

Intérêt de la troponine sérique en tant que marqueur d'une atteinte du myocarde en médecine vétérinaire

SANDERSEN C.¹, REMY B.², OLEJNIK D.³, AMORY H.¹

¹ Département clinique des Animaux de Compagnie et des Equidés, Pôle Equin, Bâtiment B41

² Département des Sciences fonctionnelles – Physiologie de la Reproduction, Bâtiment B42

³ Département des Sciences fonctionnelles – Physiologie, Bâtiment B42

Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster, 20, 4000 Liège, Belgique

Correspondance : Dr Charlotte Sandersen Tél. : +32(0)4/366.41.03 Email : charlotte.sandersen@ulg.ac.be

RESUME

Le complexe des troponines est constitué de protéines structurales qui sont contenues dans différents muscles striés du corps humain et animal. Il consiste en trois parties dénommées troponine I, T et C respectivement. Les troponines I et T myocardiques sont distinctes de leurs formes musculaires striées, et en cas de lésion myocardique, elles sont libérées dans la circulation. Leur dosage sérique est réalisé en routine en médecine humaine pour la détection et l'estimation de la gravité des infarctus du myocarde. Récemment, le dosage des troponines cardiaques a été décrit en médecine vétérinaire, principalement dans le cadre de la détection de pathologies myocardiques chez le chien et le chat. Cependant, le dosage des troponines cardiaques a également permis de mettre en évidence une atteinte myocardique dans plusieurs autres pathologies cardiaques et non cardiaques chez différentes espèces animales. Dans l'espèce équine, des valeurs de référence des troponines cardiaques ont été établies chez des chevaux sains, et des augmentations des taux sériques de la troponine I cardiaque ont été démontrées chez des chevaux sains après un effort physique intense et chez des poulains souffrant de septicémie. En conclusion, le dosage des troponines I cardiaques constitue un marqueur intéressant de lésions myocardiques dont l'intérêt en médecine équine mériterait d'être exploré de façon plus approfondie.

1. INTRODUCTION

Quelle que soit l'espèce considérée, la détection d'une atteinte du myocarde, sa différenciation d'une atteinte respiratoire primaire, et l'évaluation de sa gravité et de sa progression sont essentielles pour le choix d'un traitement adapté et pour l'établissement d'un pronostic (Schober *et al.*, 2002a). Le diagnostic des atteintes du myocarde en médecine vétérinaire se base en général sur les signes cliniques présentés et sur les résultats d'examen radiographiques, électrocardiographiques et échocardiographiques, mais la sensibilité de ces tests est faible, surtout en cas d'atteintes légères ou modérées du myocarde (Burgener *et al.*, 2006).

En médecine humaine, le dosage de différents marqueurs sériques utiles au diagnostic d'atteintes du myocarde a connu un développement considérable dans les quarante dernières années. Plusieurs de ces marqueurs sont actuellement utilisés en routine chez les patients humains (Karmen *et al.*, 1954 ; Jessani et Lip, 2006). Parmi ces marqueurs, le dosage des troponines cardiaques est considéré comme étant le marqueur de référence pour détecter une lésion du myocarde (Rosenbaum et Januzzi, 2008 ; White et Chew, 2008 ; Wu et Jaffe, 2008). Par contre, les marqueurs cardiaques sont encore peu utilisés en médecine vétérinaire. Les raisons pourraient en être un manque de connaissance de ces techniques de diagnostic, un manque de disponibilité

de méthodes de dosages spécifiques, ou encore un manque d'intérêt pour ces techniques en raison de la très faible incidence des atteintes myocardiques en médecine vétérinaire comparativement à la médecine humaine. En effet, les pathologies myocardiques, dont principalement celles associées à des infarctus du myocarde, présentent une haute prévalence chez l'homme (Dutta *et al.*, 2006). Pourtant, l'intérêt diagnostique des marqueurs sériques ne se limite pas au diagnostic des infarctus : de nombreuses autres pathologies cardiaques sont associées à une augmentation de ces marqueurs, et ce parfois même avant l'apparition de lésions histologiques du myocarde (Keffer, 1996 ; Lauer *et al.*, 1997 ; Fishbein *et al.*, 2003).

Le but de cet article est de décrire la structure et le métabolisme du complexe des troponines et de passer en revue les applications cliniques du dosage sérique des troponines cardiaques en médecine vétérinaire.

2. STRUCTURE ET FONCTION DU COMPLEXE DES TROPONINES

2.1. Structure

Le complexe des troponines, dont le poids moléculaire est de 83 kD, fait partie de l'appareil contractile des muscles striés (Hegner *et al.*, 1997). Il est localisé au niveau des filaments fins des sarcomères et est constitué de trois sous-unités : la troponine I, la troponine C et la troponine T. Ces dernières participent à l'interaction entre l'actine et la myosine pendant la contraction musculaire, qui est médiée par le calcium (Cummins et Perry, 1978 ; Parmacek et Leiden, 1991 ; Burgener *et al.*, 2006).

La troponine T, avec un poids moléculaire se situant entre 37 et 43 kD, relie deux molécules voisines de la tropomyosine et attache le complexe des troponines sur la chaîne de tropomyosine. La troponine T cardiaque présente 6 à 11 acides aminés différents au niveau de la partie N terminale par rapport à l'isoforme squelettique (Katus *et al.*, 1991).

La troponine I, dont le poids moléculaire se situe entre 21 et 24 kD, est responsable de l'inhibition de la liaison entre l'actine et la myosine. Son isoforme cardiaque possède 33 acides aminés supplémentaires au niveau de la partie N terminale et présente seulement 40 % d'homologie structurale avec l'isoforme musculaire squelettique (Wilkinson et Grand, 1978 ; O'Brien *et al.*, 1997).

La troponine C, dont le poids moléculaire est de 18 kD, se fixe au calcium, ce qui provoque une modification conformationnelle et libère ainsi le site de liaison de l'actine pour la myosine, permettant le couplage excitation-contraction. Elle est inhibitrice de la troponine I (Collinson *et al.*, 2001 ; Katrukha *et al.*, 1997). Etant donné qu'il n'y a pas de différence majeure entre la forme squelettique et la forme cardiaque de cette molécule, un dosage de la troponine C est non spécifique pour la détection des atteintes du myocarde (Cummins et Perry, 1978).

D'un point de vue génétique, les troponines cardiaques I et T sont codées par des gènes différents de ceux qui codent pour leur isoforme musculaire squelettique (Burgener *et al.*, 2006).

2.2. Cinétique de la libération des troponines

En cas de dommage des cardiomyocytes, les troponines sont libérées, et cette libération n'est pas homogène. En effet, elle dépend de la nature de la lésion (hypoxique, toxique, métabolique, traumatique ou inflammatoire), ainsi que de la durée et de la progression de cette dernière. En général, la libération des troponines se produit en deux phases : la première consiste en une augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire, ce qui permet une libération des troponines libres, et la seconde consiste en une nécrose de la cellule, ce qui induit une libération des troponines liées (Mair, 1999). Des événements ponctuels, comme par exemple une contusion cardiaque suite à un traumatisme ou une blessure du myocarde lors d'un cathétérisme, sont suivis d'une augmentation des troponines sériques 4 à 8 heures après l'induction de la lésion. Ensuite, les concentrations sériques diminuent et retournent à leur valeur basale endéans les 2 à 3 jours (Schober *et al.*, 1999 ; Kirbach *et al.*, 2000). La troponine I atteint son pic sérique de façon plus précoce et décline plus rapidement que la troponine T (Peivandi *et al.*, 2004). En cas d'infarctus du myocarde, après la phase d'ischémie et de nécrose initiales, la reperfusion induit un endommagement sévère et prolongé des cardiomyocytes, et dès lors un second pic sérique peut être observé, qui apparaît entre le 4^e et le 6^e jour post infarctus et se prolonge pendant 10 à 14 jours (Mair, 1999). La demi-vie de la troponine T est de 120 minutes (Katus *et al.*, 1991). Le profil d'élimination dépend, comme pour la troponine I, de l'étendue de la nécrose.

