

UNIVERSITE MOHAMMED V –SOUISSI–
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE : 2014

THESE N°:13

LES BIOMARQUEURS DES SYNDROMES
CORONARIENS AIGUS : ACTUALITES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Benjdida Zineb

Née le 21 Février 1986 à Khouribga

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Les syndromes coronariens aigus – Marqueurs cardiaques – Diagnostique précoce

JURY

Pr CHABRAOUI Layachi

Professeur de biochimie

Pr BOUHSAIN Sanae

Professeur de biochimie

Pr OUZZIF Zohra

Professeur de biochimie

Pr DAMI Abdellah

Professeur de biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

Membres

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : **Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

⁽¹⁾ **(2) Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie



Pr. BENSAID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
(3) Janvier, Février et Décembre 1987
Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

(4) Décembre 1988
Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

(5) Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990
Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

(6) Février Avril Juillet et Décembre 1991
Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique



Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique



Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*

Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie



Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae

Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie



Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid

Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale



Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie



Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassam
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*

Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disposition)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie



Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*

Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie



Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophthalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-physiologie
Microbiologie



PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique



Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde

Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire



Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

(a) PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'ammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces



A ma chère mère Hasnaoui Fatiha

*Je ne trouve pas les mots pour traduire ce que je ressens
envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille.*

*Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices
que tu t'es imposées afin d'assurer mon bien être.*

*Puisse ce jour être la récompense de tous tes efforts
et l'exaucement de tes prières tant formulés*



A Mon Très Cher Père

Benjdida Ahmad

*Aucune dédicace ne saurait traduire la profondeur des sentiments
d'affection, d'estime et de respect envers un être cher.*

*Puisse ton existence, pleine de droiture, de franchise et de sagesse me
servir d'exemple dans l'exercice de ma profession.*

*Ce modeste travail parait bien dérisoire pour traduire mon amour
envers un père merveilleux.*



A mes chers frères

A mes chères sœurs

*Je ne saurais exprimer ma reconnaissance
et ma gratitude envers vous pour votre soutien et votre patience.
J'espère avoir été à la hauteur de votre estime et que ce travail soit
un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance,
et la profondeur affection.*

*Que dieu vous protège et vous procure bonheur,
santé et prospérité*



À Toute la famille Benjdida

Et la famille Hasnaoui

À mes très chères amies

Rokaya youmni, Aziza elfarji, Asmaa ghini, Hasnaa elaaaz,

Meryem kinani, et Fatima Haytom

À mes chers amis Aboubakr El bouchikhi, Abdessamad elbahr

Tous ceux qui ont assisté à ma soutenance.

À Tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.





Remerciements



A notre maître et Président de thèse

Monsieur Layachi Chabraoui

Professeur De Biochimie

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites
en acceptant de présider ce jury.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités
humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre
admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère
reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.*



A notre Maître et Rapporteur de thèse

Madame Sanae Bouhsain

Professeur de Biochimie

Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette thèse. Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.

Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail.

Veillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect.



A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame Zohra Ouzzif

Professeur de Biochimie

*Nous avons eu la chance de vous avoir parmi
les membres de notre jury, et nous vous remercions
d'avoir bien voulu en toute simplicité,
nous faire l'honneur de juger ce travail.*

*Nous avons toujours été marqué par
vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances.*

*Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer
notre grande estime et notre profonde reconnaissance.*



A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur Abdellah Dami

Professeur de Biochimie

*Nous sommes très heureux de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.
Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre
admiration de votre grande compétence professionnelle
et de votre généreuse sympathie.
Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect*





*Liste des figures,
tableaux et
abréviations*



LISTES DES FIGURES :

Figure 1 : Représentation schématique de l'anatomie du cœur.

Figure 2 : Les Artères coronaires.

Figure 3 : Histologie du cœur.

Figure 4 : Classification des SCA en 2000.

Figure 5 : Paroi d'une artère.

Figure 6 : Les différents espaces et intervalles dans un électrocardiogramme.

Figure 7 : Sus décalage du segment ST d'un sujet jeune vagotonique.

Figure 8 : Sous décalage du segment ST (Bloc de branche droite).

Figure 9 : Sus et sous décalage du segment ST : Infarctus aigu.

Figure 10 : Cinétique des marqueurs cardiaques.

Figure 11 : Complexe des troponines.

