

VARIATION DE LA TROPONINE TC CHEZ LES HÉMODIALYSÉS CHRONIQUES : ÉTUDE À PROPOS DE 52 CAS

Mnif O*, Belhadj R*, Zerelli L*, Helal I**, El Younsi F**, Abdelmoula J*, Khedher A**

Services de Biochimie* et de Médecine interne et de néphrologie de l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis

Mnif O, Belhadj R, Zerelli L, Helal I, El Younsi F, Abdelmoula J, Khedher A

VARIATION DE LA TROPONINE TC CHEZ LES HÉMODIALYSÉS CHRONIQUES : étude à propos de 52 cas

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°04) : 285 - 288

Mnif O, Belhadj R, Zerelli L, Helal I, El Younsi F, Abdelmoula J, Khedher A

VARIATION OF C TROPONIN T IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS: STUDY ABOUT 52 CASES.

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°04) : 285 - 288

RÉSUMÉ

Prérequis : Les insuffisants rénaux chroniques (IRC) au stade terminal et les hémodialysés chroniques ont fréquemment une élévation asymptomatique des troponines sans aucune symptomatologie clinique ni électrique de souffrance myocardique aigue.

But : Evaluer la fréquence de l'augmentation de la TnTc chez un groupe d'hémodialysés, rechercher les facteurs responsables de cette élévation et étudier l'influence de l'hémodialyse sur le taux sérique de TnTc.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective ayant porté sur 52 patients insuffisants rénaux chroniques au stade d'hémodialyse (HD). Ces patients ont été comparé à 20 sujets cliniquement sains.

La TnTc a été dosée avant et après la première séance hebdomadaire de dialyse. Le dosage a été effectué par une méthode immunoenzymatique. La CRP a été dosée par méthode immunoturbidimétrique sur l'auto analyseur Cobas Intégra 800 (ROCHE) avant la séance d'hémodialyse.

Résultats : Avant les séances d'HD, la TnTc était inférieure à 0,01 ng/l chez 11 patients (21,2%), comprise entre 0,01 et 0,1 ng/ml chez 32 sujets (61,5 %) et supérieure à 0,1ng/ml chez 9 sujets (17,3%). Dans le groupe témoin, 1 seul sujet (5 %) avait un taux de TnTc compris entre 0,01 et 0,1ng/ml, alors qu'il était inférieur à 0,01ng/ml pour tous les autres. Nous avons objectivé une corrélation positive statistiquement significative entre le taux de TnTc et l'insuffisance cardiaque ($p < 0,05$) d'une part et le taux sérique de la CRP ($p < 0,01$) d'autre part.

Conclusion : L'élévation de la troponine T chez les IRC au stade d'hémodialyse serait multifactorielle incluant en particulier un dysfonctionnement cardiaque, une hypertrophie ventriculaire gauche ou une inflammation chronique.

SUMMARY

Background : Patients with severe renal dysfunction have unexplained elevated serum concentrations of cardiac troponin T.

Aim : study the frequency of elevated cTnT in hemodialysis patients and investigated whether cTnT is elevated.

Methods : the patient population consisted of 52 patients on maintenance hemodialysis and 20 healthy subjects. cTnT was measured before and after hemodialysis by using immunoenzymatic method. cTnT were undetectable in 7 cases (< 0.01 ng/ml) and higher than normal range (up to 0.1ng/ml) in 9 cases. 32 cases have a level of cTnT > 0.01 and < 0.1 ng/ml. In addition, TnTc levels are significantly associated with cardiac dysfunction ($p < 0.05$) and inflammation ($p < 0.01$).

Résultats : After hemodialysis sessions, TnTc was less than 0.01 ng / l in 11 patients (21.2%), between 0.01 and 0.1 ng / ml in 32 subjects (61.5%) and greater than 0.1 ng / ml in 9 subjects (17.3%). In the control group, only 1 subject (5%) had a rate of TnTc between 0.01 and 0.1 ng / ml, whereas it was less than 0.01 ng / ml for all others. We aim a statistically significant positive correlation between the rate of TnTc and heart failure ($p < 0.05$) on the one hand and serum CRP ($p < 0.01$) on the other.

Conclusion : The causes of elevated cTnT levels in hemodialysis patients was multiple: cardiac dysfunction, left ventricular dysfunction and inflammation.

