

## DEFIS D'INTERPRETATION DU DOSAGE DES TROPONINES DANS LE DIAGNOSTIC DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

RHOUATI A<sup>(1,2)</sup>, BELGUEDJ R<sup>(1)</sup>, BENCHABI Y<sup>(1,2)</sup>.

1) Service de Cardiologie, CHU Benbadis, Constantine.

2) Laboratoire de Recherche de Prévention de Maladies Chroniques,  
Faculté de Médecine, Université Constantine 3.

E-mail: arhouati@gmail.com

### RÉSUMÉ :

Malgré que les troponines cardiaques soient les marqueurs les plus sensibles et les plus spécifiques de lésion myocardique, leur utilisation dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde est loin de ressembler à un test de grossesse. En effet, on doit toujours prendre en compte le taux absolu de troponine souvent sur une série de prélèvements en intégrant les données de la clinique et de l'électrocardiogramme. Dans cet article, nous allons revoir les principales difficultés associées à l'interprétation du dosage des troponines et notamment les tests hypersensibles afin d'optimiser leur utilisation aux urgences pour confirmer ou exclure rapidement un infarctus du myocarde.

*Mots clés : Troponine, Infarctus du myocarde, Interprétation.*

### ABSTRACT : THE CHALLENGE OF INTERPRETING THE DOSAGE OF TROPONINS IN THE DIAGNOSIS OF MYOCARDIAL INFARCTION.

Despite the fact that cardiac troponins are the most sensitive and specific markers of myocardial injury; their use in the diagnosis of myocardial infarction is far from being like a pregnancy test. In fact, it must always take into account the absolute troponin level, often over a series of samples, integrating clinical and EKG data. In this article, we will review the main difficulties associated with interpreting the dosage of troponins and in particular hypersensitive assays in order to optimize their use in the emergency room to quickly rule in or rule out myocardial infarction.

*Key words: Troponin, Myocardialinfarction, Interpretation.*

## INTRODUCTION

La maladie coronaire avec sa manifestation la plus grave, l'infarctus du myocarde (IDM), est la première cause de mortalité dans le monde avec plus de 9 millions de décès par an. En Algérie, elle est également en première position [1].

Chaque année, en Amérique du nord et en Europe, environ 20 millions de patients consultent aux urgences pour des symptômes évoquant un IDM [2]. Ces symptômes sont très variables et le diagnostic est rarement posé sur la base de la clinique et de l'ECG uniquement. Ceci est notamment le cas des IDM sans sus-décalage du segment ST (IDM non ST+) ou l'ECG peut être normal ou montrer des anomalies non spécifiques. Dans ce cas, le dosage des troponines (Tn) et notamment les troponines hypersensibles (Tnhs) est devenu actuellement incontournable pour le diagnostic.

Ce dosage permet d'éliminer rapidement un IDM, ce qui est important pour la majorité des patients consultant aux urgences chez qui les symptômes sont dus à des causes bénignes. Le diagnostic précoce permet également de commencer le traitement rapidement et de désengorger les pavillons d'urgences.

## C'EST QUOI LES TROPONINES CARDIAQUES ?

Les troponines sont des protéines structurales qui permettent aux cellules musculaires de se contracter. Il s'agit d'un complexe protéique composé de trois protéines : Troponine T, I et C. Il existe des tests pour doser les formes spécifiques au muscle cardiaque des troponines T et I mais pas pour la troponine C. Donc, lorsqu'on parle de troponines cardiaques (cTn), il s'agit des troponines T ou I [3].

Lorsque les cellules myocardiques sont lésées, les troponines cardiaques (cTn T et cTnI) passent dans la circulation où on peut les doser. Il est très important de savoir que l'IDM n'est qu'une cause de lésion myocardique qui peut être secondaire à plusieurs situations pathologiques.

## C'EST QUOI LES TROPONINES HYPERSENSIBLES (CTNHS)?

Depuis leur introduction en 1987, les tests de dosage des Tn sont devenus de plus en plus sensibles. Pour parler d'un test hypersensible, il faut qu'il soit capable de détecter avec précision des taux très faibles de cTn. Ceci est défini par deux critères analytiques : 1) détection de concentrations de cTn chez au moins 50% des individus en bonne santé et 2) une précision adéquate avec un coefficient de variation < 10% (déviations standard divisées par la concentration moyenne obtenue sur des mesures répétées sur le même échantillon) [4].