Figure 12 : Caractéristiques analytiques des immunodosages de troponine et valeurs-seuils.

Figure 13 : Interprétations des concentrations de la troponine conventionnelle (cTnT) dans la pratique clinique et les changements apportés par une troponine de haute sensibilité (Hs-cTnT).

Figure 14 : Test Cardiodetect®.

Figure 15 : Représentation schématique de la protéine précurseur de l'arginine vasopressine.

Figure 16 : Sécrétion post-hypophysaire de l'arginine vasopressine et de la copeptine.

Figure 17 : Techniques immuno-analytiques utilisées pour la détection de la copeptine.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Classification des différents types d'IDM en 2007.

Tableau II : Etiologies des SCA.

Tableau III : Marqueurs biochimiques impliqués dans la physiopathologie et/ou ayant démontrés un intérêt dans les syndromes coronariens aigus.

Tableau IV : Les caractéristiques principales des différents marqueurs de nécrose après un IDM.

Tableau V : Marqueurs biochimiques de nécrose myocardique.

Tableau VI : Répartition des différentes fractions de la CK selon les organes.

Tableau VII : Concentration et répartition relative des troponines.

Tableau VIII : Dosages quantitatifs de la troponine : offre industrielle (d'après IFFC, décembre 2010).

Tableau IX : Les principales causes cardiovasculaires ou extra-cardiovasculaires d'augmentation de la troponine.

Tableau X : Les neuf isoformes de fatty acid-binding proteins mises en évidence chez l'homme.

Tableau XI : Répartition de l'h-FABP dans les différents tissus humains.

Tableau XII : Performances du dosage de la copeptine par la technologie TRACETM (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission).

Tableau XIII : Comparaison des valeurs prédictives de la troponine, de la copeptine et de l'association troponine-copeptine.

Tableau XIV : Performances diagnostiques de la cTnI, copeptine, et de l'association des deux dans le syndrome coronarien aigu ST- et le SCA ST+.

Tableau XV : Performances diagnostiques de l'association troponine-copeptine.

Tableau XVI : Résultats montrant la performance diagnostique de l'association copeptine-Troponine ultrasensible dans l'exclusion d'un SCA.

Tableau VII : Tableau Regroupant différentes études montrant l'intérêt de l'association du dosage de la copeptine avec celui de la troponine dans l'exclusion d'un infarctus du myocarde.

LISTE DES ABREVIATIONS

- AA**: Acides Aminés
- ACC**: American College of Cardiology
- ASAT**: Aspartate Aminotransférase
- AVP** : Arginine Vasopressine
- AUC** : Area Under Curve (aire sous la courbe)
- AI**: Angor Instable
- AHA**: American Heart Association
- CRP** : Protéine C-réactive
- CPK** ou **CK** : Créatine Phosphokinase totale
- CV**: Coefficient de Variation
- ELISA**: Enzyme-linked immunosorbent assay
- ECG**: Electrocardiogramme
- ESC**: European Society of Cardiology
- EVA**: Echelle Analogique Visuelle
- GFD-15**: growth factor differentiation
- HAMA**: Human Anti-Mouse Antibodies
- h-FABP**: fatty acid-binding proteins
- IC** : Intervalle de Confiance
- IMA**: Ischemia Modified Albumin
- IDM** : Infarctus Du Myocarde
- LDH** : Lactate Déshydrogénase
- MPO** : Myéloperoxydase
- MMP-9** : Métalloprotéase
- OG** : Oreillette gauche
- OD** : Oreillette Droite
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

- PAPP-A**: Pregnancy associated plasma protein A
- proAVP** : Préprovasopressine
- SCA** : Syndromes Coronariens Aigus
- **SCA ST+** : Syndrome Coronarien Aigu avec élévation du segment ST
- **SCA non ST+** : Syndrome Coronarien Aigu sans élévation du segment ST
- SIV**: Septum Inter Ventriculaire
- TAT**: Turn Around Time
- TRACE**: Time Resolved Amplified Cryptate Emission
- uFFA**: unbound free fatty acid
- VG**: Ventricule Gauche
- VD** : Ventricule Droit
- VPN** : Valeur Prédictive Négative
- VPP** : Valeur Prédictive Positive



