponibles d'une nécrose, dont la CK-MB, la myoglobine et la lactate déshydrogénase, entre autres.⁶ La spécificité élevée de la TnIc permet l'identification d'une lésion cardiaque en cas de lésion de muscles du squelette suite à une intervention chirurgicale, un traumatisme, un exercice trop intense ou une maladie musculaire.⁷⁻⁹ La spécificité tissulaire élevée de la troponine cardiaque ne doit cependant pas être confondue avec la spécificité du mécanisme de la lésion (par ex. IDM vs. myocardite). En cas d'obtention d'une valeur élevée de troponine cardiaque (excédant par ex. le 99^{ème} percentile d'une population de référence) en l'absence de preuves de l'existence d'une ischémie myocardique, une recherche minutieuse d'autres causes possibles responsables des lésions cardiaques doit être menée.⁶

Selon les critères établis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un IDM est défini par la présence de 2 des 3 facteurs suivants : modifications de l'électrocardiogramme (ECG), modifications des enzymes cardiaques sériques et douleur thoracique prolongée.¹⁰ Plus récemment, la Société européenne de Cardiologie (European Society of Cardiology (ESC)), la Fondation du Collège américain de Cardiologie (American College of Cardiology Foundation (ACCF)), l'Association américaine de Cardiologie (American Heart Association (AHA)) et la Fédération mondiale de Cardiologie (World Heart Federation (WHF)) ont, d'un commun accord, précisé les anciens critères par une définition universelle de l'infarctus du myocarde qui recommande également l'utilisation de la TnIc comme biomarqueur de choix pour le diagnostic d'une lésion myocardique. La définition universelle de l'IDM de ce comité est une augmentation typique puis une diminution progressive des biomarqueurs cardiaques (de préférence la troponine) avec au moins une valeur supérieure au 99^{ème} percentile de la limite supérieure de référence et la preuve de l'existence d'une ischémie myocardique accompagnée d'au moins un des critères suivants : symptômes ischémiques, ondes Q pathologiques sur l'ECG, signes ischémiques à l'ECG ou preuve en image d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie au niveau du mouvement d'une partie de la paroi cardiaque.¹¹ Les critères recommandés se basent sur le principe que toute quantité de nécrose myocardique décelable fiable, si elle est causée par une ischémie myocardique, témoigne de l'existence d'un IDM.⁶ Une concentration élevée en troponine ne suffit pas à elle seule à établir le diagnostic d'un infarctus du myocarde. Pour détecter l'augmentation et la diminution temporaires de la troponine caractéristiques de l'IDM, il est recommandé d'effectuer plusieurs prélèvements successifs.^{12,13} En outre, d'autres marqueurs tels que la CK-MB peuvent aider à établir le diagnostic de l'IDM en association avec les résultats obtenus pour la troponine-I.

Plusieurs études majeures ont montré que la TnIc constituait également un indicateur prédictif utile de risque cardiaque chez les patients présentant un angor instable.¹⁴ Des études antérieures avaient montré qu'au cours d'un suivi de 30 jours, les patients atteints de syndromes coronariens aigus (incluant l'angor instable) présentaient un risque plus élevé de développement d'un IDM si la TnIc était élevée.^{15,16} Les résultats de l'étude PRISM ont montré que des concentrations élevées en TnIc pouvaient aider à identifier les patients atteints d'angor instable présentant un risque cardiaque supplémentaire (en particulier pendant les 72 premières heures suivant l'apparition des symptômes) et qui pourraient bénéficier d'un traitement par un antagoniste du récepteur de la glycoprotéine IIb / IIIa.^{15,17} La TnIc peut donc jouer un rôle important en identifiant, parmi les patients présentant un syndrome coronarien aigu, ceux à haut risque d'événements cardiaques. L'ACCF, l'AHA et l'Académie nationale de Biochimie clinique (National Academy of Clinical Biochemistry (NACB)) recommandent également l'utilisation des résultats de troponine pour la prise de décisions thérapeutiques en cas d'angor instable et de syndromes coronariens aigus sans élévation du segment ST.^{5,18}

PRINCIPES BIOLOGIQUES DE LA METHODE

ARCHITECT STAT Troponin-I est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la présence de TnIc dans le sérum et le plasma humains, à l'aide de la technologie CMIA avec des protocoles de dosage flexibles, appelée Chemiflex.

Dans un premier temps, l'échantillon, le diluant de dosage et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-troponine-I sont mis en présence. La troponine-I présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-troponine-I. Après incubation et lavage, le conjugué d'anticorps anti-troponine-I marqué à l'acridinium est ajouté dans un deuxième temps. Après une autre incubation et un autre lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il existe une relation directe entre la quantité de troponine-I présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT i[®] System. La concentration de troponine-I est lue par rapport à une courbe standard établie à l'aide de calibrateurs de concentrations connues en troponine-I.

Pour de plus amples informations concernant l'analyseur et la technologie de dosage, se référer au Chapitre 3 du Manuel Technique ARCHITECT.

* *i* = dosage immunologique

REACTIFS

Kit de réactifs, 100 tests/500 tests

REMARQUE : Certains conditionnements ne sont pas disponibles dans tous les pays ou utilisables sur tous les analyseurs ARCHITECT i Systems. Contacter le distributeur local.

ARCHITECT STAT Troponin-I Reagent Kit (2K41)

- **MICROPARTICLES** 1 ou 4 flacons (6,6 ml/27,0 ml) de microparticules recouvertes d'anticorps anti-troponine-I (souris, monoclonaux) dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines (bovines et caprines). Conservateurs : agents antimicrobiens.
- **CONJUGATE** 1 ou 4 flacons (5,9 ml/26,3 ml) de conjugué d'anticorps anti-troponine-I (souris, monoclonaux) marqué à l'acridinium dans du tampon MES contenant un stabilisant de protéines (bovines). Conservateur : ProClin 300.
- **ASSAY DILUENT** 1 ou 4 flacons (10,0 ml/50,9 ml) de diluant de dosage Troponin-I contenant des stabilisants de protéines (bovines et caprines) dans du tampon phosphate. Conservateur : ProClin 300.

Autres réactifs

ARCHITECT i Pre-Trigger Solution

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Solution de préactivation contenant 1,32 % (m/v) d'eau oxygénée.

ARCHITECT i Trigger Solution

- **TRIGGER SOLUTION** Solution d'activation contenant de l'hydroxyde de sodium 0,35 N.

ARCHITECT i Wash Buffer

- **WASH BUFFER** Tampon de lavage contenant une solution saline tamponnée au phosphate. Conservateurs : agents antimicrobiens.

PRECAUTIONS ET RESTRICTIONS D'EMPLOI

- **IVD**
- **Pour diagnostic *in vitro*.**

Suivre scrupuleusement les instructions de cette notice. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie si ces instructions ne sont pas strictement respectées.

Mesures de sécurité

- **ATTENTION** : Ce produit nécessite la manipulation d'échantillons humains. Il est recommandé de considérer tous les produits d'origine humaine comme potentiellement infectieux et de les manipuler selon les règles "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens"¹⁹. Les produits contenant ou susceptibles de contenir des agents infectieux doivent être manipulés selon les règles de biosécurité de niveau 2²⁰ ou autres règles de biosécurité en vigueur^{21,22}.
- L'ARCHITECT *STAT* Troponin-I Assay Diluent et le conjugué contiennent des méthylisothiazolones qui sont un composant du ProClin et classifiés selon les directives de la Communauté européenne (CE) comme : irritants (Xi). Les risques particuliers (R) et les conseils de prudence (S) attribués à ces substances sont les suivants :



- R43 Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.
- S24 Eviter le contact avec la peau.
- S35 Ne se débarrasser de ce produit et de son récipient qu'en prenant toutes précautions d'usage.
- S37 Porter des gants appropriés.
- S46 En cas d'ingestion, consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette.

- Pour les produits non classifiés comme dangereux par la Directive européenne 1999/45/EC (amendée), des fiches de données de sécurité sont disponibles pour les professionnels sur simple demande.
- Pour de plus amples informations sur les mesures de sécurité lors du fonctionnement de l'analyseur, se référer au Chapitre 8 du Manuel Technique ARCHITECT.

Précautions d'emploi

- Ne pas utiliser les kits de réactifs au-delà de leur date d'expiration.
- **Ne pas mélanger les réactifs provenant d'un même kit ou de kits de réactifs différents.**
- Avant de charger l'ARCHITECT *STAT* Troponin-I Reagent Kit sur l'analyseur pour la première fois, le flacon de microparticules doit être homogénéisé afin de remettre en suspension les microparticules qui se sont déposées pendant le transport. Pour de plus amples informations sur l'homogénéisation des microparticules, se référer au paragraphe **Procédure du dosage** de la partie **PROCEDURE** de cette notice.
- Des septums **DOIVENT** être utilisés afin d'empêcher l'évaporation et la contamination des réactifs et d'assurer leur intégrité. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie si les septums ne sont pas utilisés conformément aux instructions de cette notice.
- Afin d'éviter toute contamination, porter des gants propres lors de la mise en place d'un septum sur un flacon de réactif débouché.
- Une fois qu'un septum a été placé sur un flacon de réactif ouvert, **ne pas retourner le flacon** afin d'éviter toute fuite de réactif et de ne pas fausser les résultats du dosage.
- Avec le temps, il se peut que des liquides résiduels sèchent à la surface du septum. Il s'agit de sels secs qui n'ont aucune incidence sur la performance du dosage.
- Pour de plus amples informations sur les précautions d'emploi lors du fonctionnement de l'analyseur, se référer au Chapitre 7 du Manuel Technique ARCHITECT.

Conditions de conservation



- **2°C** L'ARCHITECT *STAT* Troponin-I Reagent Kit doit être conservé entre 2 et 8 °C en position verticale et peut être utilisé immédiatement après sa sortie du réfrigérateur (2 à 8 °C).
- Les réactifs sont stables jusqu'à leur date d'expiration s'ils sont conservés et manipulés selon les indications du fabricant.
- L'ARCHITECT *STAT* Troponin-I Reagent Kit peut être conservé à bord de l'ARCHITECT *i* System pendant 30 jours au maximum. Au-delà de ce délai, le kit de réactifs doit être jeté. Pour de plus amples informations sur le suivi du temps de conservation des réactifs à bord de l'appareil, se référer au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.

- Les réactifs peuvent être conservés à l'intérieur ou à l'extérieur de l'ARCHITECT *i* System. Si les réactifs sont retirés de l'analyseur, les conserver entre 2 et 8 °C (munis de septums et de bouchons de remplacement) en position verticale. Pour les réactifs conservés à l'extérieur de l'analyseur, il est recommandé de les laisser dans leurs portoirs et emballages d'origine afin de les maintenir dans une position verticale. **Si le flacon de microparticules (muni d'un septum) ne reste pas dans une position verticale pendant sa conservation au réfrigérateur à l'extérieur de l'analyseur, le kit de réactifs doit être jeté.** Pour de plus amples informations sur le déchargement des réactifs, se référer au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.

Indications d'altération des réactifs

Un contrôle dont la valeur se situe en dehors des limites spécifiées peut indiquer une altération des réactifs ou des erreurs de technique. Les résultats des échantillons analysés dans la même série peuvent ne pas être valables et nécessiter une réanalyse. Une recalibration du dosage peut être nécessaire. Pour de plus amples informations sur le dépannage, se référer au Chapitre 10 du Manuel Technique ARCHITECT.

FONCTIONNEMENT DE L'APPAREIL

- Avant d'effectuer le dosage, le fichier du dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I doit être installé sur l'ARCHITECT *i* System avec fonction de traitement d'échantillons **URGENTS** à partir de l'ARCHITECT *i* Assay CD-ROM Addition B. Pour de plus amples informations sur l'installation d'un fichier de dosage ainsi que sur la visualisation et la modification des paramètres de dosage, se référer au Chapitre 2 du Manuel Technique ARCHITECT.
- Pour de plus amples informations sur l'impression des paramètres de dosage, se référer au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.
- Pour une explication détaillée du fonctionnement de l'analyseur, se référer au Manuel Technique ARCHITECT.
- L'unité de résultat par défaut du dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I est le ng/ml. Pour toute information sur les unités de résultats alternatives, consulter la section **RESULTATS** de cette notice.

PRELEVEMENT ET PREPARATION DES ECHANTILLONS POUR L'ANALYSE

Types d'échantillons à utiliser

- Des échantillons de plasma hépariné, de plasma prélevé sur EDTA et sériques peuvent être utilisés avec le dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I.
- Pour les échantillons sériques, s'assurer que le caillot s'est complètement formé avant de centrifuger. Certains échantillons, en particulier ceux provenant de patients sous traitement anticoagulant ou thrombolytique, peuvent présenter des temps de coagulation élevés. Si l'échantillon est centrifugé avant la formation complète du caillot, la présence de fibrine peut entraîner des résultats erronés.

• **Abbott Laboratories recommande d'utiliser des échantillons de plasma pour le dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I.**

- Des études ont été menées afin de comparer des échantillons de plasma prélevé sur EDTA et sériques par rapport à des échantillons de plasma hépariné. Les résultats de ces études sont résumés ci-dessous.*
Corrélation des échantillons de plasma prélevé sur EDTA par rapport aux échantillons de plasma hépariné :
 $y = 0,941x - 0,005$, $r = 0,9996$
Corrélation des échantillons de sérum par rapport aux échantillons de plasma hépariné :
 $y = 1,144x - 0,018$, $r = 0,9948$
- Lors de l'évaluation d'une série d'échantillons, il est recommandé d'utiliser le même type d'échantillons pendant toute l'évaluation.
- L'ARCHITECT *i* System n'est pas configuré pour détecter le type d'échantillon utilisé pour le dosage. Il revient par conséquent à l'utilisateur de vérifier les types d'échantillons utilisés dans le dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I.

* Données indicatives ; les résultats obtenus peuvent varier d'un laboratoire à l'autre.

Etats des échantillons

- Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur.
- Ne pas utiliser d'échantillons présentant une contamination microbienne évidente.

- La performance de ce test n'a pas été établie pour les échantillons prélevés sur des cadavres, ni pour les fluides corporels autres que le plasma hépariné humain, le plasma prélevé sur EDTA ou le sérum.
- S'assurer que les échantillons ne contiennent pas de fibrine ni de globules rouges ou autres particules en suspension.
- Manipuler les échantillons de patients avec précaution afin d'éviter toute contamination croisée. Il est recommandé d'utiliser des pipettes ou des embouts de pipettes à usage unique.
- Vérifier l'absence de bulles dans tous les échantillons. Éliminer les bulles éventuelles avant de commencer l'analyse.