La libération des troponines se fait en général sous forme de complexes, majoritairement sous forme de complexes binaires de type « troponine cardiaque I – troponine cardiaque C », et en plus faible proportion sous forme de complexes tertiaires de type « troponine cardiaque T – troponine cardiaque I – troponine cardiaque C ». Ces complexes sont instables, et endéans les quelques heures qui suivent leur

libération, des formes séparées ou complexées avec d'autres éléments de ces complexes se retrouvent au niveau sérique (Parmacek et Leiden, 1991 ; Levèvre, 2002). Les troponines cardiaques I et C sont dégradées par le foie, le pancréas et le système réticulo-endothélial et sont excrétées par le rein (Mair, 1999).

2.3. Choix du biomarqueur

Bien que la troponine T et la troponine I présentent toutes les deux une valeur diagnostic d'atteinte du myocarde (Katus *et al.*, 1989), la troponine I semble, selon certains auteurs, plus sensible à cette fin (Schober *et al.*, 1999 ; Kirbach *et al.*, 2000 ; Schober *et al.*, 2002b). Cependant, les avis à ce propos divergent en fonction de l'espèce et du type de pathologie ciblée.

2.3.1. Modèles expérimentaux

Dans un modèle d'insuffisance cardiaque induite par tachycardie suite à l'administration d'un sympathomimétique (l'ociprénaline) chez le rat, la troponine T a été démontrée comme étant plus sensible que la troponine I pour détecter l'apparition des lésions myocardiques (Bertsch *et al.*, 1997). De la même façon, l'induction expérimentale d'une nécrose du myocarde chez le rat au moyen de doxorubicine a démontré que la troponine T s'est avérée plus sensible pour la détection des lésions myocardiques que la troponine I (Bertinchant *et al.*, 2003). Enfin, chez des lapins, la troponine T s'est également avérée plus sensible que la troponine I pour détecter les atteintes du myocarde suite à l'administration de chélateurs de fer (Adamcova *et al.*, 2003).

2.3.2. Expérience clinique en médecine humaine

Chez l'homme, la troponine I est considérée par certains auteurs comme étant plus sensible que la troponine T pour détecter des atteintes légères du myocarde après infarctus (Harris *et al.*, 2000) ou des traumatismes locaux secondaires à un cathétérisme cardiaque (Genser *et al.*, 1997). Cependant, la majorité des études qui ont comparé la troponine I et la troponine T pour le diagnostic des maladies coronariennes en médecine humaine conclut à une spécificité et sensibilité identiques des deux tests (Wu, 1999).

2.3.3. Expérience clinique en médecine vétérinaire

L'analyse de 500 prélèvements de sérum réalisés chez des chiens et des chats souffrant de diverses pathologies cardiaques a démontré qu'aucune des deux troponines ne présentait d'élévation dans 174 des cas, les deux troponines présentaient une élévation dans 155 prélèvements et seule la troponine I montrait un taux élevé (allant jusqu'à 200 fois la valeur basale) dans 152 des cas. Seuls 19 prélèvements montraient une augmentation du taux de la troponine T sans élévation du taux de troponine I (Schober *et al.*, 2002a).

3. TECHNIQUES DE DOSAGE DES TROPONINES

Les troponines sont phylogénétiquement fortement conservées. En d'autres termes, les troponines ont présenté très peu de modifications au cours de l'évolution et présentent dès lors de grandes similitudes structurales entre espèces animales (Wilkinson et Grand, 1978). Ainsi, près de 95% de la séquence en acides aminés de la troponine humaine est identique à celle des autres espèces de mammifères (Rishniw et Simpson, 2005). Cette homologie entre espèces des séquences d'acides aminés permet d'utiliser les mêmes tests sérologiques en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine (Cummins et Perry, 1987 ; Hastings, 1996 ; O'Brien *et al.*, 1997 ; Collinson *et al.*, 2001 ; Rishniw et Simpson, 2005 ; Spratt *et al.*, 2005). Les tests de laboratoire actuellement disponibles pour le dosage des troponines circulantes consistent en des ELISA utilisant un ou plusieurs anticorps monoclonaux ou polyclonaux dirigés contre les troponines humaines : un anticorps détecte la protéine d'intérêt et un autre anticorps révèle la présence du premier. Il existe des tests de première, deuxième ou troisième génération, qui diffèrent selon le type d'anticorps utilisés, la capacité de détection des épitopes immunologiques, la sensibilité, la spécificité, l'hétérogénéité des standards de troponine humaine utilisés et le seuil de détection (Schober *et al.*, 2002b). Les tests de troisième génération sont particulièrement intéressants car ils ont été développés dans le but de développer des seuils de détection inférieurs à ceux des autres tests.

Le dosage des troponines circulantes se fait préférentiellement sur sérum, le dosage sur plasma donnant des valeurs situées 20 à 30 % en dessous des valeurs obtenues sur sérum (Stieglér *et al.* 2000). Une coagulation complète doit être assurée, car une coagulation ultérieure du sérum peut générer des résultats faux positifs (Jaffe *et al.*, 2000). Une étude de reproductibilité a démontré que la troponine I reste stable dans le sérum pendant 5 jours à température ambiante, ce qui facilite le transport sans réfrigération au laboratoire de mesure (Schober *et al.*, 2002b). Par contre, deux autres études ont démontré que la troponine I tout comme la troponine T présentent des dégradations rapides au niveau de leurs extrémités terminales. Les épitopes centraux de ces dernières semblent cependant plus stables (Ricchiuti *et al.*, 1998).

Une congélation à -20°C pendant 14 jours n'a pas d'influence sur les valeurs de troponine mesurées (Labugger *et al.*, 2000). De même, la conservation à -70°C pendant 5 ans et l'application de 5 cycles de congélation et de décongélation n'ont pas montré de dégradation significative de la troponine (Collinson *et al.*, 2001).

Le problème majeur pour un dosage fiable des troponines réside dans l'instabilité des épitopes. Ainsi par exemple, la troponine I peut être présente sous 11 formes différentes à la suite de modifications sériques (Labugger *et al.*, 2000). L'absence de reconnaissance de ces épitopes modifiés structurellement, qui se produit surtout au niveau de l'extrémité N- ou C- terminale, engendre des résultats de type « faux négatifs » (Labugger *et al.*, 2000). Pour cette raison, des anticorps dirigés contre la partie centrale de la chaîne protéique sont recommandés (Jaffe *et al.*, 2000). Les résultats de type « faux positifs » ne peuvent pas non plus être exclus (Burgener *et al.*, 2006). Ainsi, par exemple, des élévations de concentration de certaines molécules circulantes comme, par exemple, les lipides, l'hémoglobine, l'azote ou la bilirubine, mais aussi de certaines substances pharmacologiques, peuvent influencer le dosage des troponines sériques (Donaldson et Cove-Smith, 2001 ; Oyama et Sisson, 2004). Ces paramètres devraient dès lors idéalement être mesurés pour interpréter les valeurs de troponine obtenues.