MOTS - CLÉS

Troponin T, hémodialyse, insuffisance rénale chronique

KEY - WORDS

Troponin T, hemodialysis, chronic renal failure.

إختلاف التروپونين ضاً عند المرضى الخاضعين للغسيل الكلوي المزمن. دراسة حول 52 حالة.

الباحثون : بالجاج. ر - منيف. و - زارلي. ل - هلال. ي - اليوسف. ف - عبد المولى. ج - خذري. أ.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم تواتر ارتفاع تروپونين ت عند مجموعة من المرضى الخاضعين للغسيل الكلوي والبحث عن عوامل هذا المرض. اشتملت دراستنا على 52 مريضاً وقعت مقارنتهم بـ 20 شخصاً معاً في. اثبتت النتائج أن نسبة التروپونين قبل حصة غسيل الكلى لم تكن منخفضة تحت 0.01 إلا لدى 11 مريضاً في حين لم تكن مرتفعة إلا عند شخص واحد في مجموعة المعافين. نستنتج من خلال هذه الدراسة أن ارتفاع التروپونين ت عند المرضى الخاضعين لغسيل الكلى له أسباب متعددة منها الخلل الوظيفي في القلب والتضخم البطيني الأيسر والالتهاب المزمن.

الكلمات الأساسية : تروپونين - ت غسيل الكلى - قصور كلوي مزمن

La troponine est un complexe de protéines qui joue un rôle prépondérant dans la régulation de la contraction du muscle strié. Ce complexe est divisé en trois sous-unités distinctes : la troponine C (élément de liaison du calcium), la troponine I (élément inhibiteur ATPase de l'actomyosine) et la troponine T (élément de la liaison de la tropomyosine). Il est actuellement admis que les troponines Tc (TnTc) ou troponines Ic (TnIc) sont des paramètres de diagnostic de l'infarctus du myocarde et de la stratification du risque cardiovasculaire (1,2). Une élévation asymptomatique des troponines est fréquemment retrouvée chez les insuffisants rénaux chroniques (IRC) au stade terminal, qui ne présentent aucun signe clinique ou électrique de souffrance myocardique aigue. De nombreuses études ont été menées ces dernières années pour expliquer l'origine et la signification clinique de cette élévation mais les résultats sont controversés (3, 4,5). Contrairement à la TnIc, qui n'est exprimée que par le muscle cardiaque, la TnT est exprimée à la fois par le muscle squelettique et le muscle cardiaque. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer l'élévation de TnTc chez les hémodialysés (3, 6,7).

Le but de notre étude était d'évaluer la fréquence de l'augmentation de la TnTc chez un groupe d'hémodialysés, de rechercher les facteurs responsables de cette élévation et d'étudier l'influence de l'hémodialyse sur le taux sérique de TnTc.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Patients

L'étude a porté sur des patients insuffisants rénaux chroniques au stade d'hémodialyse (HD). La fréquence de l'hémodialyse était de 3 séances par semaine. Les membranes de dialyse utilisés étaient de 2 types ; polysulphone et acétate de cellulose. Tout patient présentant un antécédent d'angine de poitrine, un infarctus de myocarde ou une intervention de pontage ou d'angioplastie dans les trois derniers mois a été exclu de cette étude. Nous avons retenu 52 patients : 29 hommes et 23 femmes (sex. ratio : 1,26). La moyenne de l'âge était de $46,9 \pm 15,2$ ans avec des extrêmes allant de 22 à 83 ans. La durée de l'hémodialyse variait de 3 mois à 23 ans avec la moyenne de 4,7 ans. Nous avons comparé ces patients à 20 sujets cliniquement sains. Les patients ont bénéficié d'un interrogatoire, d'un bilan sanguin et d'un électrocardiogramme. 18 sujets (34%) étaient tabagiques, 35(67,3%) avaient une hypertension artérielle, 12(24%) étaient suivis pour diabète non insulino-dépendant, 6(11%) étaient suivis pour dyslipidémie et 6(11%) étaient en insuffisance cardiaque. Depuis le début de leur hémodialyse, 19 patients (36,5%) avaient présenté une à plusieurs thromboses au niveau de la fistule artérioveineuse. Des antécédents personnels d'hépatite virale C ont été notés dans 13 cas (25%) et d'hépatite virale B chez 1 seul sujet(2%). 22 patients (42,3%) avaient des signes électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche mais aucun signe électrique d'insuffisance coronarienne n'a été noté.