Préparation pour l'analyse

- Pour le prélèvement et la préparation des échantillons pour l'analyse, suivre les instructions du fabricant des tubes de prélèvement d'échantillons et celles indiquées dans cette notice. Chaque laboratoire doit suivre les instructions de manipulation des tubes de prélèvement de plasma et de sérum fournies par le fabricant et s'assurer qu'ils sont compatibles avec le dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I.
- Une centrifugation inappropriée des échantillons peut provoquer des résultats erronés.
- Les échantillons congelés doivent être décongelés et soigneusement homogénéisés par passage au Vortex à une vitesse FAIBLE ou par inversion des flacons, puis centrifugés entre 2 500 et 3 000 x g pendant 10 minutes avant l'emploi, de façon à séparer les particules en suspension et à obtenir des résultats cohérents. **Les échantillons peuvent être décongelés seulement une fois.**
- Si une couche lipidique se forme à la surface de l'échantillon, éviter de prélever l'échantillon au niveau de cette couche.

Conservation

- Analyser tous les échantillons (échantillons de patients, contrôles et calibrateurs) dans les 3 heures suivant leur chargement à bord de l'ARCHITECT *i* System. Pour de plus amples informations sur les conditions de conservation des échantillons à bord de l'analyseur, se référer au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.

Plasma hépariné et sérum

- Si le dosage est effectué plus de 8 heures après le prélèvement, séparer le sérum ou le plasma des globules, du caillot ou du gel. Les échantillons séparés des globules, du caillot ou du gel peuvent être conservés jusqu'à 72 heures entre 2 et 8 °C ou bien congelés (à une température inférieure ou égale à -10 °C) avant d'être analysés.
- Les échantillons peuvent être conservés congelés à une température inférieure ou égale à -10 °C pendant 30 jours au maximum.

Plasma prélevé sur EDTA

- Si le dosage est effectué plus de 6 heures après le prélèvement, séparer le plasma **des globules** ou du gel. Les échantillons séparés **des globules** ou du gel peuvent être conservés jusqu'à 72 heures entre 2 et 8 °C ou bien congelés (à une température inférieure ou égale à -10 °C) avant d'être analysés.
- Les échantillons peuvent être conservés congelés à une température inférieure ou égale à -10 °C pendant 30 jours au maximum.

Transport

- Lorsque des échantillons sont expédiés, ils doivent être conditionnés et étiquetés conformément à la législation régissant le transport des échantillons cliniques et des substances infectieuses. Avant d'expédier les échantillons, séparer le sérum ou le plasma des globules, du caillot ou du gel. Les échantillons doivent être expédiés congelés sur de la carboglace.

PROCEDURE

Matériel fourni

- 2K41 ARCHITECT *STAT* Troponin-I Reagent Kit

Matériel nécessaire mais non fourni

- ARCHITECT *i* System avec fonction de traitement d'échantillons *URGENTS*
- 3K51 ARCHITECT *i* [ASSAY CD-ROM] - US - Addition B
- 3K53 ARCHITECT *i* [ASSAY CD-ROM] - WW (excluding US) - Addition B
- 2K41-01 ARCHITECT *STAT* Troponin-I Calibrators
- 2K41-10 ARCHITECT *STAT* Troponin-I Controls
- ARCHITECT *i* [PRE-TRIGGER SOLUTION]
- ARCHITECT *i* [TRIGGER SOLUTION]
- ARCHITECT *i* [WASH BUFFER]
- ARCHITECT *i* [REACTION VESSELS]
- ARCHITECT *i* [SAMPLE CUPS]

- ARCHITECT *i* [SEPTUM]
- ARCHITECT *i* [REPLACEMENT CAPS]
- Pour de plus amples informations sur le matériel requis pour les procédures de maintenance, se référer au Chapitre 9 du Manuel Technique ARCHITECT.
- Pipettes ou embouts de pipette (facultatif) pour la distribution des volumes spécifiés dans l'écran Demande de patient ou Demande de contrôle.

Procédure du dosage

- Avant de charger l'ARCHITECT *STAT* Troponin-I Reagent Kit sur l'analyseur pour la première fois, le flacon de microparticules doit être homogénéisé afin de remettre en suspension les microparticules qui se sont déposées pendant le transport :
 - Retourner le flacon de microparticules 30 fois.**
 - Examiner le flacon pour s'assurer que les microparticules sont remises en suspension. S'il reste encore des microparticules collées au flacon, continuer à retourner ce dernier jusqu'à ce qu'elles soient complètement remises en suspension.
 - Si les microparticules ne sont pas remises en suspension, NE PAS LES UTILISER. Contacter le Service Clients Abbott.**
 - Une fois que les microparticules ont été remises en suspension, placer un septum sur le flacon. Pour toute information sur la mise en place des septums sur les flacons, se référer au paragraphe **Précautions d'emploi** de cette notice.
- Si nécessaire, programmer une calibration.
 - Pour de plus amples informations sur les demandes de calibration, se référer au Chapitre 6 du Manuel Technique ARCHITECT.
- Programmer les analyses.
 - Pour de plus amples informations sur la programmation des demandes d'analyse d'échantillons de patients et de contrôles, se référer au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.
- Charger l'ARCHITECT *STAT* Troponin-I Reagent Kit sur l'ARCHITECT *i* System avec fonction de traitement d'échantillons *URGENTS*.
 - Vérifier que tous les réactifs nécessaires à la réalisation du dosage sont présents. S'assurer que chaque flacon de réactif est recouvert d'un septum.
- Le volume minimum d'échantillon requis est calculé par l'appareil et imprimé sur le rapport Liste des demandes. Ne pas prélever plus de 10 répliques à partir du même godet-échantillon. Afin de minimiser les pertes par évaporation, vérifier que le volume d'échantillon adéquat est présent dans le godet-échantillon avant d'effectuer le dosage.
 - Echantillon prioritaire : 165 µl pour le premier dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I plus 115 µl pour chaque dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I supplémentaire effectué sur le même godet-échantillon.
 - Echantillon de routine analysé dans les 3 heures qui suivent le chargement à bord de l'analyseur : 165 µl pour le premier dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I plus 115 µl pour chaque dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I supplémentaire effectué sur le même godet-échantillon.
 - En cas d'utilisation de tubes primaires ou aliquots, utiliser la jauge échantillon afin de s'assurer que le volume d'échantillon de patient est suffisant.
- Préparer les calibrateurs et les contrôles.
 - Les ARCHITECT *STAT* Troponin-I Calibrators et Controls doivent être homogénéisés conformément aux instructions de leurs notices respectives.
 - Pour obtenir les volumes requis des ARCHITECT *STAT* Troponin-I Calibrators, tenir les flacons **à la verticale** et distribuer 9 gouttes de chacun des calibrateurs dans les godets-échantillons respectifs. Distribuer 165 µl de chaque contrôle dans les godets-échantillons respectifs.
- Charger les échantillons.
 - Pour de plus amples informations sur le chargement des échantillons, se référer au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.
- Appuyer sur la touche LANCER.
- Pour de plus amples informations sur les principes de fonctionnement, se référer au Chapitre 3 du Manuel Technique ARCHITECT.
- Pour obtenir une performance optimale, il est important de suivre les procédures de maintenance de routine décrites au Chapitre 9 du Manuel Technique ARCHITECT. Si le laboratoire requiert une maintenance plus fréquente, se conformer à ces exigences.

Procédures de dilution des échantillons

Les échantillons dont la concentration en troponine-I est supérieure à 50,00 ng/ml (50,00 µg/l) sont annotés ">50.00" et peuvent être dilués à l'aide du protocole de dilution automatique ou de la procédure de dilution manuelle.

Protocole de dilution automatique

- Selon ce protocole, l'analyseur effectue une dilution au 1/9 de l'échantillon, puis calcule automatiquement la concentration de l'échantillon avant dilution et enregistre les résultats.
- Les échantillons dont la concentration en troponine-I est supérieure à 440,00 ng/ml (440,00 µg/l) sont annotés ">440.00" quand ils sont analysés avec le protocole de dilution automatique. Ces échantillons peuvent être dilués avec la procédure de dilution manuelle.

Procédure de dilution manuelle

- Les dilutions manuelles doivent être effectuées de la manière suivante :
 - La dilution suggérée pour un test Troponin-I est de 1/20.
 - Avant de diluer les échantillons, distribuer plusieurs gouttes d'ARCHITECT *STAT* Troponin-I Calibrator A dans un tube propre à utiliser dans l'étape suivante.
 - Ajouter 10 µl d'échantillon de patient à 190 µl d'ARCHITECT *STAT* Troponin-I Calibrator A.
 - Saisir le facteur de dilution dans l'écran Demande de patient ou Demande de contrôle. Le système utilisera ce facteur de dilution afin de calculer automatiquement la concentration de l'échantillon avant la dilution. Cette concentration constituera le résultat enregistré. La concentration de l'échantillon dilué (avant l'application du facteur de dilution) doit être supérieure ou égale à 2,5 ng/ml (2,5 µg/l).
- Pour de plus amples informations sur les demandes de dilution, se référer au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.

Calibration

- Pour effectuer une calibration du dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I, analyser les calibrateurs A, B, C, D, E et F en double. Un échantillon de chacun des ARCHITECT *STAT* Troponin-I Controls doit être analysé afin de pouvoir évaluer la calibration du dosage. S'assurer que les valeurs des contrôles du dosage se situent dans les limites de concentration spécifiées dans la notice des contrôles. Les calibrateurs doivent être chargés en position prioritaire.
- Plage de calibration : 0,00 - 50,00 ng/ml (0,00 - 50,00 µg/l).
- Lorsque la calibration du dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I a été acceptée et mémorisée, tous les échantillons suivants peuvent être analysés sans nouvelle calibration, sauf si :
 - un kit de réactifs portant un nouveau numéro de lot est utilisé ;
 - les valeurs des contrôles se situent hors des limites spécifiées.
- Pour de plus amples informations sur la procédure de calibration d'un dosage, se référer au Chapitre 6 du Manuel Technique ARCHITECT.

PROCÉDURES DU CONTRÔLE DE QUALITÉ

Le contrôle de qualité recommandé pour le dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I consiste à analyser un échantillon de chacun des contrôles une fois toutes les 24 heures chaque jour d'utilisation. Si les procédures du contrôle de qualité du laboratoire exigent une utilisation plus fréquente des contrôles pour vérifier les résultats d'analyse, se conformer à ces exigences.

- Les valeurs des ARCHITECT *STAT* Troponin-I Controls doivent se trouver dans les limites spécifiées dans la notice des contrôles. Si les résultats d'un contrôle ne se situent pas dans ces limites, les résultats des échantillons analysés dans la même série ne sont pas valables et ces échantillons devront être réanalysés. Une recalibration peut être nécessaire.
- Pour de plus amples informations sur la procédure de calibration d'un dosage, se référer au Chapitre 6 du Manuel Technique ARCHITECT.

Vérification des performances du dosage

Pour de plus amples informations sur les protocoles de vérification des performances du dosage mentionnées dans la notice, se référer à l'Annexe B du Manuel Technique ARCHITECT. Le dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I appartient au groupe 1. Utiliser les ARCHITECT *STAT* Troponin-I Calibrators à la place des MasterCheck comme décrit dans l'Annexe B du Manuel Technique ARCHITECT.

RESULTATS

Calculs

Le dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I utilise une méthode de traitement des données par l'ajustement de la courbe logistique à 4 paramètres (4PLC, pondération en Y) pour générer une courbe de calibration.

Autres unités de résultat

- L'unité de résultat par défaut du dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I est le ng/ml. En cas de sélection de l'unité de résultat alternative, le µg/l, le facteur de conversion utilisé par le système est de 1,0. En cas de sélection de l'unité de résultat alternative, ng/l, le facteur de conversion utilisé par le système est de 1000,0.
- Formule de conversion : (Concentration en ng/ml) x (1,0) = µg/l
- Formule de conversion : (Concentration en ng/ml) x (1000,0) = ng/l

Annotations

- La rubrique "Annotations" peut contenir des informations sur certains résultats. Une description des annotations qui peuvent apparaître dans cette rubrique est fournie au Chapitre 5 du Manuel Technique ARCHITECT.

LIMITES DE LA METHODE

- Toute situation entraînant une lésion de cellules cardiaques est susceptible d'augmenter les concentrations en troponine-I cardiaque. Si l'on souhaite établir un diagnostic d'IDM, les résultats du dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I doivent être utilisés en association avec d'autres données telles que les résultats d'autres marqueurs cardiaques (comme la CK-MB et/ou la myoglobine), l'ECG, les observations cliniques et les symptômes, etc.
- Les échantillons prélevés sur des patients auxquels ont été administrées des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peuvent contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA).²³ De tels échantillons peuvent donner des résultats faussement élevés ou abaissés lorsqu'ils sont analysés avec des kits de dosage utilisant des anticorps monoclonaux de souris.²⁴ Des données cliniques ou diagnostiques supplémentaires peuvent être requises pour déterminer l'état du patient.
- Un seul résultat négatif pour la troponine-I ne suffit pas pour exclure qu'un patient a subi un infarctus du myocarde ou une lésion cardiaque. Des prélèvements de sang négatif sur une période déterminée sont nécessaires avant de pouvoir classer un patient comme non atteint d'un infarctus du myocarde.^{6,25}
- Des anticorps hétérophiles présents dans le sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines des réactifs, interférant avec les dosages immunologiques *in vitro*.²⁶ La présence d'anticorps hétérophiles dans un échantillon de patient peut entraîner l'obtention de valeurs anormales. Pour établir un diagnostic, de plus amples informations peuvent être nécessaires.
- Bien que le dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I ait été spécialement conçu de manière à minimiser les effets des anticorps HAMA et hétérophiles, les résultats qui ne concordent pas avec les autres observations cliniques peuvent nécessiter des informations complémentaires pour établir un diagnostic.
- Se référer au paragraphe **PRELEVEMENT ET PREPARATION DES ECHANTILLONS POUR L'ANALYSE** de cette notice pour de plus amples informations sur les limites des échantillons.
- Les études *in vitro* suggèrent que le taux mesuré de troponine-I cardiaque dans les échantillons de sérum et de plasma peut être diminué en présence de streptokinase ou d'un activateur du plasminogène de type tissulaire.
- Le dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I ne doit pas être utilisé sur l'ARCHITECT *i* 2000 System.