Contrairement aux tests disponibles

pour mesurer le taux de troponine T, qui sont tous produits par la firme Boehringer Mannheim (une unité de Diagnostics Roche), les systèmes disponibles commercialement pour mesurer les taux de troponine I sont produits par un grand choix de différentes compagnies et au moyen de différents anticorps (Burgener *et al.*, 2006). Cependant, ces analyseurs ne sont pas standardisés. Dès lors, les valeurs obtenues par différents analyseurs ne peuvent pas être directement comparées entre elles, et tant que les fabricants des analyseurs ne standardiseront pas les anticorps utilisés, les échelles de référence devront être fournies pour chaque analyseur utilisé et pour chaque espèce animale (Jaffe *et al.*, 2006 ; Adin *et al.*, 2006)

4. VALEURS DE RÉFÉRENCE

Des valeurs de référence des taux sériques des troponines I et T cardiaques ont été établies chez l'homme et dans plusieurs espèces animales dont le chien (Sleeper *et al.*, 2001 ; Crandell et Ware, 2005), le chat (Sleeper *et al.*, 2001), le furet (O'Brien *et al.*, 1997), le rat (O'Brien *et al.*, 1997), et le cheval (Philips *et al.*, 2003 ; Slack *et al.*, 2005 ; Begg *et al.*, 2006). Les valeurs obtenues varient en fonction de la technique ELISA utilisée et se situent souvent en dessous du seuil de détection de cette dernière, et ce aussi bien chez l'homme (Adams *et al.*, 1993 ; Jaffe *et al.*, 1996 ; Missov *et al.*, 1997) que chez les animaux (Schober *et al.*, 1999 ; Sleeper *et al.*, 2001 ; Kirbach *et al.*, 2000 ; DeFrancesco *et al.*, 2002 ; Lobetti *et al.*, 2002 ; Pellander *et al.*, 2002 ; Schober *et al.*, 2002a ; Crandell et Ware, 2005). Ainsi par exemple, une étude réalisée sur 26 chats sains a démontré que la troponine I sérique était non détectable chez tous les animaux et que la troponine T sérique n'était détectable que chez un seul des chats examinés, avec une valeur de 0,16 ng/ml (Kirbach *et al.*, 2000). Dans une étude portant sur 40 chiens sains, la troponine T sérique n'était détectable chez aucun des chiens examinés et la troponine I sérique n'était détectable que chez 4 des chiens examinés et, avec une valeur maximale de 1,38 ng/ml (Schober *et al.*, 1999). Dans une autre étude, portant sur 24 chiens cliniquement sains, la concentration sérique de troponine T était également située en dessous du seuil de détection chez tous les animaux (O'Brien *et al.*, 1997). Les valeurs

obtenues chez des individus sains se situent dans la même fourchette chez l'homme (Hirsch *et al.*, 1997), le furet (O'Brien *et al.*, 1997) et le rat (O'Brien *et al.*, 1997). Chez l'homme, le seuil sérique de détermination d'une atteinte myocardique significative a été fixé à 2,0 ng/ml pour la troponine I et à 0,10 ng/ml pour la troponine T (Olatidoye *et al.*, 1998 ; Willging *et al.*, 1998).

Plusieurs études ont étudié les valeurs de référence de la troponine I sérique chez des chevaux sains. Les valeurs rapportées sont de :

- 0,047 ± 0,085 ng/mL (intervalle : 0-0,35 ng/ml) chez 20 pur-sang entraînés ou non entraînés (Phillips *et al.*, 2003) ;
- 0,01 à 0,51 ng/mL chez 53 pou-lains de races différentes (Slack *et al.*, 2005) ;
- < 0,15 ng/mL chez 23 pur-sangs cliniquement sains à l'entraînement (Begg *et al.*, 2006), et de
- 0,023 ng/mL ± 0,085 ng/mL chez 118 chevaux d'endurance avant la course (Holbrook *et al.*, 2006).

5. APPLICATIONS CLINIQUES EN MEDECINE HUMAINE ET EN MEDECINE CANINE ET FÉLINE

D'un point de vue diagnostic, en médecine humaine, les troponines cardiaques présentent essentiellement un intérêt chez les patients présentant une douleur aiguë de la poitrine ou en cas de toute autre suspicion d'une maladie cardiaque coronarienne ou ischémique (Mair *et al.*, 1995 ; Olatidoye *et al.*, 1998 ; Adams *et al.*, 1996 ; Ottani *et al.*, 1999). Des études d'incidence ont démontré que des maladies coronariennes et ischémiques existent aussi chez le chat et le chien (Kidd *et al.*, 2000 ; Falk et Jonsson, 2000). Cependant, elles sont rarement diagnostiquées dans ces espèces car la symptomatologie est souvent peu spécifique et parce que les animaux atteints de ces pathologies meurent rapidement d'une insuffisance cardiaque congestive (Falk et Jonsson, 2000). L'infarctus du myocarde a surtout été étudié chez le chien, le porc, les petits ruminants et le rat dans des modèles animaux expérimentaux destinés à l'étude de cette pathologie pour la médecine humaine.

L'intérêt de la mesure des troponines

cardiaques en médecine vétérinaire est dès lors plutôt orienté vers d'autres pathologies avec atteinte du myocarde. Ainsi, en médecine féline et canine, l'intérêt de la mesure des troponines cardiaques a par exemple été mis en évidence en cas de cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée, d'insuffisance cardiaque congestive, de trauma myocardique, de myocardite, d'endocardite, d'effusion péricardique, ou de péricardite. Une augmentation du taux sérique des troponines cardiaques a encore été mis en évidence dans des pathologies extra-cardiaques ou systémiques associées à des lésions myocardiques secondaires, comme par exemple la dilatation-torsion de l'estomac, la piroplasmose, l'insuffisance rénale, le choc septique, ou encore l'hyperthyroïdisme (Herndon *et al.*, 2002 ; Saadeddin *et al.*, 2003 ; Burgener *et al.*, 2006).

5.1. Ischémie et infarctus du myocarde

Des travaux réalisés chez le chien ont démontré que la troponine I et la troponine T sériques commencent à augmenter 3 à 4 heures après un infarctus expérimentalement induit et atteignent un pic 12 à 24 heures après l'infarctus pour la troponine I, et deux pics, l'un 24 et l'autre 120 heures après l'infarctus, pour la troponine T (Cummins *et al.*, 1987 ; Katus *et al.*, 1989 ; Voss *et al.*, 1995 ; Ricchiuti *et al.*, 1998 ; Wu, 1999 ; Remppis *et al.*, 2000 ; Colantonio *et al.*, 2002 ; Spratt *et al.*, 2005). Si les animaux survivent, les valeurs de troponine I sériques redescendent dans les normes après 10 jours, et les valeurs de troponine T sériques endéans 10 à 14 jours. D'autres travaux ont révélé que le niveau de la troponine I cardiaque pouvait dans cette espèce prendre jusqu'à 3 semaines pour revenir à son taux basal après un infarctus expérimentalement induit (Crandell et Ware, 2005).

La cinétique et les valeurs absolues de troponines obtenues chez le chien dans ces travaux expérimentaux sont comparables à celles obtenues chez des patients humains atteints d'infarctus du myocarde (Mair *et al.*, 1995 ; Ottani *et al.*, 1999). De plus, les taux de troponines sériques obtenus dans ces modèles expérimentaux canins présentent une corrélation étroite avec la taille de l'infarctus (Cummins *et al.*, 1987 ; Voss *et al.*, 1995 ; Ricchiuti *et*

al., 1998).