Actuellement, il existe un seul test hypersensible pour la cTnT (Roche Elecsys hs-cTnT) et plusieurs tests pour la cTnI (Abbott ARCHITECT STAT Troponin I hs-cTnI, Siemens ADVIA Centaur hs-cTnI, Beckman-Coulter Access hs-cTnI, ...) [5]. Chaque test a ses propres caractéristiques analytiques définies essentiellement par ces trois paramètres: limite du blanc (Limit of blanc: LoB), limite de détection (Limit of detection: LoD) et limite supérieure de l'intervalle de référence au 99<sup>ème</sup> percentile (99th percentile Upper Reference Limit: URL)

La LoB est la concentration maximale de cTn donnée par le test dans un échantillon ne contenant pas de cTn.

La LoD est la concentration minimale de cTn qui peut être mesurée de façon fiable et distinguée de la LoB. Elle définit la positivité de détection mais elle n'est pas nécessairement anormale. L'URL est la concentration supérieure au 99<sup>ème</sup> percentile d'une population de référence et elle est considérée comme anormale [6]; c'est à dire que 99% des sujets normaux vont avoir une valeur inférieure à cette limite.

Les caractéristiques analytiques des tests de cTn hypersensibles les plus utilisés sont détaillées dans le tableau I.

Tableau I. Tests de troponines hypersensibles les plus utilisés [5].

Name	Assay Type	LoB	LoD	99 <sup>th</sup> percentile/URL	10% CV
Roche Diagnostics Elecsys	hs-cTnT	3ng/L	5ng/L	14ng/L	13ng/L
Abbott ARCHITECT STAT Troponin I	hs-cTnI	1.3ng/L	1.9ng/L	26ng/L	4.7ng/L
Beckman Coulter Access hs-cTnI	hs-cTnI	1.7ng/L	2.3ng/L	17ng/L	5.6ng/L
Siemens hs-cTnI ADVIA Centaur	hs-cTnI	0.9ng/L	2.2ng/L	47ng/L	9ng/L

\* CV: Coefficient de variation, LoB: Limite du Blanc, LoD: Limite de détection.

## QUELLE EST LA DÉFINITION DE L'IDM?

D'après la 4<sup>ème</sup> définition universelle de l'IDM publiée en 2018, la détection d'une valeur de cTn supérieure à l'URL définit une lésion myocardique. Cette lésion est considérée comme aigue s'il y a augmentation et/ou diminution des valeurs de cTn. On parle d'un IDM lorsque cette lésion myocardique aigue survient dans le contexte d'une ischémie myocardique.

En plus de la classification de l'IDM selon l'existence ou non d'un sus-décalage du segment ST à l'ECG (IDM ST+ qui nécessite une re-perfusion urgente sans attendre les résultats de cTn et IDM non ST+); on peut classer l'IDM en 5 types avec des aspects pathologiques, cliniques, pronostiques et thérapeutiques différents. Parmi ces sous groupes, les types 1 et 2 sont les plus importants en pratique (tableau II). Le type 1 (l'IDM classique) est précipité par une rupture ou une érosion d'une plaque d'athérosclérose entraînant une thrombose intraluminaire. C'est ce type qui nécessite un traitement antithrombotique et souvent une procédure invasive pour traiter la lésion coupable. Dans l'infarctus de type 2, il y a un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène secondaire à une lésion coronaire non athéroscléreuse (spasme, dissection ou embolie coronaires) ou à un problème extracoronaire avec défaut d'apport (bradycardie, anémie, hypoxie ou hypotension sévères) ou augmentation des besoins en oxygène (tachycardie ou hypertension sévères) [7].

## COMMENT EXCLURE RAPIDEMENT UN IDM ? (RAPID RULE OUT)

### 1. Troponine non détectable à la présentation

Le principal avantage des tests de cTnhs est leur capacité de réduire l'intervalle initial «Tn aveugle» durant les premières heures d'un IDM, ce qui permet d'éliminer ou de confirmer rapidement le diagnostic [2]. La détection de taux très faibles de cTn inférieurs à la LoD permettra donc d'éliminer un IDM. Ceci a été confirmé par un certain nombre d'études [8-11] et a été intégré dans les algorithmes proposés par les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie en 2015 [12]. Cependant, il est important de noter qu'un seul taux de cTnhs n'est pas très sensible pour les patients se présentant très précocement et selon les recommandations de l'ESC 2015, cette stratégie ne s'applique que si le début de la douleur remonte à plus de 3 heures. Globalement, avec une seule valeur de cTn inférieure à la LoD, on peut éliminer un IDM chez 20-30% des patients se présentant aux urgences [13].