Sommaire



I. INTRODUCTION

A. Rappel anatomique

B. Rappel histologique

II. RAPPELS SUR LE COEUR

A. Définition

B. Epidémiologie

III. LE SYNDROME CORONARIEN AIGU

A. Définition

B. Epidémiologie

C. Etiologies et Physiopathologies

1. Athérosclérose

1.1. Rappel sur la paroi des artères

1.2. Stades de l'athérosclérose

1.3. Définition d'une plaque vulnérable

1.4. Physiopathologie des SCA secondaires à l'athérosclérose

2. Sémiologie et diagnostic des syndromes coronariens

2.1. Clinique

2.1.1. Douleur

2.1.2. Signes associés

2.1.3. Examen clinique

2.1.4. Diagnostics différentiels

2.2. Examens paracliniques

2.2.1. L'ECG

2.2.2. Biologie

IV. LES BIOMARQUEURS DU SYNDROME CORONARIEN AIGU

A. Qualités du marqueur cardiaque idéal

B. Historique

1. Aspartate amino transférase (transaminase glutamate oxaloacétate/TGO = ASAT =AST)

2. Lactate déshydrogénase (LDH)

3. Créatine phosphokinase totale (CPK ou CK)

C. Marqueurs biochimiques actuellement impliqués dans la physiopathologie et/ ou ayant démontré un intérêt dans les SCA

1. Marqueurs de nécrose

1.1. Caractéristiques

a. Myoglobine

a.1. Structure et origine

a.2. Cinétique

a.3. Phase préanalytique

a.4. Phase analytique

a.5. Phase post analytique

b. CK-MB masse

b.1. Structure et origine

b.2. Cinétique

b.3. Phase préanalytique

b.4. Phase analytique

b.5. Phase post analytique

c. Troponines : marqueurs de référence

c.1. Structure et origine

c.2. Cinétique

c.3. Formes circulantes

c.4. Phase préanalytique

c.5. Phase analytique

c.6. Phase post analytique

c.6.1. Notion de délai de rendu du résultat

c.6.2. Valeurs de référence

c.6.3. Variations pathologiques dans le cadre des SCA

c.6.4. Variations pathologiques en dehors des SCA

c.6.5. Interférences sur le dosage des troponines

d. L'h-FABP

d.1. Biochimie et physiologie

d.2. Cinétique

d.3. Phase préanalytique

d.4. Phase analytique

d.5. Phase post analytique

d.5.1. Valeurs de référence

d.5.2. Apport de l'h-FABP en cardiologie

d.5.3. Limites actuelles de l'h-FABP

2. Marqueurs d'ischémie

a. Ischemia Modified Albumin (IMA)

b. Autres marqueurs

3. Marqueurs hémodynamiques

4. Marqueurs d'inflammation

a. Protéine C-réactive (CRP), dosage ultrasensible

b. CD40 ligand soluble

c. Myéloperoxydase (MPO)

5. Marqueur de stress : La copeptine, nouveau marqueur d'exclusion de l'infarctus du myocarde

a. Structure

b. Formes moléculaires

c. Activités biologiques

d. Phase pré-analytique

d.1. Conditions de prélèvement

d.2. Prélèvement

d.3. Traitement des échantillons

e. Phase analytique

f. Performances des techniques de dosage

g. Phase post analytique

g.1. Valeurs de référence

g.2. Variations pathologiques de la copeptine

g.3. Intérêt du dosage de la copeptine seule dans l'infarctus du myocarde

g.4. Intérêt de l'association troponine-copeptine en pathologie cardiaque

g.5. Intérêt de l'association troponine ultrasensible-copeptine en pathologie cardiaque

g.6. Limites de la copeptine en tant que marqueur cardiaque

g.7. Autres applications de la copeptine

CONCLUSION

RESUMES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

I. INTRODUCTION :

Les dernières évaluations publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en juin 2011 indiquent que pour l'année 2008, 57 millions de personnes sont décédées dans le monde [1]. Parmi elles, 17 millions ont péri des suites de maladies cardiovasculaires (soit 29% de la mortalité mondiale). L'OMS estime que d'ici 2030, plus de 23 millions de personnes mourront d'une maladie cardiovasculaire [1]. Plus de 80% des décès imputés aux maladies cardiovasculaires ont lieu dans des pays en développement à faible ou moyen revenu [1]. En Europe, ces maladies sont responsables de plus de 4 millions de décès par an et représentent un véritable problème de santé publique [2].