5.2. Cardiomyopathie dilatée et insuffisance cardiaque congestive

Chez les patients souffrant de cardiomyopathie dilatée ou d'insuffisance cardiaque congestive, il existe une corrélation entre, d'une part, la concentration sérique des troponines cardiaques, le degré d'insuffisance cardiaque, et la fraction d'éjection du ventricule gauche, et, d'autre part, le pronostic (Mishev *et al.*, 1997 ; La Vecchia *et al.*, 1997 ; Missov et Mair, 1999 ; Del Carlo et O'Connor, 1999 ; Setsûta *et al.*, 1999, Bielecka-Dabrowa *et al.*, 2008). Des mesures répétées des taux sériques des troponines cardiaques permettent d'évaluer la réponse au traitement et l'évolution de la pathologie (Missov *et al.*, 1997). L'augmentation du taux sérique des troponines cardiaques dans ces pathologies pourrait être la conséquence d'un remodelage structurel du ventricule, d'une perturbation de la circulation coronarienne, d'une maladie coronarienne induisant une diminution de la réserve coronarienne, ou encore à une nécrose du myocarde (Del Carlo et O'Connor, 1993 ; Bertinchant *et al.*, 2000). Ces facteurs conduisent en effet à une déplétion en troponine myocardique, comme indiqué dans une étude réalisée sur des chiens de race doberman souffrant d'une cardiomyopathie dilatée (O'Brien, 1997). D'un point de vue histopathologique, les lésions correspondent à une cardiomyopathie polyphasique, caractérisée par la co-existence de zones de tissu présentant de la dégénérescence aiguë, de la nécrose, des infiltrations cellulaires, de la fibrose de remplacement et des calcifications (Missov *et al.*, 1997). Schober et collaborateurs (2002c) ont étudié 36 chiens présentant une cardiomyopathie dilatée et ont démontré une augmentation de la troponine I sérique chez 58 % de ces chiens (valeur maximale 53,13 ng/ml), et une augmentation de la troponine T sérique chez 44 % de ceux-ci (valeur maximale 0,41 ng/ml). De plus, ces auteurs ont démontré que chez 22 chiens présentant une insuffisance cardiaque congestive autre qu'une cardiomyopathie dilatée, la troponine I sérique était augmentée chez 61 % des cas et la troponine T sérique chez 36 % des cas. Dans cette étude, les chiens présentant les valeurs de troponi-

nines sériques les plus élevées montraient les symptômes cliniques les plus sévères et présentaient un mauvais pronostic.

Chez des chiens présentant une cardiomyopathie ou une endocardiose de la valvule mitrale, il a été démontré que la concentration en troponine I sérique était corrélée à la taille du ventricule et de l'oreillette gauche. De plus, chez les chiens souffrant de cardiomyopathie, le temps de survie des chiens présentant un taux de troponine I sérique supérieur à 0,20 ng/mL était significativement plus court que celui des chiens présentant un taux de troponine I sérique inférieur à 0,20 ng/mL (Oyama *et al.*, 2004).

5.3. Cardiomyopathie hypertrophique

Chez les chats souffrant de cardiomyopathie hypertrophique, des nécroses ischémiques du myocarde et des infarctus peuvent se développer mais ne sont souvent diagnostiqués que *post-mortem*. Une étude portant sur 30 chats présentant une cardiomyopathie hypertrophique a démontré une augmentation de troponine I sérique dans 80 % des cas, avec des valeurs se situant entre 100 et 149 ng/ml, ce qui correspond aux valeurs obtenues chez des chiens (Cummins *et al.*, 1987 ; Ricchiuti *et al.*, 1998) et des patients (Mair *et al.*, 1995 ; Prellwitz *et al.*, 1996) souffrant d'infarctus aigu du myocarde. D'autres études ont mis en évidence une élévation significative de la troponine I sérique chez des chats atteints de cardiomyopathie hypertrophique (Herndon *et al.*, 2002 ; Connolly *et al.*, 2003). Cette élévation est déjà marquée chez des chats atteints de cardiomyopathie hypertrophique mais encore asymptomatiques, est étroitement corrélée à l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche chez les chats atteints de cette pathologie, et est encore plus marquée chez les chats atteints de cardiomyopathie hypertrophique associée à une insuffisance cardiaque congestive (Herndon *et al.*, 2002 ; Connolly *et al.*, 2003). Chez l'homme, des mutations survenant dans le gène codant pour la troponine I cardiaque ont été démontrées comme étant l'un des responsables de la cardiomyopathie hypertrophique (Kimura *et al.*, 1997 ; Niimura *et al.*, 2002). Une telle anomalie génétique n'a pas été démontrée chez le chat.

5.4. Traumatismes myocardiques

Le myocarde peut être endommagé suite à une contusion ou à une hémorragie intracardiaque provoquée par un traumatisme contendant abdominal ou thoracique. Ces lésions peuvent induire des arythmies cardiaques, un dysfonctionnement myocardique et la mort (Adams *et al.*, 1993 ; Adams *et al.*, 1996 ; Bertinchant *et al.*, 2000). Il a été démontré qu'il existe une corrélation étroite entre le degré d'atteinte du myocarde et l'insuffisance cardiaque qui se développe secondairement (Adams *et al.*, 1993 ; Bertinchant *et al.*, 2000). Le diagnostic d'une contusion myocardique est difficile et se base sur de l'examen électrocardiographique et échocardiographique dont les résultats sont souvent non spécifiques (Bertinchant, *et al.*, 2000 ; Bertinchant *et al.*, 2003).

Deux études réalisées respectivement sur 31 chats (Kirbach *et al.*, 2000) et 33 chiens (Schober *et al.*, 1999) souffrant de contusion thoracique ont mis en évidence une augmentation de la troponine I sérique dans 74 % des cas avec des valeurs situées entre 0,5 et 244,0 ng/ml, ainsi qu'une augmentation de la troponine T sérique dans 24 % des cas avec des valeurs situées entre 0,01 et 6,80 ng/ml. Ces résultats suggèrent une sensibilité supérieure de la troponine I par rapport à celle de la troponine T pour la détection de cette pathologie. D'autre part, il est intéressant de noter que dans cette étude, les valeurs les plus élevées étaient obtenues 12 à 24 h après le traumatisme.

5.5. Myocardite

La méthode de diagnostic de référence *in vivo* d'une myocardite est généralement considérée comme étant la biopsie endomyocardique. D'un point de vue histologique, elle permet de mettre en évidence une lyse des myocytes et une infiltration lymphocytaire du myocarde (Aretz *et al.*, 1986). Cependant, cette méthode est fort invasive et, du moins en ce qui concerne la myocardite focale, très peu sensible (Lauer *et al.*, 1997 ; Smith *et al.*, 1997). De plus, l'interprétation des résultats dépend de l'expertise de l'histopathologiste (Lauer *et al.*, 1997).

Des arythmies cardiaques d'apparition soudaine associées ou non à de la fièvre ou des hypokinésies ou pseudo-hypertrophies des parois ventriculaires peuvent suggérer une inflammation du myocarde, mais la confirmation d'une myocardite reste difficile. Des études

expérimentales consistant en l'induction de myocardites auto-immunes chez la souris (Smith *et al.*, 1997) et des études chez des patients humains avec suspicion de myocardite (Lauer *et al.*, 1997) ont démontré que les troponines cardiaques sériques présentent une bonne sensibilité pour la détection de cette pathologie. Dans ces études, même sans preuve histopathologique d'une myocardite, une augmentation précoce de la troponine T sérique a été démontrée et a été attribuée, sur base de techniques immunohistochimiques réalisées à partir de biopsies, à de la myocardite (Lauer *et al.*, 1997).

Chez 13 chiens avec une suspicion de myocardite sur base de l'apparition brutale d'extrasystoles ventriculaires, d'une fibrillation auriculaire paroxystique sans dilatation de l'oreillette gauche, ou de blocs auriculo-ventriculaires associés intermittents, des élévations des troponines cardiaques sériques ont été mesurées chez 4 de ces chiens avec des valeurs allant jusqu'à 420,4 ng/ml pour la troponine I et 2,39 ng/ml pour la troponine T, ce qui a amené les auteurs à conclure à un diagnostic de myocardite sur ces cas. Chez les 8 autres chiens de cette étude, le diagnostic de myocardite a en revanche été exclu sur base de valeurs normales de troponine I et T sériques (Schober *et al.*, 2002b).

5.6. Endocardite

Les endocardites végétantes, qui sont régulièrement rencontrées chez le chien, sont généralement facilement diagnostiquées par échocardiographie. Les endocardites focales et intramurales ainsi que les endocardites sans lésion végétative sont quant à elles plus difficiles à diagnostiquer (Schober *et al.*, 2002b). Schober et collaborateurs (2002b) ont examiné 7 chiens souffrant d'une endocardite bactérienne et ont obtenu des valeurs de troponines sériques augmentées chez 5 de ces 7 cas, avec des valeurs allant jusqu'à 131,2 ng/ml pour la troponine I et jusqu'à 1,60 ng/ml pour la troponine T.