Tableau II. Différents critères d'infarctus du myocarde.

Critères d'infarctus du myocarde de type 1	Critères d'infarctus du myocarde de type 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>Détection d'une montée et/ou d'une baisse des valeurs de cTn avec au moins une valeur au-dessus du 99<sup>ème</sup> percentile.</li> <li>Et avec au moins un des éléments suivants:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>symptômes d'ischémie myocardique;</li> <li>modifications ECG ischémiques nouvelles;</li> <li>apparition d'ondes Q pathologiques;</li> <li>preuve à l'imagerie d'une perte nouvelle de myocarde viable ou d'une anomalie nouvelle de la cinétique segmentaire avec un aspect compatible avec une cause ischémique;</li> <li>identification d'un thrombus coronaire par l'angiographie, incluant l'imagerie intracoronaire, ou l'autopsie.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Détection d'une montée et/ou d'une baisse des valeurs de cTn avec au moins une valeur au-dessus du 99<sup>ème</sup> percentile, et preuve d'un déséquilibre entre l'offre et la demande myocardiques en oxygène non lié à une thrombose coronaire, et au moins un des éléments suivants:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>symptômes d'ischémie myocardique;</li> <li>modifications ECG ischémiques nouvelles;</li> <li>apparition d'ondes Q pathologiques;</li> <li>preuve à l'imagerie d'une perte nouvelle de myocarde viable ou d'une anomalie nouvelle de la cinétique segmentaire avec un aspect compatible avec une cause ischémique.</li> </ul> </li> </ul>

2. Cinétique de troponines

Pour la plupart des patients, il est nécessaire de répéter le dosage de cTn après 1, 2 ou 3 heures pour éliminer une variation significative correspondant à une lésion myocardique aiguë. Un groupe d'experts a proposé qu'une variation > 20% est considérée comme significative [14]. Cependant, les variations absolues plutôt que relatives sont préférables et plus faciles à utiliser surtout pour des taux faibles de cTn [15,16].

Les recommandations de l'ESC proposent deux algorithmes basés sur des intervalles de 1 et de 3 heures entre les deux prises. Des algorithmes de 2 heures ont été également proposés [17]. Ces derniers semblent plus adaptés à notre pratique puisque ils offrent le meilleur compromis entre la fiabilité des analyses, le nombre de prélèvements nécessaires et la durée du séjour aux urgences. En effet, l'analyse prend environ une heure au niveau du laboratoire et les algorithmes 0-1h obligent parfois d'entreprendre le deuxième prélèvement avant d'avoir les résultats du premier. De plus, les variations minimales des taux de cTn nécessitent des performances analytiques élevées pour éviter les erreurs [5,18].

3. Scores de risque et angor instable

Malgré qu'il faut toujours prendre en considération les données cliniques et de l'ECG dans la prise en charge des patients, certains algorithmes intègrent des scores spécifiques dans la décision (scores TIMI, GRACE, HEART,...)(tableau III, figure 1) [12,19]. L'utilité de ces scores est controversée. Concernant le diagnostic d'IDM, les cTnhs sont suffisantes et on n'a pas besoin de ces scores, mais la libération d'un patient est une autre décision qui est basée sur le risque global qui ne dépend pas seulement des taux de cTn [2]. Il faut toujours penser aux autres diagnostics alternatifs qui peuvent être graves (Embolie pulmonaire, dissection de l'aorte,...).

Par ailleurs, l'absence d'élévation de cTn élimine certes un IDM mais elle n'élimine en aucun cas la forme de syndrome coronarien aigu (SCA) où il n'y a pas d'élévation de cTn c'est à dire l'angor instable (AI) (figure 2). Ce dernier est associé à un risque plus faible à court terme mais le risque d'IDM à long terme est important et une prise en charge cardiologique est nécessaire [20].

Tableau III. Le score HEART [19].

Score HEART - Evaluation du risque de pathologie coronarienne dans la douleur thoracique		
History (Anamnèse)	Fortement évocatrice	2
	Modérément évocatrice	1
	Peu évocatrice	0
ECG	Sous-décalage de ST significatif	2
	Trouble de la repolarisation non spécifique	1
	Normal	0
Age	≥ 65 ans	2
	> 45 - < 65 ans	1
	≤ 45 ans	0
Risk factors (Facteurs de risque cardiovasculaire)	≥ 3 facteurs de risque CV ou athérosclérose	2
	1 à 2 facteurs de risque CV	1
	Aucun facteur de risque CV connu	0
Troponine	≥ 3 x seuil de positivité	2
	1-3 x seuil de positivité	1
	≤ seuil de positivité	0
Total		

Facteurs de risque: hypercholestérolémie, hypertension, diabète sucré, tabagisme, antécédents familiaux, obésité.  
 Maladie athérosclérotique: antécédents de revascularisation coronaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et maladie vasculaire périphérique.