VALEURS ATTENDUES

Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs de référence, qui peuvent être spécifiques de la population en question, en raison de facteurs géographiques, alimentaires, environnementaux ou individuels.

Toute situation entraînant une lésion de cellules myocardiques est susceptible d'augmenter les concentrations en troponine-I cardiaque. D'après des études publiées, ces situations comprennent, entre autres, l'angor, l'angor instable, l'insuffisance cardiaque congestive, la myocardite, l'intervention chirurgicale cardiaque ou les analyses invasives et les affections non cardiaques telles que l'embolie pulmonaire, l'insuffisance rénale et la septicémie.²⁷⁻³⁰

Pour la détection de l'augmentation et de la diminution temporaires des concentrations de troponine caractéristiques de l'IDM, il est recommandé d'effectuer plusieurs prélèvements successifs.^{12,13}

Pour connaître la valeur seuil de diagnostic et pour obtenir de plus amples informations, se référer au paragraphe Performance clinique de la section CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES de cette notice.

Une étude de la plage de référence a été menée sur la base du protocole C28-A2 du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, anciennement NCCLS).³¹ Des individus apparemment sains ont été évalués en analysant une seule réplique de chaque échantillon à l'aide du dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I. Des échantillons de plasma hépariné ont été utilisés pour établir la plage de valeurs normales ci-dessous.* Le 99^{ème} percentile observé a été déterminé comme étant statistiquement équivalent pour les échantillons de sérum, de plasma prélevé sur EDTA et de plasma hépariné sur la base de la population totale analysée.

Population d'individus apparemment sains			
Population	n	Tranches d'âge	99 ^{ème} percentile (ng/ml, µg/l)
Femmes	225	18 - 62	0,013
Hommes	224	18 - 63	0,033
TOTAL	449	18 - 63	0,028

* Données indicatives ; les résultats obtenus peuvent varier d'un laboratoire à l'autre.

CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES

Reproductibilité

La reproductibilité du dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I est ≤ 10 % (CV total) pour les échantillons ≥ 0,20 ng/ml (≥ 0,20 µg/l). Une étude du dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I a été effectuée sur la base du protocole EP5-A du CLSI (anciennement NCCLS).³² Les ARCHITECT *STAT* Troponin-I Controls, les contrôles multiparamétriques (MCC) pour marqueurs cardiaques et 2 panels humains ont été analysés en double et sur 2 appareils, à l'aide de 3 lots de réactifs, 2 fois par jour, pendant 20 jours. Une seule courbe de calibration a été utilisée pour chaque lot de réactifs pendant toute l'étude. Les données de cette étude sont résumées dans le tableau suivant.*

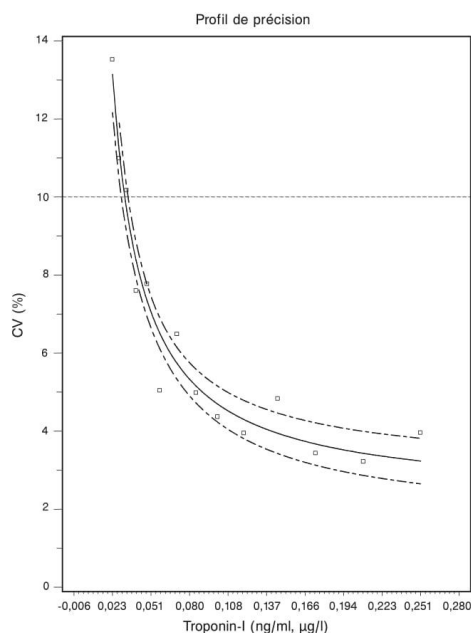
Appa- Lot de			Concentration	Intra-série		Total		
Echant.	reil réactifs	n	(ng/ml, µg/l)	E.T.	CV (%)	E.T.	CV (%)	
Contrôle bas	1	A	80	0,117	0,006	5,3	0,007	5,6
		B	80	0,116	0,005	4,5	0,006	5,3
		C	80	0,118	0,006	4,9	0,007	5,8
	2	A	80	0,103	0,005	5,1	0,006	5,8
		B	80	0,113	0,005	4,1	0,005	4,5
		C	80	0,121	0,006	5,2	0,007	5,7
Contrôle moyen	1	A	80	0,498	0,020	3,9	0,024	4,9
		B	80	0,478	0,015	3,1	0,019	4,0
		C	80	0,478	0,013	2,7	0,018	3,8
	2	A	80	0,470	0,017	3,7	0,025	5,3
		B	80	0,483	0,015	3,2	0,021	4,4
		C	80	0,499	0,018	3,6	0,021	4,2
Contrôle haut	1	A	80	13,126	0,379	2,9	0,450	3,4
		B	80	12,472	0,337	2,7	0,469	3,8
		C	80	12,444	0,337	2,7	0,379	3,0
	2	A	80	13,695	0,398	2,9	0,465	3,4
		B	80	12,697	0,360	2,8	0,508	4,0
		C	80	12,717	0,453	3,6	0,456	3,6
Contrôle bas MCC	1	A	80	0,474	0,017	3,6	0,017	3,7
		B	80	0,481	0,015	3,2	0,018	3,8
		C	80	0,496	0,015	3,0	0,016	3,2
	2	A	80	0,446	0,017	3,8	0,018	4,0
		B	80	0,488	0,019	3,9	0,020	4,1
		C	80	0,517	0,021	4,0	0,022	4,3
Contrôle moyen MCC	1	A	80	3,278	0,093	2,8	0,104	3,2
		B	80	3,313	0,107	3,2	0,111	3,3
		C	80	3,392	0,104	3,1	0,116	3,4
	2	A	80	3,265	0,120	3,7	0,126	3,9
		B	80	3,330	0,127	3,8	0,132	4,0
		C	80	3,466	0,125	3,6	0,126	3,6

Appa- Lot de			Concentration	Intra-série		Total		
Echant.	reil	réactifs	n	moyenne (ng/ml, µg/l)	E.T.	CV (%)	E.T.	CV (%)
Contrôle haut MCC	1	A	80	10,876	0,306	2,8	0,364	3,3
		B	80	10,864	0,245	2,3	0,249	2,3
		C	80	11,352	0,298	2,6	0,298	2,6
	2	A	80	11,091	0,329	3,0	0,337	3,0
		B	80	11,140	0,347	3,1	0,364	3,3
		C	80	11,473	0,359	3,1	0,364	3,2
Panel 1	1	A	80	0,327	0,008	2,4	0,010	3,0
		B	80	0,349	0,010	2,8	0,010	2,8
		C	80	0,359	0,010	2,9	0,010	2,9
	2	A	80	0,299	0,011	3,6	0,011	3,6
		B	80	0,348	0,010	2,8	0,011	3,1
		C	80	0,375	0,011	3,1	0,012	3,1
Panel 2	1	A	80	1,928	0,063	3,3	0,065	3,4
		B	80	1,953	0,060	3,1	0,063	3,2
		C	80	2,003	0,074	3,7	0,079	3,9
	2	A	80	1,903	0,051	2,7	0,063	3,3
		B	80	1,998	0,062	3,1	0,065	3,2
		C	80	2,100	0,070	3,3	0,076	3,6

* Données indicatives ; les résultats obtenus peuvent varier d'un laboratoire à l'autre.

Profil de précision

La concentration du dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I avec un CV de 10 % est ≤ 0,10 ng/ml (≤ 0,10 µg/l). Lors d'une étude, des panels humains (n=14) ont été préparés à des concentrations comprises entre 0,02 ng/ml et 0,25 ng/ml (0,02 µg/l à 0,25 µg/l). L'analyse a été effectuée sur la base du protocole de l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine).³³ Les panels ont été analysés en double et sur un seul appareil, pendant 10 jours, à l'aide de 2 lots de réactifs et de 3 calibrations pour un total de 40 répliques par panel. Les CV (%) totaux (combinant les composantes de la variance par réplique, série, jour et lot de réactifs) ont été calculés et tracés en fonction de la concentration moyenne. Une courbe réciproque a été ajustée à partir des données et la valeur pour un CV de 10 % a été estimée comme étant la concentration correspondant au CV de 10 % sur la courbe ajustée. Lors de cette étude, la valeur la plus basse du dosage ARCHITECT *STAT* Troponin-I avec un CV de 10 % était de 0,032 ng/ml (0,032 µg/l). Les résultats obtenus lors de cette étude peuvent varier d'un laboratoire à l'autre en raison de différences au niveau des protocoles de dosages utilisés mais aussi entre les analyseurs, les calibrations, les réactifs et les répliques. Les données de cette étude sont résumées sur le graphique suivant*.



* Données indicatives ; les résultats obtenus peuvent varier d'un laboratoire à l'autre.

Parallélisme de dilution

La récupération des échantillons dilués analysés par le dosage ARCHITECT STAT Troponin-I se situe à ± 20 % du résultat attendu. Une étude du parallélisme de dilution du dosage ARCHITECT STAT Troponin-I a été effectuée à l'aide d'échantillons dont les valeurs sans dilution étaient comprises entre 10,0 et 50,4 ng/ml (10,0 et 50,4 µg/l). Ces échantillons ont été dilués manuellement à l'aide de sérum humain normal à différents facteurs de dilution ; les résultats de récupération (%) sont résumés dans le tableau ci-après.*

ID échant.	Facteur de dilution	Valeur moyenne attendue (ng/ml, µg/l)	Valeur moyenne observée (ng/ml, µg/l)	Récupération (%)**
1	non dilué	9,969	9,969	—
	1/2	4,984	4,860	98
	1/20	0,498	0,463	93
	1/50	0,199	0,205	103
2	non dilué	25,222	25,222	—
	1/2	12,611	12,414	98
	1/20	1,261	1,261	100
	1/50	0,504	0,491	97
3	non dilué	39,023	39,023	—
	1/2	19,511	19,206	98
	1/20	1,951	1,971	101
	1/50	0,780	0,762	98
4	non dilué	42,589	42,589	—
	1/2	21,294	20,320	95
	1/20	2,129	2,108	99
	1/50	0,852	0,801	94
5	non dilué	43,740	43,740	—
	1/2	21,870	20,581	94
	1/20	2,187	2,149	98
	1/50	0,875	0,866	99
6	non dilué	50,354	50,354	—
	1/2	25,177	24,815	99

ID échant.	Facteur de dilution	Valeur moyenne attendue (ng/ml, µg/l)	Valeur moyenne observée (ng/ml, µg/l)	Récupération (%)**
	1/20	2,518	2,087	83
	1/50	1,007	0,842	84

* Données indicatives ; les résultats obtenus peuvent varier d'un laboratoire à l'autre.

$$\text{** \% de récupération} = \frac{\text{Valeur moyenne observée (ng/ml, µg/l)}}{\text{Valeur moyenne attendue (ng/ml, µg/l)}} \times 100$$

Vérification par autodilution

La récupération a été évaluée pour la méthode par autodilution. Une étude d'évaluation de la récupération de 29 échantillons de sérum, de 27 échantillons de plasma hépariné et de 30 échantillons de plasma prélevé sur EDTA, a été menée à l'aide de la méthode d'autodilution ARCHITECT Troponin-I avec pour résultat un pourcentage de récupération** moyen de 108,3 % pour les échantillons de sérum, de 109,4 % pour les échantillons de plasma hépariné et de 113,2 % pour les échantillons de plasma prélevé sur EDTA.*

$$\text{** \% de récupération} = \frac{\text{Valeur moyenne observée (ng/ml, µg/l)}}{\text{Valeur moyenne éch. non dilué (ng/ml, µg/l)}} \times 100$$

* Données indicatives ; les résultats obtenus peuvent varier d'un laboratoire à l'autre.

Sensibilité analytique

La sensibilité analytique du dosage ARCHITECT STAT Troponin-I est $\leq 0,01$ ng/ml ($\leq 0,01$ µg/l) avec un intervalle de confiance à 95 % ($n=36$ séries, 10 répliques du calibrateur A et 4 répliques du calibrateur B par série). La sensibilité analytique est définie comme étant égale à la concentration à 2 écarts-types au-dessus de la moyenne globale de l'ARCHITECT STAT Troponin-I Calibrator A (0,00 ng/ml, 0,00 µg/l), ce qui représente la plus faible concentration en troponine pouvant être distinguée de zéro.

Spécificité analytique

La spécificité analytique du dosage ARCHITECT STAT Troponin-I est définie par une réactivité croisée $\leq 0,1$ % avec la troponine-I squelettique et ≤ 1 % avec la troponine-C cardiaque et la troponine-T cardiaque. Une étude basée sur le protocole EP7-A³⁴ du CLSI (anciennement NCCLS) a été effectuée pour le dosage ARCHITECT STAT Troponin-I. La spécificité du dosage a été déterminée en étudiant la réactivité croisée des composés suivants dans le sérum humain normal.*

Substance à réactivité croisée potentielle	Concentration de la substance interférente (ng/ml, µg/l)	Réactivité croisée (%)
Troponine-I squelettique	100	0,07
Troponine-C cardiaque	1000	0,00
Troponine-T cardiaque	1000	0,32

* Données indicatives ; les résultats obtenus peuvent varier d'un laboratoire à l'autre.

Interférence

L'interférence potentielle de divers médicaments et de concentrations élevées en bilirubine, hémoglobine, triglycérides et protéines totales dans le dosage ARCHITECT STAT Troponin-I est ≤ 15 % aux concentrations indiquées. Une étude basée sur le protocole EP7-A³⁴ du CLSI (anciennement NCCLS) a été effectuée pour le dosage ARCHITECT STAT Troponin-I. Des échantillons négatifs pour la troponine-I et des échantillons contenant des concentrations de troponine-I comprises entre 0,5 et 3,0 ng/ml (0,5 et 3,0 µg/l) ont été analysés avec les substances potentiellement interférentes suivantes.