Le terme de syndromes coronariens aigus (SCA) regroupe l'ensemble des syndromes cliniques caractérisés par une ischémie aiguë du myocarde : angor instable, infarctus du myocarde ou mort subite [2]. L'amélioration de la prise en charge des patients a permis de montrer que la mortalité à 5 ans des patients après un infarctus du myocarde (IDM) était passée de 8,3% à 4,3% entre 1995 et 2005[2]. En marge des progrès de la thérapeutique cardiovasculaire et des techniques de l'imagerie, les progrès de la biologie ont permis, entre autre, l'avènement de dosage de « marqueurs cardiaques » qui ont révolutionné la cardiologie au cours de la dernière décennie et ont permis de reconsidérer globalement la définition des SCA, de mieux préciser les différentes entités physiopathologiques qui les caractérisent et d'améliorer le diagnostic [2].

Actuellement, le diagnostic du Syndrome Coronarien Aigu avec élévation du segment ST (SCA ST+), repose sur la combinaison d'une douleur thoracique d'allure coronarienne et de l'existence d'une élévation du segment ST [3]. Le diagnostic de Syndrome Coronarien Aigu sans élévation du segment ST (SCA

non ST+), se révèle plus difficile, et fait appel à un dosage de biomarqueurs, en plus de la clinique et de l'interprétation de l'Electrocardiogramme (ECG) et il faut souvent réaliser plusieurs bilans sanguins pour éliminer un SCA non ST+. Dans tous les cas, le pronostic des SCA est étroitement corrélé à la rapidité de leur diagnostic et donc de leur prise en charge [4].

En effet, le développement de la cardiologie interventionnelle et des Unités de Soins Intensifs de Cardiologie a permis d'aboutir aujourd'hui à une prise en charge parfaitement codifiée du syndrome coronarien aigu. La prise en charge de l'urgence coronarienne est devenue un enjeu de santé publique majeur. L'objectif est aujourd'hui de permettre à tout patient d'accéder aux techniques de reperfusion [2].

Dans ce travail, nous présentons l'évolution des marqueurs cardiaques utilisés dans le diagnostic, le suivi et le pronostic des SCA et nous discutons leurs applications. Les nouveaux marqueurs biochimiques en cours de validation ou de développement sont également évoqués, notamment ceux intéressant le diagnostic précoce des SCA.

II. RAPPELS SUR LE COEUR :

A. Rappel anatomique :

Le cœur est un muscle creux (poids 270 g chez l'adulte), à contraction rythmique dont la fonction est d'assurer la progression du sang à l'intérieur des vaisseaux. Le cœur est situé dans le thorax entre les deux poumons, il repose sur le diaphragme dans le médiastin antérieur, derrière le sternum et en avant de la colonne vertébrale. Le cœur est de forme pyramidale triangulaire avec un grand axe oblique en avant, à gauche et en bas, une base en arrière et à droite: Figure 1 [5,6].