2. Paramètres biochimiques

La TnTc a été prélevé sur EDTA. Le dosage a été effectué par une méthode immunoenzymatique (Elecys 2010 ; Roche Diagnostics, Germany) lors d'un examen systématique mensuel

avant et après la première séance hebdomadaire de dialyse. Les valeurs usuelles annoncées par le fabricant sont inférieures à 0.1 ng/ml. La CRP a été prélevée sur héparinate de lithium et a été dosée par méthode immunoturbidimétrique sur l'auto analyseur Cobas Intégra 800 (ROCHE) avant la séance d'hémodialyse. Les valeurs normales sont inférieures à 6 mg/l. La créatinine a été déterminée, sur du sang hépariné par méthode de jaffé sur Koné 60i (THERMO ELECTRON CORPORATION). Les valeurs usuelles de la créatinine sont de 65 à 120 μ mol/l. Pour les sujets témoins, un bilan biologique a été effectué afin d'éliminer une insuffisance rénale, un diabète, une dyslipidémie.

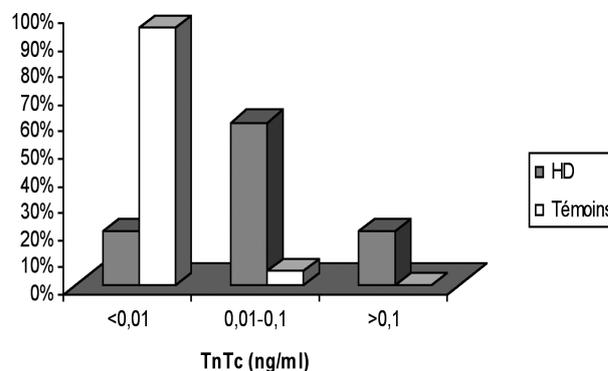
3. L'analyse statistique

L'étude statistique a été réalisée sur le logiciel SPSS pour Windows (version 10.0). L'association entre les variables catégorielles a été testée par le test de Chi². La liaison entre 2 variables continues a été testée par le coefficient de corrélation r de Pearson. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée significative.

RÉSULTATS

Avant les séances d'HD, la TnTc était inférieure à 0,01 ng/ml chez 11 patients (21,2%), comprise entre 0,01 et 0,1 ng/ml chez 32 sujets (61,5 %) et supérieure à 0,1ng/ml chez 9 sujets (17,3%). Dans le groupe témoin, 1 seul sujet (5 %) avait un taux de TnTc compris entre 0,01 et 0,1ng/ml, alors qu'il était inférieur à 0,01ng/ml pour tous les autres (figure 1).

Figure 1 : Répartition des taux sériques de la troponine Tc (TnTc) chez les hémodialysés



Nous avons objectivé une corrélation positive statistiquement significative entre le taux de TnTc et l'insuffisance cardiaque ($p < 0,05$) d'une part et le taux sérique de la CRP ($p < 0,01$) d'autre part. En revanche, il n'y a pas de corrélation entre la valeur de la TnTc et les autres paramètres tels que l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, la tension artérielle, le diabète, la dyslipidémie, les signes électriques d'HVG et les antécédents d'hépatite virale B et C (Tableau I).

L'influence des séances d'hémodialyse a été étudiée chez nos patients en déterminant la TnTc avant et après une séance de dialyse. Quelque soit le taux initial de la TnTc, l'hémodialyse conventionnelle n'a pas modifié le niveau circulant de ce

paramètre. En effet, la valeur moyenne de la TnTc dans notre série avant la séance d'hémodialyse était de 0.148 ± 0.01 ng/dl et de 0.150 ± 0.01 ng/dl après la séance de dialyse. Il n'existe pas de variation du taux sérique de la TnTc chez les hémodialysés avant et après la séance d'hémodialyse (tableau II).