Substance	Concentration de la substance	Substance	Concentration de la substance
Abciximab	20 µg/ml	Ibuprofène	500 µg/ml
Paracétamol	250 µg/ml	Héparine de faible poids moléculaire	5 U/ml
Acide acétylsalicylique	600 µg/ml	Méthylidopa	25 µg/ml

Substance	Concentration de la substance	Substance	Concentration de la substance
Allopurinol	400 µg/ml	Nifédipine	60 µg/ml
Ambroxol	400 µg/ml	Nitrofurantoïne	64 µg/ml
Ampicilline	50 µg/ml	Nystatine	7,5 µg/ml
Acide ascorbique	40 µg/ml	Oxytétracycline	5 µg/ml
Aténolol	10 µg/ml	Phénytoïne	100 µg/ml
Caféine	100 µg/ml	Propranolol	5 µg/ml
Captopril	50 µg/ml	Quinidine	20 µg/ml
Cinnarizine	400 µg/ml	Héparinate de sodium	8 U/ml
Cocaïne	10 µg/ml	Streptokinase*	31,3 U/ml
Diclofénac	50 µg/ml	Théophylline	75 µg/ml
Digoxine	7,5 µg/ml	t-PA*	2,3 µg/ml
Dopamine	900 µg/ml	Triméthoprim	75 µg/ml
Eptifibatide	7 µg/ml	Vérapamil	160 µg/ml
Erythromycine	200 µg/ml	Warfarine	30 µg/ml
Furosémide	400 µg/ml		

* D'après la demi-vie attendue des substances, les concentrations de streptokinase et de t-PA *in vitro* seraient inférieures aux concentrations interférentes dans les 2 heures suivant l'administration.^{35,36}

Substance potentiellement interférente	Concentration de la substance potentiellement interférente
Bilirubine	20 mg/dl
Hémoglobine	500 mg/dl
Protéines totales (Basses)	4 g/dl
Protéines totales (Hautes)	10 g/dl
Triglycérides	1000 mg/dl

Evaluation des états cliniques potentiellement interférents

Le dosage ARCHITECT STAT Troponin-I a été évalué à l'aide d'échantillons contenant des HAMA et le facteur rhumatoïde (FR) pour une évaluation supplémentaire de la spécificité clinique. 11 échantillons positifs pour les HAMA et 10 échantillons positifs pour le FR ont été évalués pour déterminer le pourcentage d'interférence avec des concentrations de troponine-I surchargées entre 0,5 et 1,0 ng/ml (0,5 et 1,0 µg/l) ; les résultats obtenus pour le pourcentage d'interférence sont résumés dans le tableau ci-après.*

Facteur clinique	Nombre d'échantillons	Interférence (%)
HAMA	11	-4,5
FR	10	-3,5

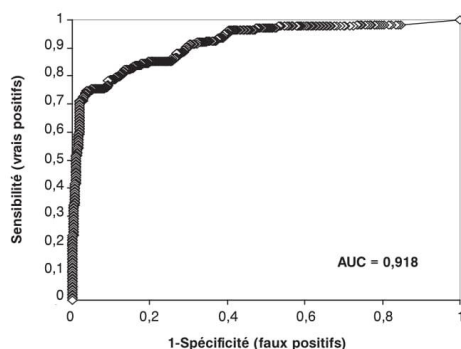
* Données indicatives ; les résultats obtenus peuvent varier d'un laboratoire à l'autre.

Performance clinique

La valeur seuil de diagnostic du dosage ARCHITECT STAT Troponin-I est de 0,30 ng/ml (0,30 µg/l). Une étude basée sur le protocole GP10-A³⁷ du CLSI (anciennement NCCLS) a été effectuée pour le dosage ARCHITECT STAT Troponin-I. Les échantillons provenant des populations suivantes ont été prélevés dans 4 sites cliniques, puis évalués à l'aide du dosage ARCHITECT STAT Troponin-I :

- 174 échantillons de 77 patients avec un diagnostic d'IDM établi d'après les critères de l'OMS.
- 778 échantillons de 366 patients avec un diagnostic d'IDM non établi d'après les critères de l'OMS.

Toutes les valeurs de troponine-I ont été utilisées pour déterminer la valeur seuil de diagnostic par analyse de la courbe ROC (receiver operator characteristics) et pour déterminer la sensibilité et la spécificité cliniques optimales.³⁷ La courbe ROC établie avec ces échantillons est présentée ci-après.*



L'analyse de ces données a été poursuivie en tenant compte du temps après l'admission au centre médical, en comparant les résultats à ceux d'un autre dosage de la TnIc disponible dans le commerce (en utilisant la valeur seuil IDM recommandée par le fabricant du test). Les données sont résumées dans le tableau suivant.*

		Heures après admission		
		0-6	6-12	12-24
ARCHITECT STAT Troponin-I	Sensibilité (%)	60,0	78,6	91,7
(valeur seuil = 0,30 ng/ml, 0,30 µg/l)	Spécificité (%)	95,4	94,6	96,5
Autre dosage TnIc disponible dans le commerce	Sensibilité (%)	50,0	67,9	72,9
(valeur seuil = 0,50 ng/ml, 0,50 µg/l)	Spécificité (%)	98,3	98,5	98,8
Positifs pour l'IDM d'après l'OMS (n)		70	56	48
Négatifs pour l'IDM d'après l'OMS (n)		346	259	173
Nombre total d'échantillons (n)		416	315	221

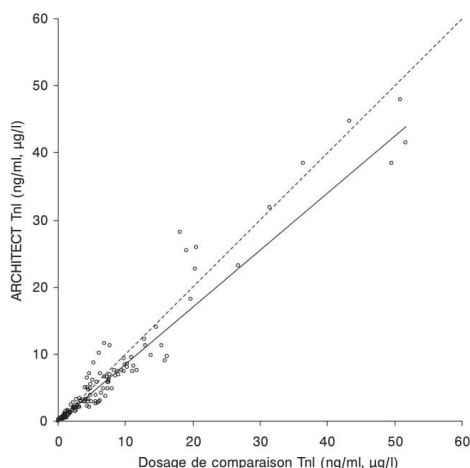
* Données indicatives ; les résultats obtenus peuvent varier d'un laboratoire à l'autre.

Comme pour tout test diagnostique, chaque laboratoire doit établir sa propre valeur seuil de diagnostic représentative des populations desservies et tenant compte des pratiques courantes et des critères établis pour le diagnostic de l'IDM au sein du laboratoire.

Comparaison des méthodes

Le coefficient de corrélation (r) du dosage ARCHITECT STAT Troponin-I est $\geq 0,90$. Une étude du dosage ARCHITECT STAT Troponin-I a été effectuée où des échantillons plasmatiques prélevés sur héparinate de lithium ont été analysés en une seule réplique, à l'aide de 2 lots de réactifs et sur 2 appareils ; les résultats ont été comparés à ceux d'un kit de diagnostic disponible dans le commerce (dosage de comparaison). Les données de cette étude ont été analysées à l'aide de la méthode de régression de Passing-Bablok³⁸ et sont résumées dans le tableau et le graphique ci-après.*

ARCHITECT STAT Troponin-I vs. dosage de comparaison				
Méthode de régression	n	Pente (IC à 95 %)	Ordonnée à l'origine (IC à 95 %)	Coefficient de corrélation (r)
Passing-Bablok**	147	0,85 (0,81 à 0,91)	-0,09 (-0,20 à 0,01)	0,97



Limites échantillons (ARCHITECT STAT Troponin-I) :
0,04 – 47,94 ng/ml (0,04 – 47,94 µg/l)

Limites échantillons (dosage de comparaison) :
0,02 – 51,58 ng/ml (0,02 – 51,58 µg/l)

* Données indicatives ; les résultats obtenus peuvent varier d'un laboratoire à l'autre.

** Méthode de régression linéaire sans hypothèses particulières concernant la distribution des échantillons et les erreurs de mesure.

BIBLIOGRAPHIE

- Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc Trans* 1979;7:593-617.
- Mair J, Wagner I, Puschendorf B, et al. Cardiac troponin I to diagnose myocardial injury. *Lancet* 1993;341:838-9.
- Leszyk J, Dumaswala R, Potter JD, et al. Amino acid sequence of bovine cardiac troponin I. *Biochemistry* 1988;27:2821-7.
- Mair J, Morandell D, Genser N, et al. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995;41:1266-72.
- Bertinchant JP, Larue C, Pernel I, et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochemistry* 1996;29:587-94.
- National Academy of Clinical Biochemistry Committee. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Clin Chem* 2007;53:552-574.
- Mair J, Larue C, Mair P, et al. Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clin Chem* 1994;40:2066-70.
- Adams JE, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Eng J Med* 1994;330:670-4.
- Mair J, Genser N, Morandell D, et al. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chim Acta* 1996;245:19-38.
- The Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607-9.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007;116:2634-2653.
- 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 Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
- Keffer JH. The cardiac profile and proposed practice guideline for acute ischemic heart disease. *Am J Clin Pathol* 1997;107:398-409.

- Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102:118-22.
- 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.
- Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000;140:917-27.
- Olatidoye AG, Wu AHB, Feng YJ, et al. 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.
- The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: Summary Article. *Circulation* 2002;106: 1893-1900.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline - Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
- Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-85.
- Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34:261-4.
- The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-segment Elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-1840.
- Boscato LM and Stuart MC. Heterophilic antibodies; a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
- Bodor GS. Cardiac troponin-I: a highly specific biochemical marker for myocardial infarction. *J Clin Immunoassay* 1994;17:40-4.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med*. 1996;335:1342-9.
- 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.
- Jaffe AS. Elevations in cardiac troponin measurements: false false-positives. *Cardio Tox* 2001;1:87-92.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Second Edition*. NCCLS Document C28-A2. Wayne, PA: NCCLS, 2000.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices - Approved Guideline*. NCCLS document EP5-A. Wayne, PA: NCCLS, 1999.
- M. Panteghini et al. Evaluation of Imprecision for Cardiac Troponin Assays at Low-Range Concentrations. *Clin Chem* 2004;50(2):327-332.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Interference Testing in Clinical Chemistry: Approved Guideline*. NCCLS document EP7-A. Villanova, PA:NCCLS, 2002.
- Activase. *Physicians' Desk Reference*. 58th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2004: 1349-1353.
- Streptase. *Physicians' Desk Reference*. 58th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2004:782-784.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Assessment of the Clinical Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristic (ROC) Plots; Approved Guideline*. NCCLS Document GP10-A. Wayne, PA: NCCLS, 1995.
- Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21:709-20.

Annexe XV : fiche technique du dosage de l'acide urique sur COBAS INTEGRA.

COBAS

INTEGRA 400/700/800

Roche

Diagnostics

Uric Acid ver.2 Acide urique version 2

Références des réactifs

COBAS INTEGRA	400 tests	Réf. 03183807 190
Uric Acid ver.2		System-ID 07 6615 1
Calibrator f.a.s.	12 × 3 ml	Réf. 10759350 190
Calibrator f.a.s. (pour les USA)	12 × 3 ml	Réf. 10759350 360
		System-ID 07 3718 6
Precinorm U	20 × 5 ml	Réf. 10171743 122
		System-ID 07 7997 0
Precipath U	20 × 5 ml	Réf. 10171778 122
		System-ID 07 7998 9
Precinorm U plus	10 × 3 ml	Réf. 12149435 122
		System-ID 07 7999 7
Precipath U plus	10 × 3 ml	Réf. 12149443 122
		System-ID 07 8000 6
COBAS INTEGRA	150 tests	Réf. 20764337 322
Cleaner Cassette		System-ID 07 6433 7

● Cassette utilisable sur les analyseurs suivants :

COBAS INTEGRA 400/400 plus	COBAS INTEGRA 700	COBAS INTEGRA 800
●	●	●

Domaine d'utilisation

La cassette COBAS INTEGRA Uric Acid ver.2 (UA2) contient des réactifs destinés à la détermination quantitative *in vitro* de l'acide urique dans le sérum, le plasma et l'urine sur les analyseurs COBAS INTEGRA. Cette fiche de méthode décrit les applications pour le sérum, le plasma (test UA2, 0-615) et l'urine (test UAU2, 0-515).

Généralités^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines dans l'organisme humain. Le dosage de l'acide urique s'utilise dans le diagnostic et le suivi d'atteintes rénales et de troubles du métabolisme, tels que l'insuffisance rénale, la goutte, les leucémies, le psoriasis, dans les états de jeûne ou d'autres troubles nutritionnels ainsi que chez les patients sous traitement cytostatique.

L'oxydation de l'acide urique est à la base de deux procédés permettant la détermination quantitative de ce produit du métabolisme des purines. L'un fait appel à la réduction de l'acide phosphotungstique dans une solution alcaline ; le bleu de tungstène formé est mesuré par photométrie. Cette méthode n'est pas spécifique en raison de l'interférence de médicaments et de substances réductrices autres que l'acide urique.

Le deuxième procédé, décrit par Praetorius et Poulsen, fait appel à l'uricase pour l'oxydation de l'acide urique. Ce procédé ne présente plus les interférences inhérentes à l'oxydation chimique. L'uricase peut être utilisée dans des tests UV (mesure de la consommation d'acide urique dans l'UV) ou colorimétriques (en faisant appel à d'autres enzymes).

Un test colorimétrique a été développé par Town et coll. L'échantillon est incubé en présence d'un réactif contenant de l'ascorbate-oxydase et un système clarifiant. L'acide ascorbique est éliminé dans une réaction préliminaire pour ne pas gêner la réaction indicatrice. Après addition du réactif de déclenchement de la réaction commence l'oxydation de l'acide urique en présence d'uricase.

La méthode de dosage enzymatique de l'acide urique décrite ci-après est une variante de la méthode colorimétrique décrite précédemment. C'est une méthode modifiée par

Siedel. En présence de peroxydase (POD), l'eau oxygénée formée réagit avec l'acide aminé-4 phénazone et l'acide hydroxy-2 [N-éthyl N-(m-tolyl)-amino]-3 propanesulfonique-1 (TOOS) avec formation d'un dérivé coloré (quinone-diimine). L'intensité de la coloration rouge développée est directement proportionnelle à la concentration en acide urique dans l'échantillon et est mesurée par photométrie.

Principe¹⁵

Test colorimétrique enzymatique.

L'acide urique est catalysée par l'uricase pour former de l'allantoïne et de l'eau oxygénée.



a) acide hydroxy-2 [N-éthyl N-(m-tolyl)-amino]-3 propanesulfonique-1

L'intensité de la couleur de la quinonéimine formée est directement proportionnelle à la concentration d'acide urique et est mesurée avec l'augmentation de l'absorbance à 552 nm.