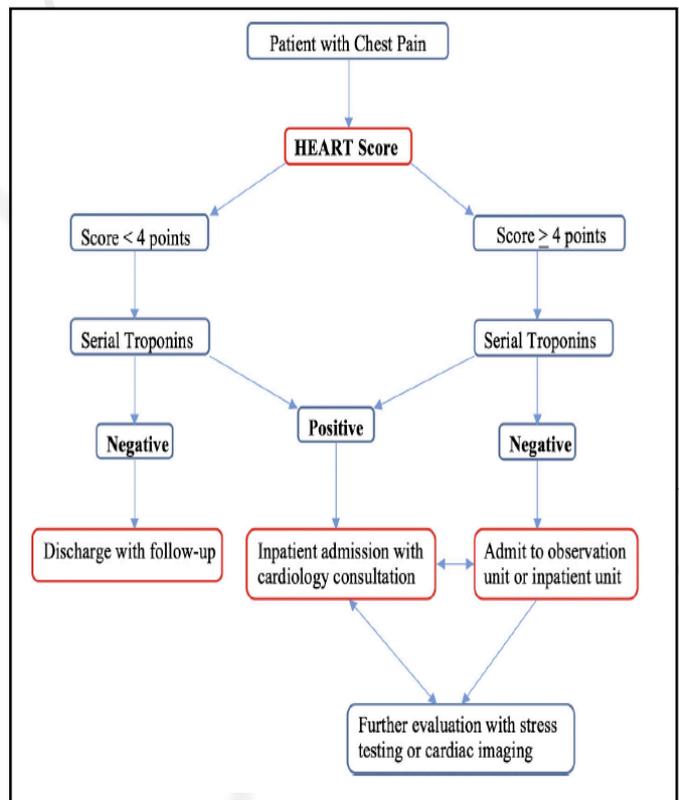


Figure 1. L'utilisation du score HEART pour l'évaluation de la douleur thoracique aux urgences [19].

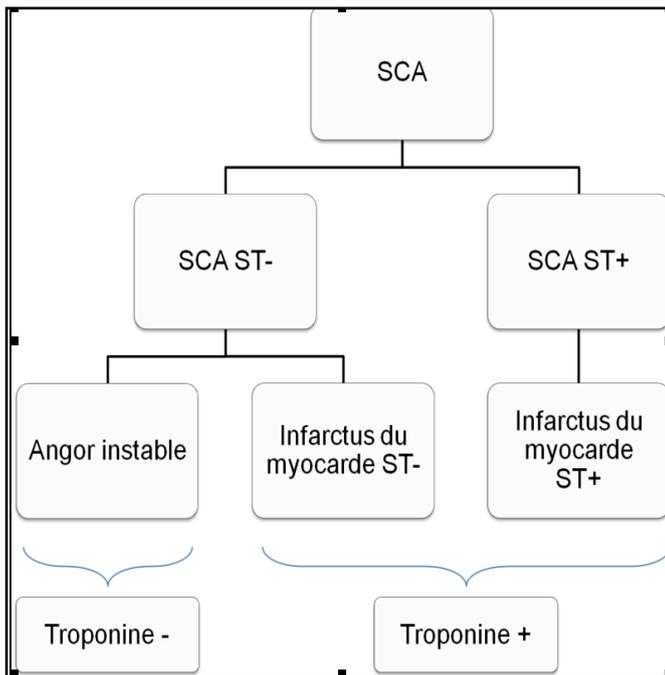


Figure 2. Classification des syndromes coronariens aigus (SCA). SCA ST+ : SCA avec sus-décalage du segment ST. SCA ST- : SCA sans sus-décalage du segment ST. Troponine - : absence d'élévation ou de diminution de cTn. Troponine + : élévation ou diminution de cTn.

L'incidence de l'angor instable est de plus en plus faible avec l'amélioration de la sensibilité des tests de cTn. Actuellement, elle est de 7 à 16% par rapport aux autres SCA (IDM ST+ et non ST+) [21,22]. Le diagnostic est fait exclusivement sur les données de la clinique et de l'ECG.