Tableau 1 : Prévalence de certains antécédents selon le taux sérique de la troponine Tc (TnTc)

	TnTc		p
	< 0,01 ng/ml	> 0,1ng/ml	
Sexe	44%	72%	NS
Insuffisance cardiaque	18%	100%	<0.05
Hépatite virale C	80%	54%	NS
Diabète	9 %	11%	NS
Dyslipidémie	9 %	11%	NS
Hypertension artérielle	44%	63%	NS
Thrombose artérioveineuse	54%	22%	NS

Tableau 2 : variation du taux sérique de la troponine Tc (TnTc) avant et après les séances d'hémodialyse

TnTc (ng/ml)	Avant dialyse		Après dialyse		p
	Nombre	%	Nombre	%	
<0,01	11	21,2	7	13,5	NS
0,01-0,1	32	61,5	36	69,2	NS
> 0,1	9	17,3	9	17,3	NS

DISCUSSION

Le taux de la TnTc circulante est élevé chez les IRC au stade d'hémodialyse en dehors de tout épisode aigu d'ischémie myocardique (17,3%). Dans notre étude, la proportion d'insuffisants rénaux chroniques ayant des taux plasmatiques élevés de TnTc varie de 17 à 75% selon les auteurs (8, 9, 10, 11, 12, 13,14). La grande prévalence de l'élévation du taux sérique de la TnTc chez les IRC en dehors de toute pathologie cardiaque aiguë rend difficile l'interprétation de taux de ce marqueur dans le contexte de l'urgence. En effet, le seuil du 99ème percentile, considéré classiquement comme un seuil d'alerte, n'a plus de valeur diagnostique chez les hémodialysés puisque une grande proportion d'entre eux présente déjà des taux supérieurs à ce seuil en dehors de toute pathologie cardiaque ischémique. Ceci a incité certains auteurs à proposer de faire un contrôle trimestriel du taux sérique de la TnTc afin d'obtenir des valeurs de référence pour chaque patient (15).

L'existence d'une corrélation entre l'insuffisance cardiaque et le taux de TnTc, nous permet de proposer d'inclure ce paramètre dans le bilan biologique de routine pour stratifier le risque cardiovasculaire chez les hémodialysés. Selon de nombreuses études, l'élévation de la TnTc aurait une valeur prédictive d'un risque élevé de mortalité (16,17, 18). Dans une étude japonaise, la TnTc est considérée comme le meilleur facteur de stratification du risque cardiovasculaire dans cette population en comparaison avec d'autres marqueurs

biologiques : TnIc, brain natriuretic peptide (BNP) et atrial natriuretic peptide (ANP). Il a été démontré dans cette étude que contrairement à la TnIc, il existe une corrélation entre le taux initial de TnTc et le taux de mortalité (d'origine cardiaque ou non cardiaque par cachexie ou infection) (17). L'association d'une TnTc élevée et d'une histoire clinique d'insuffisance cardiaque est un facteur à haut risque chez les hémodialysés plus sensible que chacun de ces facteurs considéré individuellement (17).

Pour expliquer l'élévation du taux sanguin des cTnT de nombreuses hypothèses ont été évoquées. L'hypothèse d'une réaction croisée avec une substance dialysée a été écartée par Frankel et al. en raison de l'absence de différence significative entre les taux de troponine T avant et après dialyse (18). D'autres auteurs ont évoqué la possibilité d'une réexpression des troponines cardiaques T fœtales dans le muscle strié en raison de la « toxicité » du syndrome urémique et/ou de l'inflammation associée (19). Pour d'autres auteurs, des microlésions du muscle cardiaque seraient à l'origine de l'augmentation des cTnT (20,21). Ces microlésions pourraient être induites par différents mécanismes comme la survenue de petits infarctus du myocarde infracliniques, la distension du muscle cardiaque par surcharge hydrosodée, l'hypertrophie ventriculaire gauche, ou encore la « toxicité » du syndrome urémique (21). Collinson et al. ont évoqué une altération de la clairance des cTnT dans l'insuffisance rénale chronique, mais n'ont pas retrouvé de corrélation significative entre les taux de cTnT et la sévérité de l'insuffisance rénale (10). Deux études ont mesuré les taux de cTnT avant et après transplantation rénale et les deux ont montré une normalisation rapide des taux de cTnT après transplantation chez la majorité des patients qui avaient des valeurs supérieures à la normale avant transplantation (22,23). Pour expliquer cette normalisation rapide des cTnT, certains auteurs ont évoqué soit une diminution de la « toxicité » du syndrome urémique après transplantation, soit une amélioration de la clairance rénale (24). Une étude récente suggère que l'augmentation des cTnT pourrait être liée à une accumulation de certains fragments de cTnT dont la clairance serait diminuée en cas d'insuffisance rénale avancée (3).