5.7. Effusion péricardique

Les chiens présentant une effusion péricardique présentent fréquemment une ischémie voire une nécrose du myocarde. Ces changements sont particulièrement sévères chez les chiens dont l'origine de l'effusion péricardi-

que est un hémangiosarcome. Dans une étude réalisée par Shaw et collaborateurs (2004), des chiens présentant une effusion péricardique montraient une concentration sérique en troponine I élevée, ce qui n'était pas le cas pour la troponine T. Dans cette même étude, les chiens dont l'effusion péricardique était associée à un hémangiosarcome présentaient une concentration en troponine I sérique significativement plus élevée que celle des chiens dont l'effusion péricardique était idiopathique. Il n'y avait cependant dans cette étude aucune corrélation entre la taille de l'hémangiosarcome et la concentration sérique en troponine I.

5.8. Péricardite

Chez les patients humains atteints d'une péricardite ou d'une épimyocardite, il a été démontré que les troponines sériques sont généralement nettement augmentées (Bonney *et al.*, 2000 ; Godon *et al.*, 2000). De plus, la concentration des troponines sériques chez ces patients est corrélée avec l'élévation du segment ST à l'électrocardiogramme (Bonney *et al.*, 2000). La comparaison de la concentration des troponines dans le liquide péricardique et dans le sérum peut être utile pour différencier une effusion péricardique ou une tumeur d'un infarctus ou d'une épimyocardite (Cina *et al.*, 1999). Le même raisonnement semble pouvoir être appliqué chez le chien et le chat (Schober *et al.*, 2002b).

5.9. Dilatation-torsion de l'estomac

La dilatation-torsion gastrique est une pathologie gastro-intestinale qui peut entraîner des complications cardiovasculaires sévères (Brockmann *et al.*, 1995). Une hypotension vasculaire, des arythmies ventriculaires sévères et un choc cardiogénique constituent en effet autant de complications régulièrement rencontrées chez les chiens souffrant de cette pathologie (Brockman *et al.*, 1995). Des nécroses du myocarde ont également été décrites *post-mortem* chez des chiens morts des suites d'une dilatation-torsion gastrique (Muir et Weisbrode, 1982 ; Horne *et al.* 1985). Dans une étude incluant 85 chiens avec torsion gastrique, respectivement 87 % et 51 % des animaux présentaient des valeurs de troponine I et de troponine T sériques élevées. De plus, chez

ces animaux, il y avait une forte corrélation entre, d'une part, la concentration sérique des troponines et, d'autre part, les anomalies observées à l'électrocardiogramme, le pronostic, et la gravité des lésions histopathologiques (Schober *et al.*, 2002b). Dans cette étude, le seuil sérique prédictif d'issue fatale a été déterminé à 4,05 ng/ml pour la troponine I et à 0,030 ng/ml pour la troponine T, avec une sensibilité de respectivement 67 % et 100 %, et une spécificité de respectivement 72 et 87 %.

Dans une autre étude réalisée sur 28 chiens avec dilatation-torsion de l'estomac, des valeurs élevées de troponine I et T sérique ont été mises en évidence chez 93 % et 57 % de ces chiens respectivement (Burgener *et al.*, 2006). Les deux seuls chiens de cette étude qui ne présentaient pas d'élévation de la troponine I sérique présentaient une torsion gastrique partielle et n'ont pas présenté de complication.

De plus, dans cette étude, les concentrations en troponine I et T sériques étaient significativement plus hautes 24 h et 48 h après admission comparativement aux valeurs obtenues à l'admission des animaux en clinique. Cette augmentation tardive des troponines sériques pourraient être associée à des dommages myocardiques secondaires à une ischémie-reperfusion du myocarde.

5.10. Insuffisance rénale

Chez 50 % des patients atteints d'une insuffisance rénale au stade terminal, une augmentation de la troponine T sérique a été mise en évidence (Willging *et al.*, 1998 ; Khan *et al.*, 2005). Ces résultats pourraient cependant constituer des résultats faussement positifs, à cause d'une réactivité croisée de la troponine T cardiaque avec la troponine T des muscles squelettiques, les patients atteints d'une insuffisance rénale pouvant en effet présenter une myopathie urémique (McLaurin *et al.*, 1997 ; Prellwitz *et al.*, 1996). Une telle réactivité croisée n'existe cependant pas pour la troponine I sérique, qui peut également être augmentée en cas d'insuffisance rénale chez l'homme (Willging *et al.*, 1998 ; Waynand *et al.*, 2000). La cause de cette élévation pourrait être une myocardite ou une péricardite induite par les toxines urémiques (Willging *et al.*, 1998).

En médecine vétérinaire, il n'existe pas d'étude systématique sur l'évolution des troponines sériques en cas d'insuffisance rénale. Cependant, Schober et collaborateurs (2002b) ont mis en évidence des valeurs élevées de troponine I (3,97-98,15 ng/ml) et de troponine T (0,12-4,91 ng/ml) sériques chez 10 chiens sur 10 présentant une urémie.

5.11. Hyperthyroïdisme

L'hyperthyroïdisme est connu pour induire des effets cardiovasculaires importants. Chez le chat atteint de cette pathologie, il a été démontré qu'une concentration élevée de troponine I est un marqueur sensible d'atteinte du myocarde (Connolly *et al.*, 2005).

6. APPLICATIONS CLINIQUES EN MÉDECINE ÉQUINE

Jusqu'à récemment, le seul test biochimique disponible pour détecter les dommages myocardiques chez le cheval était la mesure des isoenzymes cardiaques de la créatine kinase (CK-MB) et des lactates déshydrogénases (LDH1). Cependant, ces enzymes possèdent une faible spécificité et une faible sensibilité pour détecter des lésions myocardiques.

La troponine I équine a été séquencée et comparée avec celles déjà caractérisées d'autres espèces dans une étude réalisée par Rishniw et Simpson (2005). Cette étude a identifié une délétion au niveau de l'acide aminé 6 dans la partie N-terminale, et cette délétion est propre au cheval. Elle se trouve en dehors de la région de l'épitope de la troponine I reconnue par la plupart des tests immunologiques commerciaux. Cette spécificité n'affecte donc pas la capacité des analystes commerciaux à détecter la troponine I équine.

Plusieurs études ont démontré qu'une élévation de la troponine I sérique peut s'avérer utile pour détecter un dommage myocardique dans l'espèce équine. Ainsi, de hautes valeurs de troponine I sérique ont été mises en évidence chez un cheval avec lésion de régurgitation aortique rupturée et tachycardie ventriculaire (Cornelisse *et al.*, 2000), chez un cheval avec tachycardie ventriculaire multiforme et nécrose du myocarde (Scharzwalder *et al.*, 2003), chez un cheval avec suspicion de piroplasmose subaiguë et présentant de la tachycardie et des

extra-systoles jonctionnelles multifor-
mes (Diana *et al.*, 2007), chez des
poulains avec septicémie (Slack *et al.*,
2005), et chez des chevaux intoxiqués
au monensin (Peek *et al.*, 2004). De
plus, la troponine I a été démontrée
significativement augmentée chez des
chevaux sains 3 heures après un exer-
cice intense sur tapis roulant (Durando
et al., 2006), après une course d'endu-
rance de 80 ou 160 km (Holbroock *et al.*,
2006), et après un test pharmaco-
logique de stress cardiaque au glyco-
pyrrolate et à la dobutamine (Durando
et al., 2006).