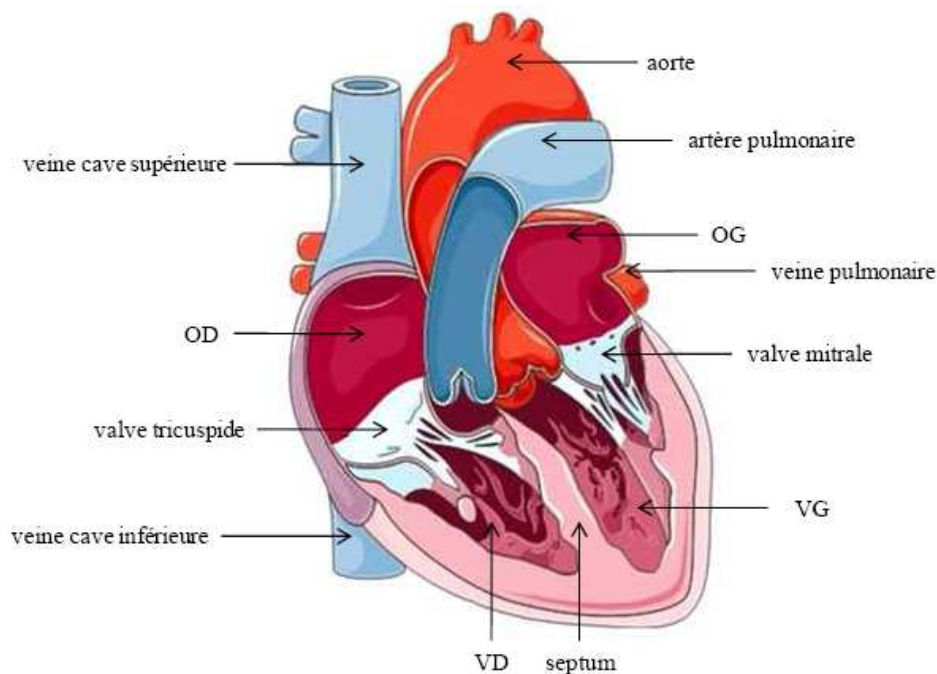


Figure 1 : Représentation schématique de l'anatomie du cœur.

OG : oreillette gauche, VG : ventricule gauche, OD : oreillette droite, VD : ventricule droit [6].

La pointe est en regard du 5^e espace intercostal gauche. Le cœur est composé de 4 cavités : 2 atria ou oreillettes, une droite et une gauche, et deux ventricules, un

droit et un gauche. Les parties gauche et droite du cœur sont séparées par une épaisse barrière, le septum atrio-ventriculaire [7].

L'oreillette gauche reçoit le sang oxygéné venant des poumons et l'envoie vers le ventricule gauche. Celui-ci expulse le sang oxygéné via l'artère aorte vers tous les tissus et organes. Le sang, alors appauvri en oxygène par les tissus et organes, est drainé par les veines et rejoint l'oreillette droite pour être expulsé vers le ventricule droit qui l'envoie dans la circulation pulmonaire où il sera rechargé en oxygène, et ainsi de suite [7].

Le cœur est un organe asymétrique, le ventricule gauche est beaucoup plus développé que le ventricule droit afin d'assurer sa fonction de pompage à travers l'organisme. L'irrigation sanguine des tissus cardiaques, et plus particulièrement du myocarde, est assurée par les artères coronaires, présentes à la surface du cœur et impliquées dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires [7].

Les deux artères coronaires naissent à la racine de l'aorte, juste au-dessus des valves sigmoïdes aortiques, à partir de deux orifices: les ostia coronaires.

L'artère coronaire gauche est composée de 3 segments: le tronc commun, l'artère inter ventriculaire antérieure et l'artère circonflexe. Elle vascularise le cœur gauche, une partie du septum inter ventriculaire SIV et la branche gauche du faisceau de Hiss [7].

L'artère coronaire droite composée de 3 segments, se prolonge par l'artère inter ventriculaire postérieure. Cette coronaire vascularise le cœur droit, le nœud sinusal, le tronc du faisceau de Hiss et la branche droite du faisceau de Hiss. (Figure 2) [7,5].

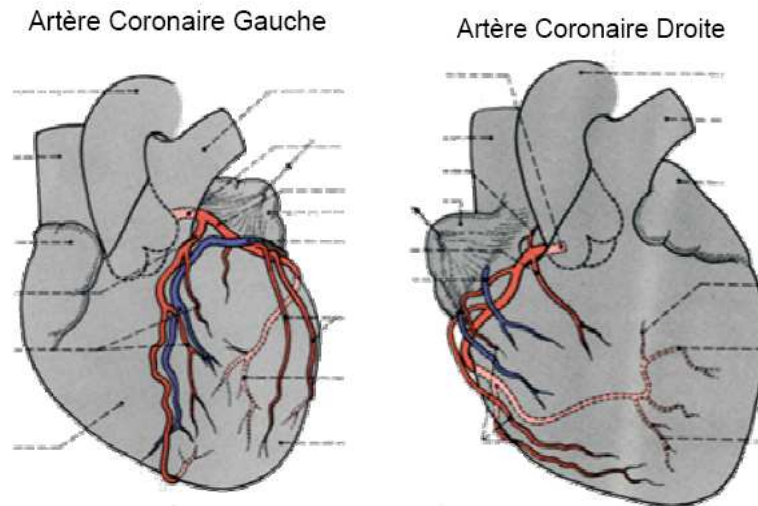


Figure 2 : Les Artères coronaires [5].