CONCLUSION

Les patients hémodialysés présentent fréquemment (17,3%) des taux circulants de TnTc élevés en dehors de toute symptomatologie cardiaque aiguë. Cette élévation de la troponine serait multifactorielle incluant en particulier un dysfonctionnement cardiaque, une hypertrophie ventriculaire gauche ou une inflammation chronique. Chez les hémodialysés, ce marqueur aurait une valeur pronostique et sa détermination régulière pourrait aider à la prise en charge précoce des épisodes coronariens qui restent chez ces patients la première cause de mortalité.

RÉFÉRENCES

1. Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, Bodor G. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clin Chem.* 1998 ;44:1198-208.
2. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. 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; 36:956-69.
3. Diris J, Hackeng C, Kooman J, Pinto Y. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation.* 2004; 109:F23-25.
4. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2065-2071.
5. DeFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tibbler E, Sperger H, Tocchi M, Christenson R, Uretsky B, Smiley M, Gold J, Muniz H, Badalamenti J, Herzog C, Henrich W. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA.* 2003 16;290:353-9.
6. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A. Cardiac Troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false positive results by a second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998; 44:1919-1924.
7. Zeibig R, Lun A, Hoher B, et al. Renal elimination of troponin T and Troponin I. *Clin Chem* 2003;49:1191-1193.
8. Khan, N Wattanasuwan, N Mehta. Prognostic value of serum cardiac Troponin I in ambulatory patients with chronic renal failure undergoing long term hemodialysis" *Journal of Am Col of Cardiol* 2001;38:991-8.
9. Apple FS, Sharkey SW, Hoelt P, Skeate R, Voss E, Dahlmeier BA, Preese LM. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-year outcomes analysis. *Am J Kidney Dis.* 1997 ;3:399-403.
10. Collinson PO, Haddock L, Foo Y, Rosalki SB, Stubbs PJ, Morgan SH, O'Donnell J. Cardiac troponins in patients with renal dysfunction. *Ann Clin Biochem.* 1998 ;35 :380-6.
11. Ooi DS, Veinot JP, Wells GA, House AA. Increased mortality rule out myocardial injury in hospitalized patients with renal insufficiency. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 973-5.
12. Willging S, Keller F, Steinbach A. Specificity of cardiac troponins I and T in renal disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1998; 36: 87-92.
13. Hafner G, Thome-Kromer B, Schaube J et al. Cardiac troponins in serum in chronic renal failure. *Clin. Chem.* 1994; 40: 1790-1.
14. Ooi DS, Veinot JP, Wells GA, House AA. Increased mortality in hemodialyzed patients with elevated serum troponin T: a one-year outcome study. *Clin Biochem.* 1999;32:647-52.
15. A Boulrier, J Y Bosc. Doit-on modifier les normes de la troponine Ic en hémodialyse ? *Immuno-analyse et biologie spécialisée.* 2004 ; 19 :101-104.
16. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Bonanno G, Fatuzzo P, Rapisarda F, Seminara G, Stancanelli B, Bellanuova I, Cataliotti A, Malatino LS. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002: 40:68-75.
17. Ishii J. Risk stratification using serum concentrations of cardiac troponin inpatients with end stage renal disease on chronic maintenance dialysis. *Clinica chimica acta* 2001;312:69-79.
18. Frankel WL, Herold DA, Ziegler TW, Fitzgerald RL. Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Pathol.* 1996;106:118-23.
19. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem.* 2001 ;38:423-49.
20. Mockel M, Schindler R, Knorr L, Muller C, Heller G Jr, Stork TV, Frei U. Prognostic value of cardiac troponin T and I elevations in renal disease patients without acute coronary syndromes: a 9-month outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1489-95.
21. Willging S, Keller F, Steinbach G. Specificity of cardiac troponins I and T in renal disease. *Clin Chem Lab Med.* 1998 ;36:87-92
22. Wu AH, Feng YJ, Roper L, Herbert K, Schweizer R. Cardiac troponins T and I before and after renal transplantation. *Clin Chem.* 1997 ;43:411-2.
23. Fredericks S, Chang R, Gregson H, Bewick M, Collinson PO, Gaze D, Carter ND, Holt DW. Circulating cardiac troponin-T in patients before and after renal transplantation. *Clin Chim Acta.* 2001;310:199-203.
24. Deléavala P, Descombes E, Magninc JL, Martina P, Fellayb G. Comparaison des taux de troponines cardiaques I et T mesurés chez des patients hémodialysés asymptomatiques selon différents immunodosages de dernière génération. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2006 ; 2 : 75-81.