### COMMENT CONFIRMER RAPIDEMENT UN IDM (RAPID RULE IN) ?

#### 1. Troponine très élevée à la présentation

Un taux de cTn supérieur à 5 fois l'URL chez des patients consultant aux urgences pour une douleur thoracique est associé à une valeur prédictive d'IDM proche de 90%. Dans ce cas, et si le contexte clinique est assez typique, il n'est pas obligatoire de demander un deuxième dosage pour confirmer le diagnostic [12,23].

#### 2. Cinétique de troponines

Une variation significative des taux de cTn est un critère obligatoire dans la définition universelle de l'IDM. Cette variation permet d'éliminer les lésions myocardiques chroniques qui peuvent être secondaires à plusieurs situations cardiaques et extra-cardiaques. Devant une variation significative, on ne retient le diagnostic d'IDM qu'en présence de contexte ischémique attesté par des symptômes et/ou des signes d'ischémie myocardique. Sinon, il peut s'agir de lésion myocardique aiguë d'origine non ischémique (tableau IV, figure 3). En présence d'ischémie myocardique aiguë, il peut s'agir d'un IDM de type 1 par rupture ou érosion d'une plaque d'athérosclérose ou d'un IDM de type 2 généralement secondaire à une cause extra coronaire responsable d'un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène et dont le traitement dépend de la cause [7].

Dans certaines situations, une variation significative des valeurs de cTn ne peut pas être mise en évidence malgré que le patient présente un IDM. C'est le cas notamment des patients se pré-

Tableau IV. Etiologies d'élévation de cTn en dehors de l'IDM [8].

• Causes cardiaques	• Causes systémiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Insuffisance cardiaque.</li> <li>o Myocardite.</li> <li>o Cardiomyopathie.</li> <li>o Syndrome de Takotsubo.</li> <li>o Procédure de revascularisation coronaire.</li> <li>o Autres procédures cardiaques.</li> <li>o Ablation par catheter.</li> <li>o Défibrillation.</li> <li>o Contusion cardiaque.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Sepsis, maladie infectieuse.</li> <li>o Dysfonction rénale chronique.</li> <li>o AVC, hémorragie sous arachnoïdienne.</li> <li>o Embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire.</li> <li>o Maladie infiltrative, e.x. amylose, sarcoidose.</li> <li>o Agents chimiothérapeutiques.</li> <li>o Patients aux soins intensifs.</li> <li>o Exercice intense.</li> </ul>

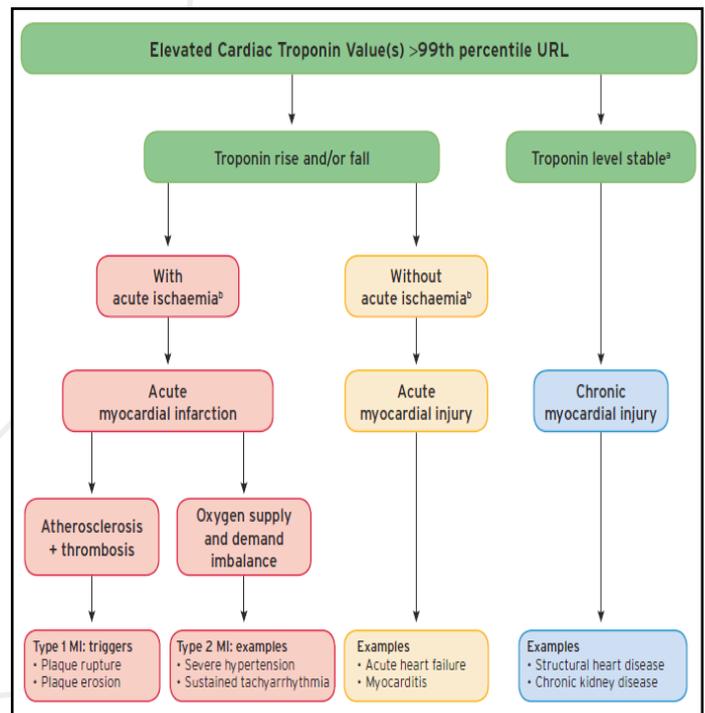


Figure 3. Modèle d'interprétation de lésions myocardiques [7].

MI = infarctus du myocarde; URL = limite supérieure de l'intervalle de référence. a) Stable: variation < 20% des valeurs de troponine. b) Ischaemia: signes et/ou symptômes d'ischémie myocardique clinique.

sentant tardivement en phase de plateau (figure 4). Dans ce cas, un troisième dosage peut être utile pour confirmer le caractère dynamique des taux de cTn [7].