Les battements cardiaques suivent une séquence particulière appelée révolution cardiaque, divisée en 3 phases : la systole auriculaire (durant laquelle les oreillettes se remplissent puis se contractent activement pour envoyer le sang dans les ventricules), la systole ventriculaire (durant laquelle ce sont les ventricules qui se contractent et éjectent le sang vers le système circulatoire) et la diastole (durant laquelle les cavités cardiaques se relaxent et se remplissent de façon passive) [7].

B. Rappel histologique :

Du point de vue histologique, le cœur est composé de 4 tissus : le péricarde, l'épicarde, le myocarde et l'endocarde : Figure 3 [5].

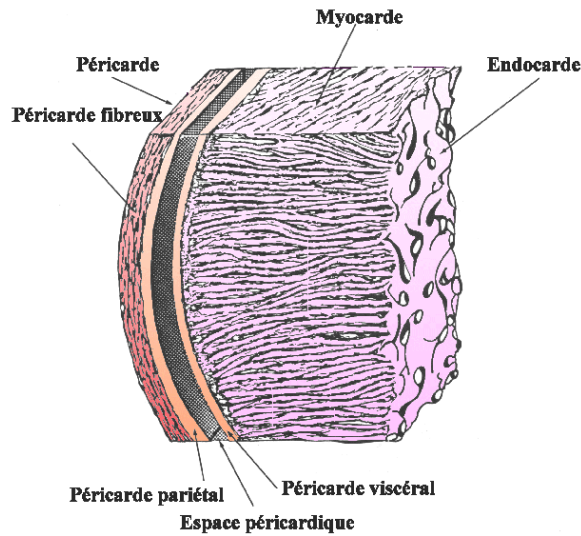


Figure 3 : Histologie du cœur [5].

Le péricarde est un tissu conjonctif (majoritairement des fibroblastes) entourant le cœur et dont la structure est en feuillets : le feuillet fibreux a l'extérieur puis le feuillet pariétal et le feuillet viscéral [5].

Ces deux derniers feuillets sont séparés par un espace dit péricardique rempli de liquide interstitiel (permettant les mouvements cardiaques). L'epicarde est également un tissu conjonctif entourant le muscle cardiaque, considéré comme un élément du péricarde viscéral. Le tissu suivant est le myocarde, tissu musculaire composé par les cellules musculaires cardiaques (cardiomyocytes pour environ 70% du volume cardiaque) et par des cellules non myocytaires (parmi elles 90 à 95% de fibroblastes) Le dernier tissu est l'endocarde qui tapisse la face interne des quatre cavités cardiaques, c'est un endothélium qui recouvre la face interne du myocarde [5].

III. LE SYNDROME CORONARIEN AIGU :

A. Définition :

Les définitions de la maladie coronarienne ont considérablement évolué ces dernières années. Avant 1999, deux entités ont été individualisées, l'infarctus du myocarde (IDM) et l'angor instable, sans frontière très nette entre elles [8,9]. L'IDM est alors défini par l'OMS comme l'association d'au moins deux des trois critères suivants : une histoire clinique de douleur thoracique d'allure angineuse de plus de vingt minutes, des modifications sur l'ECG et l'élévation puis la diminution des marqueurs cardiaques (critères de l'OMS) [10].

Puis le concept de SCA est apparu, plus adapté à la médecine d'urgence, avec une dichotomie entre SCA sans élévation du segment ST (SCA non ST+) et avec élévation du segment ST (SCA ST+). Son diagnostic repose essentiellement sur l'identification de modifications de l'ECG [11]. La définition des SCA proposée en 2000 et améliorée en 2007 par les sociétés savantes de cardiologie américaines ACC (American College of Cardiology) et européennes ESC (European Society of Cardiology) repose sur des données cliniques, des altérations caractéristiques de l'électrocardiogramme (ECG) et sur la détection dans le sang de marqueurs biologiques de lésion et de nécrose du myocarde [12,13].

Les SCA sont actuellement subdivisés en infarctus de myocarde (IDM) avec sus-décalage persistant du segment ST (IDM ST+) et en SCA sans sus-décalage du segment ST (IDM non ST+) incluant l'angor instable et les infarctus du segment ST (SCA non ST+) identifiés par un marqueur biochimique de nécrose myocardique : la troponine [2]. Dans le SCA sans sus-décalage du segment ST, le plus souvent l'artère coronaire n'est que partiellement occluse mais menace à

tout instant d'évoluer vers une occlusion complète avec les conséquences dramatiques qui lui sont liées [14].