Réactifs - composition et concentrations

R1 Tampon/enzyme/TOOS, flacons A et B (liquide)

R2 = SR Tampon/enzymes, flacon C (liquide)

Analyseurs COBAS INTEGRA 700/800 Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	552/659 nm
Calc. premier/dernier	44/55
Unité	µmol/l
<i>Sérum, plasma</i>	
Mode réactionnel	R1-S-SR
Domaine de mesure	0-1500 µmol/l (0-25 mg/dl)
avec postdilution	0-15 000 µmol/l (0-250 mg/dl)
Facteur de postdilution	10 recommandé
<i>Urine</i>	
Mode réactionnel	D-R1-S-SR
Domaine de mesure	0-16 000 µmol/l (0-269 mg/dl)
avec postdilution	0-160 000 µmol/l (0-2689 mg/dl)
Facteur de prédilution	11
Facteur de postdilution	10 recommandé

Paramètres de pipetage

<i>Sérum, plasma, urine</i>	Diluant (H ₂ O)	
R1	72 µl	
Echantillon	3 µl	45 µl
SR	14 µl	
Volume total	134 µl	

Calibration

Calibrateur	Calibrator f.a.s. Utiliser de l'eau désionisée pour le calibrateur zéro. Régression linéaire
Mode de calibration	Duplication recommandée
Nombre de répliques	Analyses COBAS INTEGRA 700/800 : A chaque lot et si le contrôle de qualité l'exige
Fréquence des calibrations	Analyses COBAS INTEGRA 400/400 plus : A chaque cassette, toutes les 6 semaines et si le contrôle de qualité l'exige

Traçabilité : la méthode a été standardisée par rapport à la DI-SM.¹⁸

Contrôle de qualité

Sérum, plasma	Precinorm U ou Precinorm U plus Precipath U ou Precipath U plus
Urine	Pour le contrôle de qualité de routine, utiliser de préférence des contrôles urinaires quantitatifs.
Fréquence des contrôles	24 h recommandé
Séquence de contrôle	Au choix de l'utilisateur
Contrôle après calibration	Recommandé

Pour le contrôle de qualité, utiliser les matériaux de contrôle indiqués dans la section Références des réactifs. D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.
La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies.
Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

Calcul des résultats

Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Pour plus de détails, se référer au Chapitre 7, Données analytiques, Manuel d'utilisation (pour l'analyseur COBAS INTEGRA 700), ou à la partie Données analytiques de l'Aide en ligne (pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/800).

Facteur de conversion : µmol/l x 0,0168 = mg/dl

Limites d'utilisation - interférences

Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10% par rapport à la valeur initiale.

Sérum, plasma

Hémolyse	Pas d'interférence significative.
Ictère	Pas d'interférence significative par la bilirubine conjuguée jusqu'à 667 µmol/l (39 mg/dl). Pas d'interférence significative de la bilirubine non conjuguée jusqu'à 599 µmol/l (35 mg/dl).
Lipémie	Pas d'interférence significative.
Acide ascorbique	Pas d'interférence significative de l'acide ascorbique jusqu'à 1,7 mmol/l (30 mg/dl).
Médicaments	Parmi les médicaments testés <i>in vitro</i> , le doxésilate de calcium (par ex. Dexium) conduit, aux concentrations thérapeutiques, à des interférences (taux d'acide urique faussement bas). Une liste des médicaments testés avec leur concentration figure au Chapitre 1, Introduction.
Autres	L'uricase réagit de manière spécifique avec l'acide urique. D'autres dérivés de purines peuvent inhiber la réaction de l'acide urique. Dans de très rares cas, la gammopathie, en particulier de type IgM (macroglulinémie de Waldenström), peut conduire à des résultats erronés.

Urine

Acide ascorbique	Pas d'interférence significative de l'acide ascorbique jusqu'à 1,7 mmol/l (30 mg/dl).
Médicaments	Parmi les médicaments testés <i>in vitro</i> , la méthildopa et la noramidopyrine conduisent, aux concentrations thérapeutiques, à des interférences (taux d'acide urique faussement bas). Une liste des médicaments testés avec leur concentration figure au Chapitre 1, Introduction.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

Valeurs de référence*Sérum, plasma*¹⁹

Femmes	< 340 µmol/l	(< 5,7 mg/dl)
Hommes (≤ 65 ans)	< 420 µmol/l	(< 7,0 mg/dl)
Hommes (> 65 ans)	< 500 µmol/l	(< 8,4 mg/dl)

Urine (domaine de référence selon Krieg et Colombo)

1 ^{ère} urine du matin ²⁰	2200-5475 µmol/l	(37-92 mg/dl)
Urine de 24 h ²¹	1200-5900 µmol/jour	(200-1000 mg/jour)
soit	773-3986 µmol/l ^b	(13-67 mg/dl)

b) calculé à partir d'un volume d'urine de 1,5 l/24 h

Annexe XVI : fiche technique du dosage du phosphate sur COBAS INTEGRA.

COBAS**INTEGRA 400/700/800****Roche**

Diagnostics

Phosphate (Inorganic) ver.2 Phosphate (inorganique) version 2

Références des réactifs

COBAS INTEGRA	250 tests	Réf. 03183793 122
Phosphate (Inorganic) ver.2		System-ID 07 6614 3
Calibrator f.a.s.	12 × 3 ml	Réf. 10759350 190
Calibrator f.a.s. (pour les USA)	12 × 3 ml	Réf. 10759350 360
		System-ID 07 3718 6
Precinorm U	20 × 5 ml	Réf. 10171743 122
		System-ID 07 7997 0
Precipath U	20 × 5 ml	Réf. 10171778 122
		System-ID 07 7998 9
Precinorm U plus	10 × 3 ml	Réf. 12149435 122
		System-ID 07 7999 7
Precipath U plus	10 × 3 ml	Réf. 12149443 122
		System-ID 07 8000 6

● Cassette utilisable sur les analyseurs suivants :

COBAS INTEGRA 400/400 plus	COBAS INTEGRA 700	COBAS INTEGRA 800
●	●	●

Domaine d'utilisation

La cassette COBAS INTEGRA Phosphate (Inorganic) ver.2 (PHOS2) contient des réactifs destinés à la détermination quantitative *in vitro* du phosphate inorganique dans le sérum, le plasma et l'urine sur les analyseurs COBAS INTEGRA. Cette fiche de méthode décrit les applications pour le sérum, le plasma (test PHOS2, 0-614) et l'urine (test PHOU2, 0-514).

Généralités^{1,2,3,4,5}

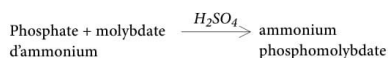
88% du phosphore du corps humain se trouve dans les os sous forme de phosphate de calcium sous la forme d'apatite $\text{Ca}^{2+}[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_2]_3^{2-}$. Le reste intervient dans le métabolisme intermédiaire des glucides et est contenu dans des substances importantes sur le plan physiologique telles que les phospholipides, les acides nucléiques et l'ATP. Dans le sang, le phosphore existe sous forme de phosphate inorganique et d'esters phosphoriques organiques ; la faible quantité de phosphore organique extracellulaire se trouve presque exclusivement sous forme de phospholipides.

Le rapport phosphatémie/calcémie est d'env. 6/10. Une augmentation du taux de phosphore conduit à une diminution du taux de calcium. Ce mécanisme est influencé par une interaction entre la parathormone et la vitamine D. L'hypoparathyroïdie, les intoxications à la vitamine D et l'insuffisance rénale avec diminution de la filtration glomérulaire des phosphates conduisent à une hyperphosphatémie. L'hypophosphatémie se rencontre dans le rachitisme, l'hyperparathyroïdie et le syndrome de Fanconi.

La formation de phosphomolybdate d'ammonium, suivie d'une réduction avec formation de bleu de molybdène, est la méthode la plus utilisée pour le dosage du phosphore inorganique. Cette méthode est toutefois confrontée à des problèmes de stabilité des réactifs. La méthode décrite ci-après repose sur la réaction du phosphate avec le molybdate d'ammonium avec formation de phosphomolybdate d'ammonium, mais n'est pas suivie de réduction. L'addition d'un accélérateur augmente la cinétique de la réaction et, grâce à un témoin-essai, des résultats plus précis sont obtenus.

Principe⁵

Méthode en point final avec témoin-essai.
En présence d'acide sulfurique, le phosphate inorganique réagit avec le molybdate d'ammonium pour former du phosphomolybdate $(\text{NH}_4)_3[\text{PO}_4(\text{MoO}_3)_2]$.



La concentration en phosphomolybdate formé est directement proportionnelle à la concentration en phosphate inorganique. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.

Réactifs - composition et concentrations

R1 Témoin-essai, flacons A et B (liquide)

R2 = SR Réactif phosphate, flacon C (liquide)

Principes actifs

Composants	Concentrations		
	R1	SR	Test
Molybdate d'ammonium		3,5	0,84 mmol/l
Acide sulfurique	0,36	0,36	0,29 mol/l
Chlorure de sodium		150	36,1 mmol/l

Le réactif contient un tensio-actif. Pour le volume des réactifs, se reporter à l'étiquette de la cassette.

Précautions d'emploi et mises en garde

Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant au Chapitre 1, Introduction.

MISE EN GARDE : Corrosif. En cas de contact, rincer abondamment avec de l'eau. En cas de contact avec les yeux ou d'ingestion, consulter immédiatement un médecin.

Préparation des réactifs

Prêt à l'emploi.

Calcul des résultats

Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Pour plus de détails, se référer au Chapitre 7, Données analytiques, Manuel d'utilisation (pour l'analyseur COBAS INTEGRA 700), ou à la partie Données analytiques de l'Aide en ligne (pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/800).

Facteur de conversion : mmol/l x 3,10 = mg/dl

Limites d'utilisation - interférences

Critère d'acceptabilité : recouvrement $\pm$ 10% par rapport à la valeur initiale.

Sérum, plasma

Hémolyse	Pas d'interférence significative jusqu'à un indice H de 420 (concentration approximative d'hémoglobine : 261 μ mol/l ou 420 mg/dl).
Ictère	Pas d'interférence significative jusqu'à un indice I de 51 (concentration approximative en bilirubine conjuguée : 872 μ mol/l (51 mg/dl)). Pas d'interférence significative de la bilirubine non conjuguée.
Lipémie	Pas d'interférence significative jusqu'à 1000 mg/dl (Intralipid). Il n'y a pas de concordance satisfaisante entre la turbidité et la concentration en triglycérides.
Autres	Dans de très rares cas, la gammopathie, en particulier de type IgM (macroglobulinémie de Waldenström), peut conduire à des résultats erronés.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

Valeurs de référence⁹**Sérum, plasma**

Adultes	0,87-1,45 mmol/l	(2,7-4,5 mg/dl)
Enfants		
Prématurés	1,3-2,8 mmol/l	(4,0-8,7 mg/dl)
Nouveau-nés	1,6-3,1 mmol/l	(5,0-9,6 mg/dl)
2 à 12 mois	1,6-3,5 mmol/l	(5,0-10,9 mg/dl)
> 1 an	1,1-2,0 mmol/l	(3,4-6,2 mg/dl)

Urine

1 ^{ère} urine du matin	13-44 mmol/l	(40-136 mg/dl)
Urines de 24 h		
sans régime alimentaire	13-42 mmol/24 h	(0,4 -1,3 g/24 h)

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Performances analytiques pour le sérum et le plasma⁸

Les résultats indiqués ci-dessous ont été obtenus avec des analyseurs COBAS INTEGRA. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision

La reproductibilité a été déterminée à l'aide d'échantillons humains et de contrôles selon un protocole interne (précision intra-série n = 21, inter-série n = 21). Les résultats suivants ont été obtenus :

	Taux 1	Taux 2
Moyenne	1,17 mmol/l (3,68 mg/dl)	2,01 mmol/l (6,23 mg/dl)
CV intra-série	1,3%	1,4%
Moyenne	1,17 mmol/l (3,68 mg/dl)	2,00 mmol/l (6,20 mg/dl)
CV inter-série	2,5%	2,4%

Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)

0,1 mmol/l (0,31 mg/dl)

La limite de détection correspond au plus faible taux d'analyte mesurable pouvant être distingué de zéro. Elle est obtenue par le calcul et correspond au triple de l'écart-type du standard zéro (standard 0 + 3s, précision intra-série, n = 21).

Comparaison de méthodes

Les taux de phosphate organique dans le sérum et le plasma humains, obtenus avec la cassette COBAS INTEGRA Phosphate (Inorganic) ver.2 (PHOS2) sur un analyseur COBAS INTEGRA 700, ont été comparés avec les taux obtenus avec le même réactif sur un analyseur Roche/Hitachi 917 et les taux obtenus avec le réactif précédent (PHOS) sur un analyseur COBAS INTEGRA 700.

Analyseur Roche/Hitachi 917	n = 100
Passing/Bablok	Régression linéaire
$y = 1,04x + 0,02$ mmol/l	$y = 1,04x + 0,03$ mmol/l
$\tau = 0,955$	$r = 1,000$
s (md 95) = 0,04	$Sy.x = 0,02$

Les concentrations obtenues étaient situées entre 0,57 et 5,7 mmol/l (1,77 et 17,7 mg/dl).

Analyseur COBAS INTEGRA 700	n = 96
Passing/Bablok	Régression linéaire
$y = 1,03x - 0,05$ mmol/l	$y = 1,04x - 0,07$ mmol/l
$\tau = 0,942$	$r = 0,999$
s (md 95) = 0,08	$Sy.x = 0,03$

Les concentrations obtenues étaient situées entre 0,62 et 4,8 mmol/l (1,92 et 14,9 mg/dl).

Annexe XVII : fiche technique du dosage du calcium sur COBAS INTEGRA.

COBAS**INTEGRA 400/700/800****Roche**

Diagnostics

Calcium Calcium

Références des réactifs

COBAS INTEGRA	300 tests	Réf. 20763128 322
Calcium		System-ID 07 6312 8
Calibrator f.a.s.	12 × 3 ml	Réf. 10759350 190
Calibrator f.a.s. (pour les USA)	12 × 3 ml	Réf. 10759350 360
		System-ID 07 3718 6
Precinorm U	20 × 5 ml	Réf. 10171743 122
		System-ID 07 7997 0
Precipath U	20 × 5 ml	Réf. 10171778 122
		System-ID 07 7998 9
Precinorm U plus	10 × 3 ml	Réf. 12149435 122
		System-ID 07 7999 7
Precipath U plus	10 × 3 ml	Réf. 12149443 122
		System-ID 07 8000 6

● Cassette utilisable sur les analyseurs suivants :

COBAS INTEGRA 400/400 plus	COBAS INTEGRA 700	COBAS INTEGRA 800
●	●	●

Domaine d'utilisation

La cassette COBAS INTEGRA Calcium (CA) contient des réactifs destinés à la détermination quantitative *in vitro* du calcium dans le sérum, le plasma et l'urine sur les analyseurs COBAS INTEGRA. Cette fiche de méthode décrit les applications pour le sérum, le plasma (test CA, 0-012) et l'urine (test CAU, 0-112).