#### 3. Faux positifs

Même si elle n'est pas due à un IDM, toute élévation de cTn est secondaire à une lésion myocardique qui est associée à un mauvais pronostic et donc on ne peut pas parler de « faux positifs » [2].

Rarement, des taux élevés, voire très élevés de cTn peuvent se voir en l'absence de lésions myocardiques et sont dus à des interférences avec des anticorps hétérophiliques, des auto-anticorps anti cTnI ou une myopathie concernant la cTnT. Si le taux élevé persiste à plusieurs reprises sans contexte évocateur, un taux normal avec un autre test confirme qu'il s'agit d'un faux positif [24].

#### QUE FAIRE POUR LES PATIENTS EN ZONE GRISE ?

Environ un tiers des patients ne répondent ni aux critères de rule in, ni à ceux de rule out et sont gardés en observation en ré-

JAM

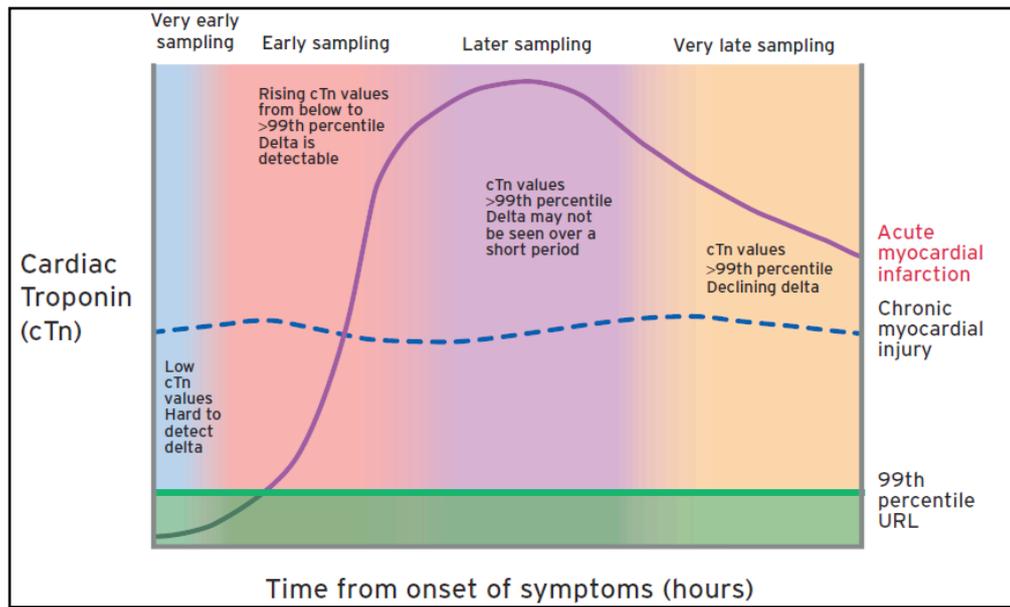


Figure 4. Illustration de la cinétique de troponine cardiaque après une lésion myocardique aiguë y compris dans l'infarctus du myocarde [7].

cTn = troponine cardiaque; URL = limite supérieure de l'intervalle de référence.

pétant les ECG et le dosage de cTn (figure 5). Ces situations qui concernent surtout des sujets âgés et des coronariens chroniques nécessitent un jugement clinique et parfois de l'imagerie pour confirmer ou exclure le diagnostic [2,25].