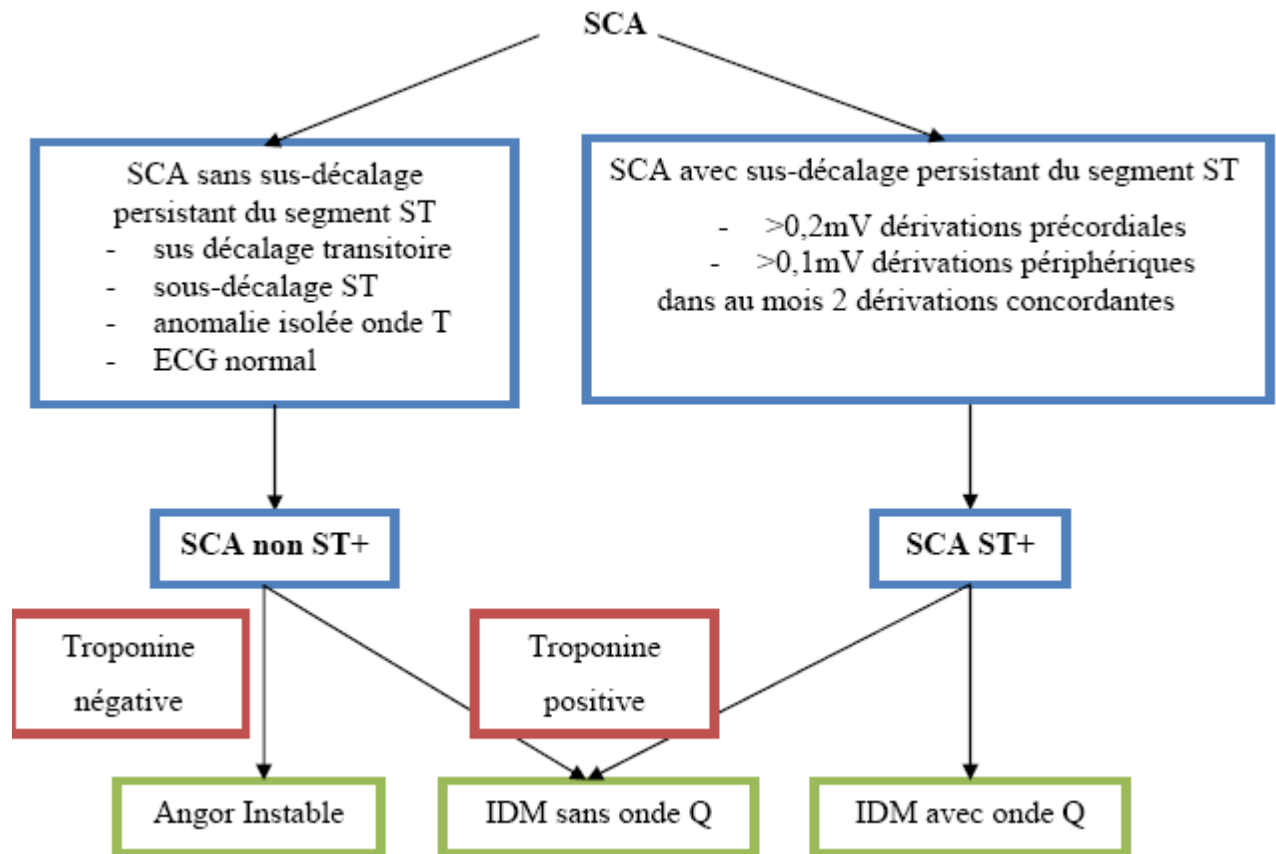


Figure 4 : Classification des SCA en 2000 [12].

L'IDM est défini comme la mort de cellules myocardiques, secondaire à une ischémie prolongée. Le diagnostic repose sur l'élévation même minime de la troponine associée à une clinique ou à des modifications sur l'ECG compatibles avec une ischémie [12]. Cette nouvelle définition, plus précise et plus sensible, a considérablement augmenté le nombre d'IDM diagnostiqués car des patients

étiquetés angors instables dans la définition de l’OMS ont été catégorisés IDM avec la nouvelle définition [15].