Généralités^{1,2}

Le calcium est le minéral le plus abondant dans l'organisme. Il est pour env. 99% présent dans les os, principalement sous forme d'hydroxyapatite. Le calcium résiduel se situe au niveau des différents tissus et des fluides extracellulaires où il joue un rôle vital dans de nombreux processus vitaux. En ce qui concerne les fonctions extra-squelettiques, le calcium intervient dans la coagulation sanguine, dans la conduction neuromusculaire, dans l'excitabilité du muscle squelettique et cardiaque, dans l'activation enzymatique et dans le maintien de l'intégrité et de la perméabilité de la membrane cellulaire.

Il est vraisemblable que les taux sériques de calcium, et par conséquent la quantité de calcium présente dans l'organisme, soient contrôlés par l'hormone parathyroïdienne (PTH), la calcitonine et la vitamine D. Le déséquilibre d'un de ces modulateurs conduit à une altération des taux calciques dans le sérum et l'organisme. Une augmentation des taux de PTH ou de vitamine D dans le sérum sont généralement associés à une hypercalcémie. Les taux de calcium sériques peuvent également être augmentés lors de myélome multiple et d'autres maladies néoplasiques. Une hypocalcémie peut être observée lors d'hypoparathyroïdie, de stéatorrhée, de néphrose et de pancréatite.

Principe

Méthode selon Schwarzenbach avec l'o-crésolphthaléine-complexon.³ Les ions calcium réagissent avec l'o-crésolphthaléine-complexon (o-CPC) en milieu alcalin pour former un complexe coloré violet. L'addition de 8-hydroxyquinoléine permet d'éviter les interférences du magnésium et du fer.



L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en calcium. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 552 nm.

Réactifs - composition et concentrations

R1 Tampon (liquide)

R2 = SR o-crésol-phthaléine-complexon (liquide)

Principes actifs

Composants	Concentrations		
	R1	SR	Test
CAPS	525		47 mmol/l
Acide (3-[cyclohexylamino]-1-propanesulfonique			
NaOH	400		36 mmol/l
o-crésolphthaléine-complexon		0,5	0,05 mmol/l
8-hydroxyquinoléine		30	2,7 mmol/l
pH	11,3	1,3	10,7

Le réactif R1 contient un tensioactif non réactif.

Le réactif SR contient un stabilisateur non réactif.

Précautions d'emploi et mises en garde

Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant dans le Recueil de méthodologies, Chapitre 1, Introduction.

Ce coffret contient, parmi ses constituants, les substances suivantes classées selon la directive 88/379/CEE :



R1 contient de l'hydroxyde de sodium 1,7% p/p. Irritant

R 36/38 Irritant pour les yeux et la peau.

S 26-45 En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste. En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin (si possible, lui montrer l'étiquette).

Contact tél. : tous pays : +49-621-7590
U.S.A. : +1-800-428-2336

Paramètres de pipetage

<i>Sérum, plasma</i>	Diluant (H ₂ O)	
R1	20 µl	95 µl
Echantillon	3 µl	35 µl
SR	20 µl	50 µl
Volume total	223 µl	
<i>Urine</i>	Diluant (H ₂ O)	
R1	20 µl	95 µl
Echantillon	2 µl	35 µl
SR	20 µl	50 µl
Volume total	222 µl	

Calibration

Calibrateur	Calibrator f.a.s. Utiliser de l'eau désionisée pour le calibrateur zéro.
Mode de calibration	Régression linéaire
Nombre de répliques	Duplication recommandée
Fréquence des calibrations	Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus : A chaque cassette, tous les 3 jours et si le contrôle de qualité l'exige Analyseurs COBAS INTEGRA 700/800 : A chaque cassette, toutes les 2 semaines et si le contrôle de qualité l'exige

Traçabilité :⁸ la méthode a été standardisée par rapport à la spectrométrie d'absorption atomique.

Pour les USA, la méthode a été standardisée par rapport à la préparation SRM 909b (IDMS).

Contrôle de qualité

Sérum, plasma	Precinorm U ou Precinorm U plus Precipath U ou Precipath U plus
Urine	Pour le contrôle de qualité de routine, utiliser de préférence des contrôles urinaires quantitatifs.
Fréquence des contrôles	24 h recommandé
Séquence de contrôle	Au choix de l'utilisateur
Contrôle après calibration	Recommandé

Pour le contrôle de qualité, utiliser les matériaux de contrôle indiqués dans la section Références des réactifs. D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies. Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

Calcul des résultats

Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Pour plus de détails, se référer au Chapitre 7, Données analytiques, Manuel d'utilisation (pour l'analyseur COBAS INTEGRA 700), ou à la partie Données analytiques de l'Aide en ligne (pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/800).

Facteur de conversion : mmol/l x 4,01 = mg/dl

Limites d'utilisation - interférences

Critère d'acceptabilité : recouvrement $\pm$ 10% par rapport à la valeur initiale.

Sérum, plasma

Hémolyse	Pas d'interférence significative.
Ictère	Pas d'interférence significative.
Lipémie	Pas d'interférence significative.
Anticoagulants	Eviter les anticoagulants complexants tels que l'EDTA, l'oxalate et le citrate.
Autres	Les produits de contrastes administrés par voie intraveineuse pour examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) contiennent des complexes chélateurs pouvant interférer avec le dosage du calcium. Des taux de calcium fortement diminués ont été observés en cas d'administration de gadodiamide (GdDTPA-BMA). Observer les instructions relatives au temps de rétention du produit de contraste indiquées par le fabricant. Les médicaments contenant des sels de strontium conduisent à l'obtention de résultats significativement augmentés. Les résultats affichant le message HIGH ACT (« high activity ») sont potentiellement trop élevés en raison de la formation d'un gradient dans l'échantillon. Le cas échéant, refaire l'analyse après avoir transféré l'échantillon dans un tube secondaire. Dans de très rares cas, la gammopathie, en particulier de type IgM (macroglobulinémie de Waldenström), peut conduire à des résultats erronés.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

Valeurs de référence⁹

<i>Sérum, plasma</i>		
Prématurés	1,9-2,5 mmol/l	(7,6-10,0 mg/dl)
2 à 12 mois	2,1-2,7 mmol/l	(8,4-10,8 mg/dl)
(1 à 4 ans)	2,1-2,6 mmol/l	(8,4-10,4 mg/dl)
(5 à 20 ans)	2,30-2,75 mmol/l	(9,2-11,0 mg/dl)
(21 à 50 ans)	2,20-2,55 mmol/l	(8,8-10,2 mg/dl)
(> 50 ans)	2,10-2,42 mmol/l	(8,4-9,7 mg/dl)
<i>Urine (24 h)</i>		
Enfants	< 0,15 mmol/kg/jour	(< 6 mg/kg/jour)
Adultes	2,5-8,0 mmol/jour	(100-320 mg/jour)

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Annexe XVIII : fiche technique du dosage de la PTH sur ARCHITECT ci 4100.

NAME

ARCHITECT Intact PTH

INTENDED USE

The ARCHITECT Intact PTH assay is an *in vitro* chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) for the quantitative determination of intact parathyroid hormone (PTH) in human serum and plasma on the ARCHITECT *i* System.

SUMMARY AND EXPLANATION OF TEST

PTH is a single chain polypeptide of 84 amino acids produced by the parathyroid gland. Intact PTH1-84 is secreted into the blood stream and undergoes extensive proteolytic modifications. In contrast to its degradation products, the concentration of intact PTH is relatively independent of glomerular filtration rate and reflects the biologically active portion of the hormone.¹

The primary role of PTH is to regulate the blood calcium level. PTH synthesis and secretion are stimulated within a few minutes by low concentrations of ionized calcium (Ca_i). The biological activity of PTH is to increase absorption of dietary calcium, decrease renal clearance and mobilize skeletal calcium stores. Abnormally high Ca_i concentrations suppress secretion of PTH.¹

In conjunction with serum calcium levels, the PTH assay may be used as an aid in the differential diagnosis of hypercalcemia, hypocalcemia and parathyroid disorders. PTH determination is important in monitoring dialysis patients to manage renal osteodystrophy.

BIOLOGICAL PRINCIPLES OF THE PROCEDURE

The ARCHITECT Intact PTH assay is a two-step sandwich immunoassay for the quantitative determination of intact PTH in human serum and plasma using CMIA technology with flexible assay protocols, referred to as Chemiflex.

In the first step, sample, assay diluent, and anti-PTH coated paramagnetic microparticles are combined. Intact PTH present in the sample binds to the anti-PTH coated microparticles. After washing, anti-PTH acridinium-labeled conjugate is added to create a reaction mixture in the second step. Following another wash cycle, pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).

A direct relationship exists between the amount of intact PTH in the sample and the RLUs detected by the ARCHITECT *i* System optics.

For additional information on system and assay technology, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 3.

REAGENTS

Reagent Kit

NOTE: Some kit sizes are not available in all countries. Please contact your local distributor.

ARCHITECT Intact PTH Reagent Kit (8K25)

- **MICROPARTICLES** 1 or 4 Bottle(s) (6.6 mL each) Anti-PTH (goat, polyclonal) coated microparticles in TRIS buffer. Preservative: sodium azide.
- **CONJUGATE** 1 or 4 Bottle(s) (5.9 mL each) Anti-PTH (goat, polyclonal) acridinium-labeled conjugate in MES buffer with protein (bovine, goat) stabilizer. Preservative: sodium azide.
- **ASSAY DILUENT** 1 or 4 Bottle(s) (10.0 mL each) Intact PTH Assay Diluent containing phosphate buffer with protein (bovine, goat) stabilizer. Preservative: sodium azide.

Assay Diluent

ARCHITECT *i* Multi-Assay Manual Diluent (7D82-50)

- **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT** 1 Bottle (100 mL) ARCHITECT *i* Multi-Assay Manual Diluent containing phosphate buffered saline solution. Preservative: antimicrobial agent.

Other Reagents

ARCHITECT *i* Pre-Trigger Solution

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Pre-Trigger Solution containing 1.32% (w/v) hydrogen peroxide.

ARCHITECT *i* Trigger Solution

- **TRIGGER SOLUTION** Trigger Solution containing 0.35 N sodium hydroxide.

ARCHITECT *i* Wash Buffer

- **WASH BUFFER** Wash Buffer containing phosphate buffered saline solution. Preservative: antimicrobial agent.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **For In Vitro Diagnostic Use.**

Safety Precautions

- **CAUTION:** This product requires the handling of human specimens. It is recommended that all human sourced materials be considered potentially infectious and handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens.² Biosafety Level 2³ or other appropriate biosafety practices^{4,5} should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.
- This product contains sodium azide. For a specific listing, refer to the **REAGENTS** section of this package insert. Contact with acids liberates very toxic gas. This material and its container must be disposed of in a safe way.
- For product not classified as dangerous per European Directive 1999/45/EC as amended - Safety data sheet available for professional user on request.
- For a detailed discussion of safety precautions during system operation, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 8.

Handling Precautions

- Do not use reagent kits beyond the expiration date.
- **Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.**
- Before loading the ARCHITECT Intact PTH Reagent Kit on the system for the first time, the microparticle bottle requires mixing to resuspend the microparticles that have settled during shipment. For microparticle mixing instructions, refer to the **PROCEDURE, Assay Procedure** section of this package insert.
- **Septums MUST be used to prevent reagent evaporation and contamination, and to ensure reagent integrity. Reliability of assay results cannot be guaranteed if septums are not used according to the instructions in this package insert.**
 - To avoid contamination, wear clean gloves when placing a septum on an uncapped reagent bottle.
 - Once a septum has been placed on an open reagent bottle, **do not invert the bottle** as this will result in reagent leakage and may compromise assay results.
 - Over time, residual liquids may dry on the septum surface. These are typically dried salts, which have no effect on assay efficacy.
- For a detailed discussion of handling precautions during system operation, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 7.

Storage Instructions

-  The ARCHITECT Intact PTH Reagent Kit must be stored at 2-8°C in an upright position and may be used immediately after removal from 2-8°C storage.
- When stored and handled as directed, reagents are stable until the expiration date.
- The ARCHITECT Intact PTH Reagent Kit may be stored on board the ARCHITECT *i* System for a maximum of 30 days. After 30 days, the reagent kit must be discarded. For information on tracking onboard time, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 5.
- Reagents may be stored on or off the ARCHITECT *i* System. If reagents are removed from the system, store them at 2-8°C (with septums and replacement caps) in an upright position. For reagents stored off the system, it is recommended that they be stored in their original trays and boxes to ensure they remain upright. **If any bottle does not remain upright (with a septum installed) while in refrigerated storage off the system, the reagent kit must be discarded.** After reagents are removed from the system, initiate a reagent scan to update the onboard stability timer.

Indications of Reagent Deterioration

When a control value is out of the specified range, it may indicate deterioration of the reagents or errors in technique. Associated test results are invalid and samples must be retested. Assay recalibration may be necessary. For troubleshooting information, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 10.

PTH fragment	Concentrations	% Cross-Reactivity ^a
1-34	100000 pg/mL	0.00
39-68	100000 pg/mL	0.00
53-84	100000 pg/mL	0.00
44-68	100000 pg/mL	0.00
39-84	100000 pg/mL	0.00

$$^a \% \text{ Cross-Reactivity} = \frac{\text{Mean Value spiked} - \text{Mean Value non spiked (pg/mL)}}{\text{Concentration of Cross-Reactant (pg/mL)}} \times 100$$

* Representative performance data are shown. Results obtained at individual laboratories may vary.