7. CONCLUSIONS

En conclusion, le dosage sérique des
troponines cardiaques présente un inté-
rêt largement démontré en médecine
humaine et en médecine des animaux
de compagnie pour la détection de
lésions myocardiques. Chez l'homme,
il est essentiellement utilisé à titre dia-
gnostic et pronostic en cas d'infarctus
du myocarde, mais est aussi utilisé
pour détecter des lésions myocardi-
ques dans d'autres pathologies car-
diaques et non cardiaques. Chez les
animaux de compagnie, le dosage des
troponines a été démontré utile pour
détecter des lésions myocardiques
dans des cas d'ischémie et infarctus

du myocarde, de cardiomyopathie
dilatée ou hypertrophique, d'insuffi-
sance cardiaque congestive, de trauma-
s myocardiques, de myocardites,
d'endocardite, d'effusion péricardique
et de péricardites, de dilatation-torsion
de l'estomac, d'insuffisance rénale
et d'hyperthyroïdisme. Ce dosage est
techniquement réalisable dans l'es-
pèce équine par l'utilisation des kits
commercialisés en médecine humaine
et présente également de nombreu-
ses applications cliniques potentielles
dans cette espèce, encore fortement
sous-exploitées à l'heure actuelle.

SUMMARY

The troponin complex is part of
the structural proteins of different
striated muscles in the human or
animal body. It is built of three
parts: the troponin I, T and C, of
which the isoforms of the T and
the I troponin are distinct from
their skeletal isoforms. In case
of a myocardial damage, these
proteins are liberated and gain
access to the circulating blood
from where they can be measu-
red in a simple blood sample.

This technique is used routinely

to detect the presence and esti-
mate the severity of myocardial
infarction in man. Recently, the
measurement of circulating tro-
ponins has been proven to be
useful in veterinary medicine,
especially for the detection of
myocardial damage in dogs and
cats. Application of this techni-
que has shown that myocardial
damage can also be detected
in other cardiac and non cardiac
diseases in various animal spe-
cies. Reference values of car-
diac troponin I have also been
established for healthy horses
and foals and an increase of
these values can be observed
in horses after intense exercise
and in foals with septicemia. In
conclusion, measurement of car-
diac troponin I is an interesting
marker of myocardial damage in
veterinary medicine and further
studies should demonstrate its
usefulness in equine medicine.

REFERENCES

- ADAMCOVA M., STERBA M.,
KLIMTOVA I., SIMUNEK T.,
HRDINA R., GERSL V., PONKA
P. Cardiac troponins following
repeated administration of an
iron chelator--salicylaldehyde
isonicotinoyl hydrazone (SIH)-
in rabbits. *Acta Medica (Hradec
Kralove)*, 2003, **46**, 171-174.
- ADAMS J.E. 3RD, BODOR G.S.,
DÁVILA-ROMÁN V.G.,
DELMEZ J.A., APPLE F.S.,
LADENSON J.H., JAFFE A.S.
Cardiac troponin I. A marker with
high specificity for cardiac injury.
Circulation, 1993, **88**, 101-106.
- ADAMS J.E. 3RD, DÁVILA-
ROMÁN V.G., BESSEY P.Q.,
BLAKE D.P., LADENSON J.H.,
JAFFE A.S. Improved detection
of cardiac contusion with cardiac
troponin I. *Am. Heart J.*, 1996,
131, 308-312.
- ADIN D.B., OYAMA M.A., SLEEPER
M.M., MILNER R.J. Comparison
of canine cardiac troponin I
concentrations as determined by
3 analyzers. *J. Vet. Intern. Med.*,
2006, **20**, 1136-1142.
- ARETZ H.T. Diagnosis of myocarditis
by endomyocardial biopsy. *Med.
Clin. North Am.*, 1986, **70**, 1215-
1226.
- BEGG L., HOFFMANN K., BEGG
A. Serum and plasma cardiac
troponin I concentrations in
clinically normal Thoroughbreds
in training in Australia. *Aust. Vet.
J.*, 2006, **84**, 336-337.
- BERTINCHANT J.P., POLGE
A., MOHTY D., NGUYEN-
NGOC-LAM R., ESTORC J.,
COHENDY R., JOUBERT P.,
POUPARD P., FABBRO-PERAY
P., MONPEYROUX F., POIREY
S., LEDERMANN B., RACZKA
F., BRUNET J., NIGOND J., DE
LA COUSSAYE J.E. Evaluation
of incidence, clinical significance,
and prognostic value of circulating
cardiac troponin I and T elevation
in hemodynamically stable
patients with suspected myocardial
contusion after blunt chest trauma.
J. Trauma, 2000, **48**, 924-931.
- BERTINCHANT J.P., POLGE A.,
JUAN J.M., OLIVA-LAURAIRE
M.C., GIULIANI I., MARTY-
DOUBLE C., BURDY J.Y.,
FABBRO-PERAY P., LAPRADE
M., BALI J.P., GRANIER C., DE
LA COUSSAYE J.E., DAUZAT
M. Evaluation of cardiac troponin
I and T levels as markers of
myocardial damage in doxorubicin-
induced cardiomyopathy rats,
and their relationship with
echocardiographic and histological
findings. *Clin. Chim. Acta*, 2003,
329, 39-51.
- BERTSCH T., BLEUEL H.,
AUFENANGER J., REBEL W.
Comparison of cardiac Troponin
T and cardiac Troponin I
concentrations in peripheral blood