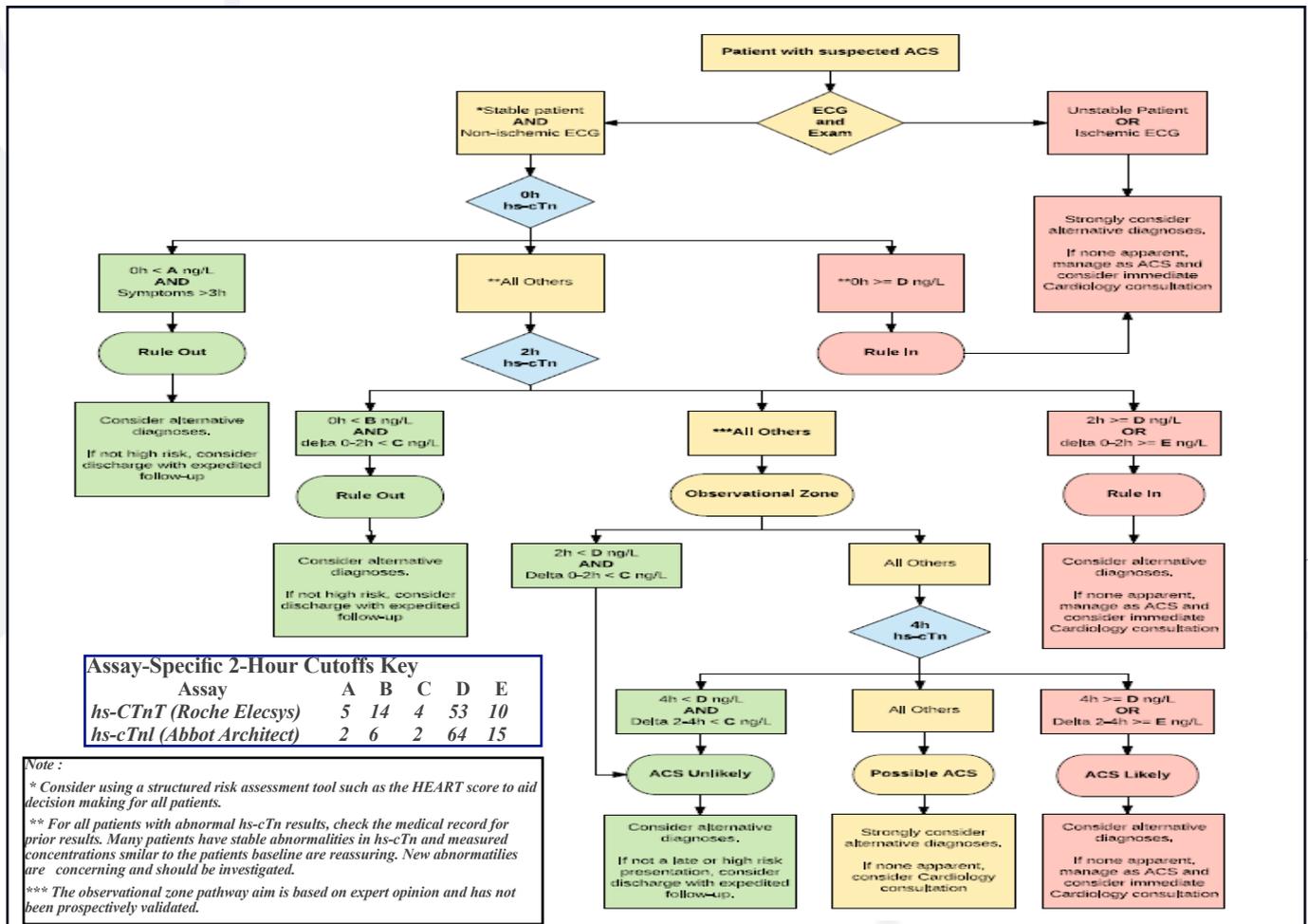


Figure 5. Algorithme à 2 heures pour le diagnostic de SCA en utilisant des cTnhs [5].

## TROPONINES HYPERSENSIBLES ET DYSFONCTION RÉNALE

Les patients ayant une dysfonction rénale (débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) sont considérés comme des patients à risque cardiovasculaire élevé, voire très élevé [26]. Cependant, le diagnostic d'IDM peut être difficile dans cette population du fait de plusieurs raisons : la présentation clinique est souvent atypique, l'ECG peut montrer des troubles de repolarisation secondaire à l'HVG et aux troubles ioniques rendant l'interprétation difficile et enfin le taux de cTn est fréquemment supérieur à l'URL en dehors de toute ischémie aiguë [2]. De plus, le traitement médical et les procédures indiquées dans la prise en charge de l'IDM peuvent être associés à un risque supplémentaire chez ces patients fragiles.

Malgré ces considérations, les tests de cTns gardent une fiabilité acceptable pour le diagnostic d'IDM et les variations absolues lors des dosages répétés ne diffèrent pas significativement par rapport aux patients à fonction rénale normale [27,28].