Interference

Potential interference in the ARCHITECT Intact PTH assay from hemoglobin, bilirubin, triglycerides, and protein at the levels indicated below is designed to be $\leq 10\%$. Interference was demonstrated by a study based on guidance from the NCCLS Protocol EP7-A.⁸ There was no significant interference observed since the % mean recovery is within $\pm 10\%$ of the expected value. Data from this study are summarized in the following table.*

Potentially Interfering		
Substance	Concentration	% Mean Recovery ^a
Hemoglobin	500 mg/dL	102
Bilirubin	20 mg/dL	98
Triglycerides	5000 mg/dL	105
Protein low	4 g/dL	106
Protein high	9.5 g/dL	93
Protein high (Routine protocol)	10.5 g/dL	94**

$$^a \% \text{ Recovery} = \frac{\text{Observed Value (pg/mL)}}{\text{Expected Value (pg/mL)}} \times 100$$

% Mean Recovery = Mean of % Recovery of all tested samples

* Representative performance data are shown. Results obtained at individual laboratories may vary.

** For using the STAT protocol, interference with high levels of protein may be observed.

Method Comparison

The ARCHITECT Intact PTH assay is designed to have a correlation coefficient of ≥ 0.95 when evaluated against a comparison assay. A study was performed with the ARCHITECT Intact PTH assay, where regression analysis was performed using the Passing-Bablok and Least Squares regression methods. Data from this study are summarized in the following table.*

ARCHITECT Intact PTH vs. Comparison Assay				
Regression Method	n	Slope	Intercept	Correlation Coefficient
Passing-Bablok ^a	199	1.02	0.61	0.99
Least Squares	199	0.98	9.00	

^a A linear regression method with no special assumptions regarding the distribution of samples and measurement errors.⁹

In this evaluation, specimen concentrations ranged from 5.9 pg/mL to 1277.0 pg/mL with the ARCHITECT Intact PTH assay and from 7.5 pg/mL to 1344.3 pg/mL with the comparison assay.

Another study was performed comparing the ARCHITECT Intact PTH assay to a diagnostic assay commercially available. In the study 709 specimens were analyzed resulting in a correlation coefficient of 0.99*. The specimen concentrations ranged from 1.5 to 2326.9 pg/mL with the ARCHITECT Intact PTH assay and from 1.2 to 1813.0 pg/mL with the commercially available diagnostic kit. The specimen categories included in the study are as follows: normal adults (285), series of intraoperative measurements of parathyroidectomy (32), Hypoparathyroidism (20), Primary Hyperparathyroidism (39), Chronic Renal Failures (93), Hypercalcemia of malignancies (40), randomized PTH levels (200).

* Representative performance data are shown. Variables such as differences in sampling size and sample population may impact the correlation of the assay, therefore, results obtained at individual laboratories may vary from these data.

BIBLIOGRAPHY

- Goltzman D, Hendy GN. Parathyroid hormone. In: Becker KL, editor. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:497-512.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th. ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
- Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices—Approved Guideline*. NCCLS document EP5-A. Wayne, PA: NCCLS, 1999.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Interference Testing in Clinical Chemistry: Approved Guideline*. NCCLS document EP7-A. Wayne, PA: NCCLS, 2002.
- Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21:709-20.

ARCHITECT and Chemiflex are property of Abbott Laboratories in various jurisdictions.

 ABBOTT
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



Produced by Biokit S.A., 08186 Barcelona, Spain

for Abbott Diagnostics Division

Distributed by Abbott Laboratories

Abbott Park, IL 60064 USA

and

ABBOTT,

65205 Wiesbaden, Germany

 ABBOTT
Diagnostics Division

November 2008

© 2006, 2008 Abbott Laboratories

Annexe XIX : fiche technique du dosage de la vitamine D sur ARCHITECT ci 4100.

NAME

ARCHITECT 25-OH Vitamin D

INTENDED USE

The ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay is a chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) for the quantitative determination of 25-hydroxyvitamin D (25-OH vitamin D) in human serum and plasma. The ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay is to be used as an aid in the assessment of vitamin D sufficiency.

SUMMARY AND EXPLANATION OF TEST

Vitamin D is a fat-soluble steroid prohormone mainly produced photochemically in the skin from 7-dehydrocholesterol.

Two forms of vitamin D are biologically relevant – vitamin D₃ (Cholecalciferol) and vitamin D₂ (Ergocalciferol). Both vitamins D₃ and D₂ can be absorbed from food, with vitamin D₂ being an artificial source, but only an estimated 10-20% of vitamin D is supplied through nutritional intake¹. Vitamins D₃ and D₂ can be found in vitamin supplements. Vitamin D is converted to the active hormone 1,25-(OH)₂-vitamin D (Calcitriol) through two hydroxylation reactions. The first hydroxylation converts vitamin D into 25-OH vitamin D and occurs in the liver. The second hydroxylation converts 25-OH vitamin D into the biologically active 1,25-(OH)₂-vitamin D and occurs in the kidneys as well as in many other cells of the body. Most cells express the vitamin D receptor and about 3% of the human genome is directly or indirectly regulated by the vitamin D endocrine system¹.

The major storage form of vitamin D is 25-OH vitamin D and is present in the blood at up to 1,000 fold higher concentration compared to the active 1,25-(OH)₂-vitamin D. 25-OH vitamin D has a half-life of 2-3 weeks vs. 4 hours for 1,25-(OH)₂-vitamin D. Therefore, 25-OH vitamin D is the analyte of choice for determination of the vitamin D status^{2,3}.

Epidemiological studies have shown a high global prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency⁴. The measurement of vitamin D status provides opportunities for preventive and therapeutic interventions^{5,6,7}.

Vitamin D deficiency is a cause of secondary hyperparathyroidism and diseases related to impaired bone metabolism (like rickets, osteoporosis, osteomalacia)^{2,8,9}. Reduced 25-OH vitamin D concentrations in blood (vitamin D insufficiency) have been associated with an increasing risk of many chronic illnesses, including common cancers, autoimmune or infectious diseases or cardiovascular problems^{1,2,6,8,10-12}.

BIOLOGICAL PRINCIPLES OF THE PROCEDURE

The ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay is a delayed one-step immunoassay including a sample pre-treatment for the quantitative determination of vitamin D in human serum and plasma using CMIA technology with flexible assay protocols, referred to as Chemiflex.

Sample and pre-treatment reagent are combined. An aliquot of the pre-treated sample is combined with assay diluent and paramagnetic anti-vitamin D coated microparticles to create a reaction mixture. Vitamin D present in the sample binds to anti-vitamin D coated microparticles. After incubation a biotinylated vitamin D anti-Biotin acridinium-labeled conjugate complex is added to the reaction mixture and binds to unoccupied binding sites of the anti-vitamin D coated microparticles. After washing, pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs). An indirect relationship exists between the amount of vitamin D in the sample and the RLUs detected by the ARCHITECT *i* System optics.

For additional information on system and assay technology, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 3.

REAGENTS

Reagent Kit, 100 Tests/500 Tests

NOTE: Some kit sizes are not available in all countries or for use on all ARCHITECT *i* Systems. Please contact your local distributor.

ARCHITECT Reagent Kit (3L52-25 or 3L52-35)

- **MICROPARTICLES** 1 Bottle (6.6 mL per 100-test bottle/27.0 mL per 500-test bottle) Anti-human vitamin D IgG (sheep, polyclonal) coated microparticles in TRIS buffer. Minimum concentration: 0.05% solids. Preservatives: ProClin 300, ProClin 950.

- **CONJUGATE** 1 Bottle (5.9 mL per 100-test bottle/26.3 mL per 500-test bottle) biotinylated vitamin D anti-Biotin IgG (mouse, monoclonal) acridinium-labeled conjugate complex in BIS-TRIS HCl buffer with protein stabilizers (bovine gamma globulin) and detergent. Minimum concentration: 1.2 µg/mL anti-Biotin IgG and 0.1 µg/mL vitamin-D-biotin. Preservative: sodium azide.
- **ASSAY DILUENT** 1 Bottle (4.9 mL per 100-test bottle/21.2 mL per 500-test bottle) Assay Diluent containing acetic acid buffer with EDTA. Preservatives: ProClin 300, ProClin 950.
- **PRE-TREATMENT 1** 1 Bottle (10.0 mL per 100-test bottle/50.9 mL per 500-test bottle) Pre-Treatment 1 containing triethanolamine methanol buffer and 8-anilino-1-naphtalensulfonic acid (ANSA).
- **PRE-TREATMENT 2** 1 Bottle (5.9 mL per 100-test bottle/26.3 mL per 500-test bottle) Pre-Treatment 2 containing triethanolamine methanol buffer and 8-anilino-1-naphtalensulfonic acid (ANSA).

Other Reagents

ARCHITECT *i* Pre-Trigger Solution

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Pre-trigger solution containing 1.32% (w/v) hydrogen peroxide.

ARCHITECT *i* Trigger Solution

- **TRIGGER SOLUTION** Trigger solution containing 0.35N sodium hydroxide.

ARCHITECT *i* Wash Buffer

- **WASH BUFFER** Wash buffer containing phosphate buffered saline solution. Preservatives: antimicrobial agents.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **IVD**
- For *In Vitro* Diagnostic Use.

Package insert instructions must be carefully followed. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from the instructions in this package insert.

Safety Precautions

- **CAUTION:** This product requires the handling of human specimens. It is recommended that all human-sourced materials be considered potentially infectious and handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens.¹³ Biosafety Level 2¹⁴ or other appropriate biosafety practices^{15,16} should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.
- This product contains sodium azide; for a specific listing, refer to the **REAGENTS** section. Contact with acids liberates very toxic gas. This material and its container must be disposed of in a safe way.
- The following warnings and precautions apply to these components:
 - Microparticles
 - Assay Diluent



WARNING:	Contains methylisothiazolones.
H317	May cause an allergic skin reaction.
Prevention	
P261	Avoid breathing mist/vapours/spray.
P272	Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace.
P280	Wear protective gloves/protective clothing/eye protection.
Response	
P302+P352	IF ON SKIN: Wash with plenty of water.
P333+P313	If skin irritation or rash occurs: Get medical advice/attention.
P363	Wash contaminated clothing before reuse.

This material and its container must be disposed of in a safe way.

Linear Range

Based on guidance from the NCCLS Protocol EP6-A²³ a study was performed to establish the linear range of the ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay.

Four sample pairs were prepared with 11 dilutions for each pair by mixing a high 25-OH vitamin D sample (in the range from 78.4 ng/mL to 165.5 ng/mL) in specific ratios with a low 25-OH vitamin D sample (in the range from 0.2 ng/mL to 10.7 ng/mL) and tested using the ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay. Using an absolute deviation from linearity of $\leq 20\%$ a linear range of 9.4 ng/mL to 165.5 ng/mL was established for the ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay.

Measuring Interval

Measuring interval is defined as the range of values in ng/mL which meets the limits of acceptable performance for both imprecision and bias for an undiluted sample. For the verification studies described in this package insert, the range was 8.0 ng/mL to 160.0 ng/mL (20.0 nmol/L to 400.0 nmol/L).

Sensitivity

The ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay is designed to have a Limit of Blank (LoB) of ≤ 4.0 ng/mL, a Limit of Detection (LoD) of ≤ 10.0 ng/mL and a Limit of Quantitation (LoQ) of ≤ 20 ng/mL.

Based on guidance from the CLSI Protocol EP17-A²⁴ a study was performed with 4 zero-level samples (Calibrator A) and 8 samples with 25-OH vitamin D concentrations ranging from 3.4 ng/mL to 9.5 ng/mL. These samples were tested in 5 separate runs over a minimum of 5 days using two reagent lots and two instruments.

In the above described study the LoB was 1.9 ng/mL, the LoD was 3.1 ng/mL and the LoQ was 8.0 ng/mL.

Specificity

The specificity of the ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay was assessed by testing the cross-reactants listed in the table below.

A study was performed with the ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay based on guidance from the CLSI Protocol EP7-A²⁵. Aliquots of ARCHITECT 25-OH Vitamin D Calibrator A were supplemented with potential cross-reactants at the concentrations listed and tested for 25-OH vitamin D. Data from this study are summarized in the following table.

Cross-Reactant	Concentration ng/mL	% Cross- Reactivity ^a
25-OH vitamin D ₃	100	105
25-OH vitamin D ₂	100	52
Vitamin-D ₂ (Ergocalciferol)	1000	0.1
Vitamin-D ₃ (Cholecalciferol)	1000	0.3
24,25-(OH) ₂ -vitamin D ₃	20	112
1,25-(OH) ₂ -vitamin D ₃	100	12.6
3-epi 25-OH vitamin D ₃	100	2.7
Paricalcitol (Zemplan)	24	0.4

$$^a \% \text{ Cross-Reactivity} = \frac{\text{Mean Value spiked (ng/mL)} - \text{Mean Value non spiked (ng/mL)}}{\text{Concentration of Cross-Reactant (ng/mL)}} \times 100$$

Interference

Potential interference in the ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay from hemoglobin, bilirubin, triglycerides, protein, rheumatoid factor, HAMA (human anti-mouse antibodies) and red blood cells is designed to be $\leq 10\%$.

Interference was demonstrated by a study based on guidance from the CLSI Protocol EP7-A2. Data from this study are summarized in the following table.

Potentially Interfering Substance	Concentration	Range of % Recovery ^a
Hemoglobin ^b	200 mg/dL	91 - 98
Bilirubin	20 mg/dL	100 - 104
Triglycerides	5000 mg/dL	94 - 103
Protein (Human Albumin)	12 g/dL	90 - 102
Rheumatoid Factor ^c	400 IU/mL	106 - 109
HAMA	1000 ng/mL	96 - 99
Red blood cells	0.4 % (v/v)	99 - 103

$$^a \% \text{ Recovery} = \frac{\text{Mean Observed Value (ng/mL)}}{\text{Mean Control Value (ng/mL)}} \times 100$$

^b For hemoglobin with concentrations between 200 mg/dL and 500 mg/dL the % Recovery ranged from 90% to 62%.

^c For rheumatoid factors with concentrations between 400 IU/mL and 800 IU/mL the % Recovery ranged from 107% to 118%.

Method Comparison

The ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay is designed to have a correlation coefficient of ≥ 0.80 for serum samples when evaluated against the DiaSorin LIAISON 25-OH Vitamin D Total.