- during orciprenaline induced tachycardia in rats. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 1997, **49**, 467-468.
- BIELECKA-DABROWA A., WIERZBICKA M., DABROWA M., GOCH A. New methods in laboratory diagnostics of dilated cardiomyopathy. *Cardiol J.*, 2008, **15**, 388-395.
- BONNEFOY E., GODON P., KIRKORIAN G., FATEMI M., CHEVALIER P., TOUBOUL P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur. Heart J.*, 2000, **21**, 832-836.
- BROCKMAN D.J., WASHABAU R.J., DROBATZ K.J. Canine gastric dilatation/volvulus syndrome in a veterinary critical care unit: 295 cases (1986-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1995, **207**, 460-464.
- BURGENER I.A., KOVACEVIC A., MAULDIN G.N., LOMBARD C.W. Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2006, **20**, 277-283.
- CINA S.J., THOMPSON W.C., FISCHER J.R. JR, BROWN D.K., TITUS J.M., SMIALEK J.E. A study of various morphologic variables and troponin I in pericardial fluid as possible discriminators of sudden cardiac death. *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 1999, **20**, 333-337.
- COLANTONIO D.A., PICKETT W., BRISON R.J., COLLIER C.E., VAN EYK J.E. Detection of cardiac troponin I early after onset of chest pain in six patients. *Clin. Chem.*, 2002, **48**, 668-671.
- COLLINSON P.O., BOA F.G., GAZE D. Measurement of cardiac troponins. *Ann. Clin. Biochem.*, 2001, **38**, 423-449.
- CONNOLLY D.J., CANNATA J., BOSWOOD A., ARCHER J., GROVES E.A., NEIGER R. Cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Feline Med. Surg.*, 2003, **5**, 209-216.
- CONNOLLY D.J., GUITIAN J., BOSWOOD A., NEIGER R. Serum troponin I levels in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine. *J. Feline Med. Surg.*, 2005, **7**, 289-300.
- CORNELISSE C.J., SCHOTT H.C. 2ND, OLIVIER N.B., MULLANEY T.P., KOLLER A., WILSON D.V., DERKSEN F.J. Concentration of cardiac troponin I in a horse with a ruptured aortic regurgitation jet lesion and ventricular tachycardia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2000, **217**, 231-235.
- CRANDELL J.M., WARE W.A. Cardiac toxicity from phenylpropanolamine overdose in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2005, **41**, 413-420.
- CUMMINS P., PERRY S.V. Troponin I from human skeletal and cardiac muscles. *Biochem. J.*, 1978, **171**, 251-259.
- CUMMINS B., AUCKLAND M.L., CUMMINS P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 1987, **113**, 1333-1344.
- DEFRANCESCO T.C., ATKINS C.E., KEENE B.W. COATS J.R., HAUCK M.L. Prospective clinical evaluation of serum cardiac troponin T in dogs admitted to a veterinary teaching hospital. *J. Vet. Intern. Med.*, 2002, **16**, 553-557.
- DEL CARLO C.H., O'CONNOR C.M. Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am. Heart J.*, 1999, **138**, 646-653.
- DIANA A., GUGLIELMINI C., CANDINI D., PIETRA M., CIPONE M. Cardiac arrhythmias associated with piroplasmiasis in the horse: a case report. *Vet J.*, 2007, **174**, 193-195.
- DONALDSON A., COVE-SMITH R. Cardiac troponin levels in patients with impaired renal function. *Hosp. Med.*, 2001, **62**, 86-89.
- DURANDO M.M., SLACK J., REEF V.B., BIRKS E.K. Right ventricular pressure dynamics and stress echocardiography in pharmacological and exercise stress testing. *Equine Vet. J.*, 2006, **36** Suppl., 183-192.
- DUTTA M., HANNA E., DAS P., STEINHUBL S.R. Incidence and prevention of ischemic stroke following myocardial infarction: review of current literature. *Cerebrovasc. Dis.*, 2006, **22**, 331-339.
- FALK T., JÖNSSON L. Ischaemic heart disease in the dog: a review of 65 cases. *J. Small Anim. Pract.*, 2000, **41**, 97-103.
- FISHBEIN M.C., WANG T., MATIJASEVIC M., HONG L., APPLE F.S. Myocardial tissue troponins T and I: an immunohistochemical study in experimental models of myocardial ischemia. *Cardiovasc. Pathol.*, 2003, **12**, 65-71.
- GENSER N., MAIR J., TALASZ H., PUSCHENDORF B., CALZOLARI C., LARUE C., FRIEDRICH G., MOES N., MUEHLBERGER V. Cardiac troponin I to diagnose percutaneous transluminal coronary angioplasty-related myocardial injury. *Clin. Chim. Acta*, 1997, **265**, 207-217.
- GODON P., GUÉRARD S., BONNEFOY E., DESJEUX G., VAN DE WALLE J.P., MONNIER G., CHAFFOTTE L., BRION R., TOUBOUL P. Elévation de troponine I lors d'une péricardite aiguë : 69 observations en service d'urgence. *Presse Méd.*, 2000, **29**, 1271-1274.
- HARRIS B.M., NAGEH T., MARSDEN J.T., THOMAS M.R., SHERWOOD R.A. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann. Clin. Biochem.*, 2000, **37**, 764-769.
- HASTINGS K.E. Strong evolutionary conservation of broadly expressed protein isoforms in the troponin I gene family and other vertebrate gene families. *J. Mol. Evol.*, 1996, **42**, 631-640.
- HEGNER N., BAUM H.J., ELLER T. Multizentrische Evaluierung von OPUS Troponin I im Vergleich zu Myoglobin und der CK-MB-Konzentration bei kardialen Erkrankungen. *Clin. Lab.*, 1997, **43**, 369-382.
- HERNDON W.E., KITTLESOM M.D., SANDERSON K., DROBATZ K.J., CLIFFORD C.A., GELZER A., SUMMERFIELD N.J., LINDE A., SLEEPER M.M. Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.*, 2002, **16**, 558-564.

- HIRSCH R., LANDT Y., PORTER S., CANTER C.E., JAFFE A.S., LADENSON J.H., GRANT J.W., LANDT M. Cardiac troponin I in pediatrics: normal values and potential use in the assessment of cardiac injury. *J. Pediatr.*, 1997, **130**, 872-877.
- HOLBROOK T.C., BIRKS E.K., SLEEPER M.M., DURANDO M. Endurance exercise is associated with increased plasma cardiac troponin I in horses. *Equine Vet. J.*, 2006, **36 Suppl.**, 27-31.
- HORNE W.A., GILMORE D.R., DIETZE A.E., FREDEN G.O., SHORT C.E. Effects of gastric distention-volvulus on coronary blood flow and myocardial oxygen consumption in the dog. *Am. J. Vet. Res.*, 1985, **46**, 98-104.
- JAFFE A.S., LANDT Y., PARVIN C.A., ABENDSCHEIN D.R., GELTMAN E.M., LADENSON J.H. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin. Chem.*, 1996, **42**, 1770-1776.
- JAFFE A.S., RAVKILDE J., ROBERTS R. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*, 2000, **102**, 1216-1220.
- JAFFE A.S., BABUIN L., APPLE F.S. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, **48**, 1-11.
- JESSANI S., LIP G.Y. Death or heart failure post acute myocardial infarction? The role of cardiac biomarkers. *J. Card. Fail.*, 2006, **12**, 641-643.
- KARMEN A., WROBLEWSKI F., LADUE J.S. Transaminase activity in human blood. *J. Clin. Invest.*, 1954, **34**, 126-133.
- KATRUKHA A., BEREZNIKOVA A.V., ESAKOVA T.V., PETERSSON K., LONVIGREN T., SEVERINA M.E., PULKKI K., VUOPIO-PULKKI L.M., GUSEV N.B. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in a free form but as a complex. *Clin. Chem.*, 1997, **43**, 1379-1385.
- KATUS H.A., REMPPIS A., LOOSER S., HALLERMEIER K., SCHEFFOLD T., KUBLER W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1989, **21**, 1349-1353.
- KATUS H.A., REMPPIS A., NEUMANN F.J., SCHEFFOLD T., DIEDERICH K.W., VINAR G., NOE A., MATERN G., KUEBLER W. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1991, **83**, 902-912.
- KEFFER J.H. Myocardial markers of injury: evolution and insights. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1996, **105**, 305-320.
- KHAN N.A., HEMMELGARN B.R., TONELLI M., THOMPSON C.R., LEVIN A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation*, 2005, **112**, 3088-3096.
- KIDD L., STEPIEN R.L., AMRHEIW D.P. Clinical findings and coronary artery disease in dogs and cats with acute and subacute myocardial necrosis: 28 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2000, **36**, 199-208.
- KIMURA A., HARADA H., PARK J.E., NISHI H., SATOH M., TAKAHASHI M., HIROI S., SASAOKA T., OHBUCHI N., NAKAMURA T., KOYANAGI T., HWANG T.H., CHOO J.A., CHUNG K.S., HASEGAWA A., NAGAI R., OKAZAKI O., NAKAMURA H., MATSUZAKI M., SAKAMOTO T., TOSHIMA H., KOGA Y., IMAIZUMI T., SASAZUKI T. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat. Genet.*, 1997, **16**, 379-382.
- KIRBACH B., SCHOBER K., OECHTERING G., AUPPERIE H. Diagnostik von herzmuskelschäden bei katzen mit stumpfen thoraxtraumen über biochemische parameter im blut. *Tierärztl. Prax.*, 2000, **28**, 25-33.
- LA VECCHIA L., MEZZENA G., OMETTO R., FINOCCHI G., BEDOGNI F., SOFFIATI G., VINCENZI M. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of non-myocardial ischemic origin. *Am. J. Cardiol.*, 1997, **80**, 88-90.
- LABUGGER R., ORGAN L., COLLIER C., ATAR D., VAN EYK J.E. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 2000, **102**, 1221-1226.
- LAUER B., NIEDERAU C., KUHL U., SCHANNWELL M., PAUSCHINGER M., STRAUER B.E., SCHULTHEISS H.P. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, **30**, 1354-1359.
- LEFÈVRE G. Troponines : aspect biologiques et cliniques. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, 2002, **58**, 39-48.
- LOBETTI R.G., DVIR E., PEARSON J. Cardiac troponins in canine babesiosis. *J. Vet. Intern. Med.*, 2002, **16**, 63-68.
- MAIR J., MORANDELL D., GENSER N., LECHLEITNER P., DIENSTL F., PUSCHENDORF B. 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**, 1266-1272.
- MAIR J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *J. Clin. Chem. Lab. Med.*, 1999, **37**, 1077-1084.
- MCLAURIN M.D., APPLE F.S., VOSS E.M., HERZOG C.A., SHARKEY S.W. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin. Chem.*, 1997, **43**, 976-982.
- MISSOV E., CALZOLARI C., PAU B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*, 1997, **96**, 2953-2958.
- MISSOV E., MAIR J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am. Heart J.*, 1999, **138**, 95-99.
- MUIR W.W., WEISBRODE S.E. Myocardial ischemia in dogs with