**CONFLITS D'INTÉRÊTS :** *Aucun.*

**DATE D'ENVOI :** 15/06/2020.

**DATE D'ACCEPTATION :** 18/01/2022.

**DATE DE PUBLICATION :** 24/03/2022.

## RÉFÉRENCES

- Naghavi, Mohsen et al Global.** Regional and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2016; 390, Issue 10100: 1151-1210.
- Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P & al.** Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 70, Issue 8: 996-1012.
- Semra K, Belkacem L, Benlatreche C.** Interets et limites du dosage de la troponine dans l'infarctus du myocarde. *Journal Algérien de Médecine*. Janvier/Mars 2019 ; XXVII,1: 12-19.
- Apple FS, Collinson PO.** For the IFCC Task Force on clinical applications of cardiac biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 2011; 58:54-61.
- Andruchow JE, Kavsak PA, Mc Rae A.** Contemporary Emergency Department Management of Patients with Chest Pain: A Concise Review and Guide for the High-Sensitivity Troponin Era. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017.doi:10.1016/j.cjca.2017.11.012.
- Summers, Shane M et al.** High sensitivity troponin: The Sisyphus pursuit of zero percent miss rate for acute coronary syndrome in the ED. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2018; 36, Issue 6: 1088-1097.
- Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Chaitman B, Bax J, Morrow D, White H.** Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 14 January 2019; 40, Issue 3: 237-269.
- Body R, Burrows G, Carley S & Lewis PS.** Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a sensitive troponin I assay. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2015 ; 52(5) : 543-549.
- Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ.** Undetectable High-Sensitivity Cardiac Troponin T Level in the Emergency Department and Risk of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63, Issue 23: 2569-2578.
- Giménez R, Maria et al.** Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168, Issue 4: 3896-3901.
- Body R, Carley S, Mc Dowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K & al.** Rapid Exclusion of Acute Myocardial Infarction in Patients With Undetectable Troponin Using a High-Sensitivity Assay. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 58, Issue 13: 1332-1339.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al.** 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016; 37:267–315.
- Carlton E, Body R.** Understanding cardiac troponin part 2: early rule out of acute coronary syndrome. *Emergency Medicine Journal*. 2018; 35: 192-197.
- Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S & al.** Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart Journal*. 2012; 33: 2252-2257.
- Storrow AL et al.** Absolute and relative changes (delta) in troponin I for early diagnosis of myocardial infarction: Results of a prospective multicenter trial. *Clinical Biochemistry*. 2015; 48, Issues 4–5: 260-267.
- Simpson P, Tirimacco R, Cowley P, Siew M, Berry N, Tate J, & Tideman P.** A comparison of cardiac troponin T delta change methods and the importance of the clinical context in the assessment of acute coronary syndrome. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2019; 56(6): 701-707.
- Mc Rae, Andrew D & al.** Comparative Evaluation of 2-Hour Rapid Diagnostic Algorithms for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017; 33, Issue 8: 1006-1012.
- Peter A Kavsak, Clark L, Jaffe AS.** Effect of Repeat Measurements of High-Sensitivity Cardiac Troponin on the Same Sample Using the European Society of Cardiology 0-Hour/1-Hour or 2-Hour Algorithms for Early Rule-Out and Rule-In for Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*. Jun 2017; 63(6): 1163-1165.
- Long B & al.** An end-user's guide to the HEART score and pathway. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017; 35, Issue 9: 1350-1355.
- Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C & al.** Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J*. 2013; 165: 371-8.e3.
- D'Souza M, Sarkisian L, Saaby L & al.** Diagnosis of unstable angina pectoris has declined markedly with the advent of more sensitive troponin assays. *Am J Med*. 2015; 128: 852-860.
- Odqvist M, Andersson PO, Tygesen H, Eggers KM, Holzmann MJ.** High-Sensitivity Troponins and Outcomes After Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 71, Issue 23: 2616-2624.
- Mueller-Hennesen M, Mueller C, Giannitsis E & al.** Serial Sampling of High-Sensitivity Cardiac Troponin T May Not Be Required for Prediction of Acute Myocardial Infarction Diagnosis in Chest Pain Patients with Highly Abnormal Concentrations at Presentation. *Clin Chem*. 2017; 63(2): 542-551.
- Mair J, Lindahl B, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Möckel M & al.** What to do when you question cardiac troponin values. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2018; 7(6): 577-586.
- Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J & al.** Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016; 207: 238-45.

**26. Mach F, Baigent C, Catapano AL & al.** ESC Scientific Document Group. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2019 Nov; 290:140-205.

**27. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C & al.** Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponine assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2015; 131: 2041-50.

**28. Szczykowska J, Hryszko T, Naumnik B.** Cardiac troponins in chronic kidney disease patients with special emphasis on their importance in acute coronary syndrome. *Advances in Medical Sciences*. 2019; 64, Issue 1: 131-136.