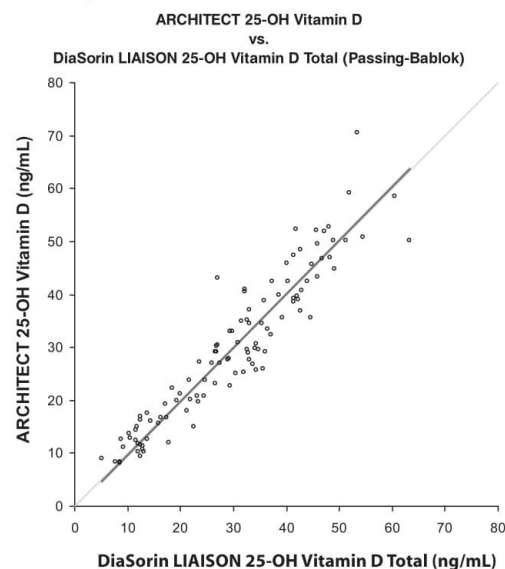
A study was performed with the ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay, where regression analysis was performed using the Passing-Bablok²⁶ method. Data from this study are summarized in the following table and graph.*

Regression Method	n	Slope	Intercept	Correlation Coefficient
Passing-Bablok ^a	108	1.02	-0.54	0.94

^a A linear regression method with no special assumptions regarding the distribution of the samples and measurement errors.

* Representative data; variables such as differences in sampling size and sample population may impact the correlation of the assay, therefore, results in individual laboratories may vary from these data.

In this evaluation, serum specimen concentrations ranged from 8.2 ng/mL to 70.5 ng/mL with the ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay and from 5.1 ng/mL to 63.2 ng/mL with the DiaSorin LIAISON 25-OH Vitamin D Total. The specimens included in the study are sourced from a clinical research organization.



Annexe XX : fiche technique du dosage de l'albumine sur ARCHITECT ci 4100.

NAME

ALBUMIN BCP

INTENDED USE

The Albumin BCP assay is used for the quantitation of albumin in human serum or plasma.

SUMMARY AND EXPLANATION OF TEST

Albumin is the major serum protein in normal individuals. Elevated serum albumin levels are usually the result of dehydration. Decreased albumin levels are found in a wide variety of conditions, including kidney disease, liver disease, malabsorption, malnutrition, severe burns, infections, and cancer.

PRINCIPLES OF PROCEDURE

The Albumin BCP procedure is based on the binding of bromocresol purple specifically with human albumin to produce a colored complex. The absorbance of the complex at 604 nm is directly proportional to the albumin concentration in the sample.

Methodology: Bromocresol Purple

REAGENTS

Reagent Kit

[REF] 7D54 Albumin BCP is supplied as a liquid, ready-to-use, single reagent kit which contains:

[R1] 10 x 84 mL

Estimated tests per kit: 2,742

Calculation is based on the minimum reagent fill volume per kit.

Reactive Ingredients	Concentration
Bromocresol Purple	190 µmol/L

REAGENT HANDLING AND STORAGE

Reagent Handling

Remove air bubbles, if present in the reagent cartridge, with a new applicator stick. Alternatively, allow the reagent to sit at the appropriate storage temperature to allow the bubbles to dissipate. To minimize volume depletion, do not use a transfer pipette to remove the bubbles.

CAUTION: Reagent bubbles may interfere with proper detection of reagent level in the cartridge, causing insufficient reagent aspiration which could impact results.

Reagent Storage

Unopened reagents are stable until the expiration date when stored at 15 to 30°C.

Reagent stability is 30 days if the reagent is uncapped and onboard.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Precautions for Users

1. For in vitro diagnostic use.
2. Do not use components beyond the expiration date.
3. Do not mix materials from different kit lot numbers.
4. **CAUTION:** This product requires the handling of human specimens. It is recommended that all human sourced materials be considered potentially infectious and handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens¹. Biosafety Level 2² or other appropriate biosafety practices^{3,4} should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.

For reagents not classified as dangerous per European Directive 1999/45/EC as amended, safety data sheet available for professional user on request.

SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING

Suitable Specimens

Serum and plasma are acceptable specimens.

- **Serum:** Use serum collected by standard venipuncture techniques in glass or plastic tubes with or without gel barriers. Ensure complete clot formation has taken place prior to centrifugation. Separate serum from red blood cells or gel as soon after collection as possible. Some specimens, especially those from patients receiving anticoagulant or thrombolytic therapy, may take longer to complete their clotting processes. Fibrin clots may subsequently form in these sera and the clots could cause erroneous test results.

SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING (Continued)

Suitable Specimens (Continued)

- **Plasma:** Use plasma collected by standard venipuncture techniques into glass or plastic tubes. Acceptable anticoagulants are lithium heparin (with or without gel barrier) and sodium heparin. Ensure centrifugation is adequate to remove platelets. Separate plasma from red blood cells or gel as soon after collection as possible.

Refer to the specimen collection tube manufacturer's instructions for processing and handling requirements.

For total sample volume requirements, refer to the instrument-specific ASSAY PARAMETERS section of this package insert and *Section 5* of the instrument-specific operations manual.

Specimen Storage

Serum and plasma

Temperature	Maximum Storage	Bibliographic Reference
20 to 25°C	2.5 months	5
2 to 8°C	5 months	5, 6
-20°C	3 months	5

Guder et al.⁵ suggest storage of frozen specimens at -20°C for no longer than the time interval cited above. However, limitations of laboratory equipment make it necessary in practice for clinical laboratories to establish a range around -20°C for specimen storage. This temperature range may be established from either the freezer manufacturer's specifications or your laboratory standard operating procedure(s) for specimen storage.

NOTE: Stored specimens must be inspected for particulates. If present, mix and centrifuge the specimen to remove particulates prior to testing.

PROCEDURE

Materials Provided

[REF] 7D54 Albumin BCP Reagent Kit

Materials Required but not Provided

- [REF] 1E65 Multiconstituent Calibrator, [CAL] 1-2 3 x 5 mL
- Control Material
- Saline (0.85% to 0.90% NaCl) for specimens that require dilution

Assay Procedure

For a detailed description of how to run an assay, refer to *Section 5* of the instrument-specific operations manual.

Specimen Dilution Procedures

The ARCHITECT cSystems and the AEROSSET System have automatic dilution features; refer to *Section 2* of the instrument-specific operations manual for additional information.

Serum and plasma: Specimens with albumin values exceeding 11.0 g/dL (110 g/L) are flagged and may be diluted using the Automated Dilution Protocol or the Manual Dilution Procedure.

Automated Dilution Protocol

If using the Automated Dilution Protocol, the system performs a dilution of the specimen and automatically corrects the concentration by multiplying the result by the appropriate dilution factor. To set up the automatic dilution feature, refer to *Section 2* of the instrument-specific operations manual for additional information.

Manual Dilution Procedure

Manual dilutions should be performed as follows:

- Use saline (0.85% to 0.90% NaCl) to dilute the sample.
- The operator must enter the dilution factor in the patient or control order screen. The system uses this dilution factor to automatically correct the concentration by multiplying the result by the entered factor.
- If the operator does not enter the dilution factor, the result must be multiplied by the appropriate dilution factor before reporting the result.

NOTE: If a diluted sample result is flagged indicating it is less than the linear low limit, do not report the result. Rerun using an appropriate dilution.

For detailed information on ordering dilutions, refer to *Section 5* of the instrument-specific operations manual.

CALIBRATION

Calibration is stable for approximately 30 days (720 hours) and is required with each change in reagent lot number. Verify calibration with at least two levels of controls according to the established quality control requirements for your laboratory. If control results fall outside acceptable ranges, recalibration may be necessary.

For a detailed description of how to calibrate an assay, refer to *Section 6* of the instrument-specific operations manual.

For information on calibrator standardization, refer to the Multiconstituent Calibrator package insert.

QUALITY CONTROL

The following is the recommendation of Abbott Laboratories for quality control. As appropriate, refer to your laboratory standard operating procedure(s) and/or quality assurance plan for additional quality control requirements and potential corrective actions.

- Two levels of controls (normal and abnormal) are to be run every 24 hours.
- If more frequent control monitoring is required, follow the established quality control procedures for your laboratory.
- If quality control results do not meet the acceptance criteria defined by your laboratory, patient values may be suspect. Follow the established quality control procedures for your laboratory. Recalibration may be necessary.
- Review quality control results and acceptance criteria following a change of reagent or calibrator lot.

RESULTS

Refer to the instrument-specific operations manual for information on results calculations.

- ARCHITECT System Operations Manual—Appendix C
- AEROSET System Operations Manual—Appendix A

Representative performance data are given in the EXPECTED VALUES and SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS sections of this package insert. Results obtained in individual laboratories may vary.

LIMITATIONS OF THE PROCEDURE

Refer to the SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING and SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS sections of this package insert.

EXPECTED VALUES

Reference Range

Serum/Plasma⁷

	Range (g/dL)	Range (g/L)
0 to 4 days	2.8 to 4.4	28 to 44
4 days to 14 years	3.8 to 5.4	38 to 54
Adult	3.5 to 5.0	35 to 50
> 60 years	3.4 to 4.8	34 to 48

Average is ≈ 0.3 g/dL (≈ 3 g/L) higher in ambulatory individuals.

To convert results from g/dL to g/L, multiply g/dL by 10.

It is recommended that each laboratory determine its own reference range based upon its particular locale and population characteristics.

SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Linearity

Albumin BCP is linear up to 11.0 g/dL (110 g/L). Linearity was verified using Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) protocol NCCLS EP6-P.⁸

Limit of Detection (LOD)

The LOD for Albumin BCP is 0.3 g/dL (3.0 g/L). The LOD is the mean concentration of an analyte-free sample + 2 SD, where SD = the pooled, within run standard deviation of the analyte-free sample. A study performed on an ARCHITECT cSystem and an AEROSET System produced an LOD for Albumin BCP of 0.03 g/dL (0.3 g/L).

SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS (Continued)

Limit of Quantitation (LOQ)

The LOQ for Albumin BCP is 0.31 g/dL (3.1 g/L). The LOQ is the analyte concentration at which the CV = 20%.

Interfering Substances⁹

Interference studies were conducted using CLSI protocol NCCLS EP7-P.¹⁰ Interference effects were assessed by Dose Response and Paired Difference methods, at the medical decision level of the analyte.

Interfering Substance	Interferent Concentration	N	Target (g/dL)	Observed (% of Target)
Bilirubin	30 mg/dL (513 μ mol/L)	4	3.6	100.9
	60 mg/dL (1,026 μ mol/L)	4	3.6	97.1
Hemoglobin	1,000 mg/dL (10 g/L)	4	3.4	101.9
	2,000 mg/dL (20 g/L)	4	3.4	105.1
Intralipid	1,000 mg/dL (10 g/L)	4	3.4	110.4
	2,000 mg/dL (20 g/L)	4	3.4	119.3

Bilirubin solutions at the above concentrations were prepared by addition of a bilirubin stock to human serum pools. Hemoglobin solutions at the above concentrations were prepared by addition of hemolysate to human serum pools. Intralipid solutions at the above concentrations were prepared by addition of Intralipid to human serum pools.

Precision

The imprecision of the Albumin BCP assay is $\leq 3.8\%$ Total CV. Studies were performed using CLSI protocol NCCLS EP5-A.¹¹ Representative data are summarized below.

Control	Level 1	Level 2
N	80	80
Mean (g/dL)	3.7	2.4
Within Run	SD	0.02
	%CV	0.5
Between Run	SD	0.01
	%CV	0.3
Between Day	SD	0.05
	%CV	1.2
Total	SD	0.05
	%CV	1.4

Method Comparison

Correlation studies were performed using CLSI protocol NCCLS EP9-A.¹² Serum results from the Albumin BCP assay on the AEROSET System were compared with those from a commercially available bromocresol purple methodology.

Serum results from the Albumin BCP assay on an ARCHITECT cSystem were compared with the Albumin BCP assay on an AEROSET System.

	AEROSET vs. Comparative Method	ARCHITECT vs. AEROSET
N	64	94
Y - Intercept	-0.001	-0.039
Correlation Coefficient	0.991	1.000
Slope	1.056	1.013
Range (g/dL)*	1.01 to 5.03	1.47 to 10.51

*AEROSET Range

Résumé

Le dosage des troponines occupe la première place dans les algorithmes diagnostique et pronostique des patients suspects de SCA. Cependant, sa signification dans l'IRC reste débattue du fait que des taux élevés de Tn sont fréquemment observés.

La présente étude se propose d'apporter une explication compte à cette élévation. Un suivi des taux de TnIc hs a été effectué chez 57 patients hémodialisés sur une période d'une année afin d'estimer le facteur pronostique de l'élévation des troponine. Les résultats montrent des taux de TnIc stables pendant une année avec une élévation chez 21.6% des patients. Plusieurs hypothèses ont été avancées expliquant cette élévation, une multitude de facteurs de risque cardiovasculaire qui pourraient être responsables. Un lien significatif avec l'HTA, HVG et l'acide urique est retrouvé, cependant aucun lien significatif n'est retrouvé avec les paramètres du bilan phosphocalcique ce qui est attaché au problème de supplémentation en vitamines et en calcium. Le suivi de l'évolution clinique des patients présentant des taux de TnIc supérieurs au seuil décisionnel montre qu'un patient sur deux peut voir survenir une complication cardiovasculaire au bout de 12 mois d'où l'intérêt pronostique de ce dosage dans la prédiction de la survenue des événements cardiovasculaires et de mortalité chez cette population.

Mots clés : Troponine Ic hs, IRC, bilan phosphocalcique, acide urique, intérêt pronostique.

Abstract:

Troponin assay is currently holding the first place in diagnostic and prognostic algorithm for patients suspected with ACS (Acute coronary syndrome). However, its significance in chronic renal disease still debated because high levels of Tn are frequently observed.

This study intends to bring an explanation for this increase. A TnIc hs rates tracking has been carried out on 57 hemodialysis patients over one year in order to estimate the prognostic factor of the troponin increase. Results show stable TnIc levels during one year with an increase in 21.6% of patients. Several hypothesis have been put forward explaining this increase. A multitude of cardiovascular risk factors could be responsible. A significant link with the hypertension, LVH and uric acid is found. Nevertheless, no significant link with calcium, phosphorus balance parameters was found. This is due to vitamins and calcium supplementation problems. The clinical evolution tracking of patients with cTnI level higher than decision threshold shows one patient out of two could have cardiovascular complications. This confirms the usefulness of this dosage in predicting the occurrence of the cardiovascular events and mortality among these patients

Keywords: cTroponin I hs, chronic renal disease, phosphocalcic balance, uric acid, prognostic interest.