- gastric dilatation-volvulus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1982, **181**, 363-366.
- NIIMURA H., PATTON K.K., MCKENNA W.J., SOULTS J., MARON B.J., SEIDMAN J.G., SEIDMAN C.E. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation*, 2002, **105**, 446-451.
- O'BRIEN P.J., LANDTY, LADESON J.H. Differential reactivity of cardiac and skeletal muscle from various species in a cardiac troponin I immunoassay. *Clin. Chem.*, 1997, **43**, 2333-2338.
- OLATIDOYE A.G., WU A.H., FENG Y.J., WATERS D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am. J. Cardiol.*, 1998, **81**, 1405-1410.
- OTTANI F., GALVANI M., FERRINI D., LADENSON J.H., PUGGIONI R., DESTRO A., BACCOS D., BOSI S., RONCHI A., RUSTICALI F., JAFFE A.S. Direct comparison of early elevations of cardiac troponin T and I in patients with clinical unstable angina. *Am. Heart J.*, 1999, **137**, 284-291.
- OYAMA M., SOLTER P., PROSEK R., OSTAPKOWICZ R. Cardiac troponin I levels in dogs and cats with cardiac disease. In: Proceedings of the 21st American college of veterinary Internal Medicine Forum, 2003, 954.
- OYAMA M.A., SISSON D.D. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *J. Vet. Intern. Med.*, 2004, **18**, 831-839.
- PARMACEK M.S., LEIDEN J.M. Structure Function and regulation of troponin C. *Circulation*, 1991, **84**, 991-1003.
- PEEK S.F. Atypical acute monensin toxicosis and delayed cardiomyopathy in Belgian draft horses. *J. Vet. Intern. Med.*, 2004, **18**, 761-764.
- PEIVANDI A.A., DAHM M., OPFERMANN U.T., PEETZ D., DOERR F., LOOS A., OELERT H. Comparison of cardiac troponin I versus T and creatine kinase MB after coronary artery bypass grafting in patients with and without perioperative myocardial infarction. *Herz*, 2004, **29**, 658-664.
- PELLANDER L., HAGGSTROM J., JONES B. Troponin I: a possible marker of myocardial cell damage in the dog? *Eur. J. Comp. Anim. Pract.*, 2002, **12**, 66-71.
- PHILLIPS W., GIGUERE S., FRANKLIN R.P., HERNANDEZ J., ADIN D., PELOSO J.G. Cardiac troponin I in pastured and race-training Thoroughbred horses. *J. Vet. Intern. Med.*, 2003, **17**, 597-599.
- PRELLWITZ W., HAFNER G., RUPPRECHT H.J., MEYER J. Diagnostische Wertigkeit der Troponine. *Med. Klin. (Munich)*, 1996, **91**, 336-342.
- REMPPIS A., EHLERMANN P., GIANNITSIS E., GRETEN T., MOST P., MULLER-BARDORFF M., KATUS H.A. Cardiac troponin T levels at 96 hours reflect myocardial infarct size: a pathoanatomical study. *Cardiology*, 2000, **93**, 249-253.
- RICCHIUTI V., SHARKEY S.W., MURAKAMI M.M., VOSS E.M., APPLE F.S. Cardiac troponin I and T alterations in dog hearts with myocardial infarction: correlation with infarct size. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1998, **110**, 241-247.
- RISHNIW M., SIMPSON K.W. Cloning and sequencing of equine cardiac troponin I and confirmation of its usefulness as a target analyte for commercial troponin I analyzers. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2005, **17**, 582-584.
- ROSENBAUM L.S., JANUZZI J.L. Moving troponin testing into the 21st century: will greater sensitivity be met with greater sensibility? *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*, 2008, **8**, 118-126.
- SAADEDIN S.M., HABBAB M.A., SIDDIQ H.H., AL SEENI M.N., TAHERY A.B., DAFTERDAR R.M. Evaluation of 6 cardiac troponin assays in patients with acute coronary syndrome. *Saudi Med. J.*, 2003, **24**, 1092-1097.
- SCHOBER K., KIRBACH B., CORNARD C., OECHTERING G. Diagnostische und differentialdiagnostische Wertigkeit zirkulierender kardialer Troponine bei Hund und Katze. Teil 1: Der Troponinkomplex –Struktur, Funktion, periphere Zirkulation und biochemischer Nachweis. *Tierärztl. Praxis*, 2002a, **30**, 209-294.
- SCHOBER K., KIRBACH B., CORNARD C., OECHTERING G. Diagnostische und differentialdiagnostische Wertigkeit zirkulierender kardialer Troponine bei Hund und Katze. Teil 2: Diagnostische Bedeutung. *Tierärztl. Praxis*, 2002b, **30**, 326-332.
- SCHOBER K.E., KIRBACH B., CORNARD C., OECHTERING G., AUPPERLE H. Serum cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002c, **221**, 381-388.
- SCHOBER K.E., KIRBACH B., OECHTERING G. Non invasive assessment of myocardial cell injury in dogs with suspected cardiac contusion. *J. Vet. Cardiol.*, 1999, **1**, 17-25.
- SETSUTA K., SEINO Y., TAKAHASHI N., OGAWA T., SASAKI K., HARADA A., TAKANO T., KISHIDA H., HAYAKAWA H. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1999, **84**, 608-6011.
- SHAW S.P., ROZANSKI E.A., RUSH J.E. Cardiac troponins I and T in dogs with pericardial effusion. *J. Vet. Intern. Med.*, 2004, **18**, 322-324.
- SLACK J.A., MCGUIRK S.M., ERB H.N., LIEN L., COOMBS D., SEMRAD S.D., RISEBERG A., MARQUES F., DARIEN B., FALLON L., BURNS P., MURAKAMI M.A., APPLE F.S., PEEK S.F. Biochemical markers of cardiac injury in normal, surviving septic, or nonsurviving septic neonatal foals. *J. Vet. Intern. Med.*, 2005, **19**, 577-580.
- SLEEPER M.M., CLIFFORD C.A., LASTER L.L. Cardiac troponin I in the normal dog and cat. *J. Vet. Intern. Med.*, 2001, **15**, 501-503.
- SMITH S.C., LADENSON J.H., MASON J.W., JAFFE A.S. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis:

- experimental and clinical correlates. *Circulation*, 1997, **95**, 163-168.
- SPRATT D.P., MELLANBY R.J., DRURY N., ARCHER J. Cardiac troponin I: evaluation I of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. *J. Small Anim. Pract.*, 2005, **46**, 139-145.
- STIEGLER H., FISCHER J., VAZQUEZ-JIMENEZ H. Lower cardiac troponin T and I results in heparin plasma than in serum. *Clin. Chem.*, 2000, **46**, 1338-1344.
- VOSS E.M., SHARKEY S.W., GERNERT A.E., MURAKAMI M.M., JOHNSTON R.B., HSIEH C.C., APPLE F.S. Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium. Infarct sizing using serum profiles. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1995, **119**, 799-806.
- WHITE H.D., CHEW D.P. Acute myocardial infarction. *Lancet*, 2008, **372**, 570-84.
- WILKINSON J.M., GRAND R.J. Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscles. *Nature*, 1978, **271**, 31-35.
- WILLGING S., KELLER F., STEINBACH G. Specificity of cardiac troponins I and T in renal disease. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 1998, **36**, 87-92.
- WU A.H. A comparison of cardiac troponin T and cardiac troponin I in patients with acute coronary syndromes. *Coron. Artery Dis.*, 1999, **10**, 69-74.
- WU A.H., JAFFE A.S. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *Am. Heart J.*, 2008, **155**, 208-214.