La nouvelle définition de l’IDM a comme critère principal l’élévation de la troponine. Cette définition précise également les mécanismes physiopathologiques et les approches thérapeutiques qui en découlent (tableau I) [16].

Tableau I : Classification des différents types d’IDM en 2007 [16].

Classification	Définition
Type 1	IDM spontané secondaire à une ischémie due à un événement coronaire primitif tel que l’érosion d’une plaque et/ou sa rupture, une fissuration ou une dissection
Type 2	IDM secondaire à une ischémie due à une augmentation de la demande en oxygène ou à une diminution de l’offre comme un spasme coronaire, une embolie coronaire, une anémie, une arythmie, une hyper ou hypo tension
Type 3	Mort subite inattendue incluant un arrêt cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique accompagné vraisemblablement par un sus décalage du segment ST ou un bloc de branche gauche de novo ou la mise en évidence d’un thrombus frais dans une artère coronaire visualisé à l’angiographie et/ou à l’autopsie mais dont la mort est survenue avant que des prélèvements sanguins n’aient été réalisés ou dont l’élévation n’est pas encore apparue dans le sang.
Type 4a	IDM associé à un geste d’angioplastie
Type 4b	IDM associé avec une thrombose de stent documentée par angioplastie ou à l’autopsie
Type 5	IDM associé à un pontage coronaire

B. Epidémiologie :

En France, avec 120000 infarctus recensés chaque année et 40000 morts par an, soit 9% de l'ensemble des décès annuels, la maladie coronaire reste la deuxième cause de mortalité. Le projet épidémiologique MONICA a permis d'évaluer la fréquence des décès d'origine coronaire à 200-260/100000 habitants. Entre 1985 et 1987, on a évalué à 226 000 le nombre d'hospitalisations dues à une cardiopathie ischémique, un angor ou un infarctus du myocarde. L'incidence de l'infarctus du myocarde est de 1.5 ‰ [17].

Les facteurs influençant l'incidence de l'IDM sont de deux types modifiables et non modifiables [18].

- Les facteurs de risque majeurs et modifiables regroupent : l'hypertension artérielle [19], l'hyperlipidémie (cholestérol et triglycérides), la consommation d'alcool [20] et de tabac [21], l'inactivité physique, l'obésité [22,23], les mauvaises habitudes alimentaires, et le diabète [24]. L'étude INTERHEART publiée en 2004, indique que les facteurs de risque majeurs modifiables sont à l'origine de l'apparition d'un IDM dans plus de 90% des cas, sexe et âge confondus [25]. D'autres facteurs de risque mineurs et modifiables peuvent intervenir également [18]: le statut social, l'état psychologique, la consommation de certains médicaments (hormonothérapie et contraception).

- Les principaux facteurs de risque non modifiables sont :
-L'âge : L'incidence de l'infarctus du myocarde augmente avec l'âge. Ainsi elle passe de 0.2 pour mille habitants entre 25 et 34 ans à 10.3 ‰ après 65 ans chez l'homme et de 0.1 ‰ entre 25 et 34 ans à 8.1 ‰ après 65 ans chez la femme. L'âge moyen de survenue est de 10 ans plus élevé chez la femme, avec un âge moyen de 73 ans chez la femme contre 63 ans chez l'homme [17,18,26],

-L'hérédité et/ou l'historique médical familial [27,28],

-Le sexe: dans deux tiers des cas l'infarctus du myocarde survient chez un homme [17,29,30],

-L'ethnicité [31].

C. Etiologies et physiopathologie:

Le SCA représente un continuum physiopathologique de l'ischémie réversible jusqu'à la nécrose cellulaire. L'étiologie la plus fréquente est l'athérosclérose[6].

1. Athérosclérose :

L'athérosclérose coronaire représente de loin la première cause des SCA puisqu'elle est en cause dans 95 % des cas [32].

La plaque d'athérome a été définie dès 1957 par l'OMS comme étant une «association variable de remaniements de l'intima des artères avec accumulation focale de lipides, glucides, tissus fibreux, dépôts calciques, sang et produits sanguins ». C'est l'étiologie dominante des affections cardiovasculaires. Elle débute dès l'enfance (c'est un processus de vieillissement) et son évolution est considérablement accélérée par la présence de facteurs de risque cardiovasculaire : tabagisme, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie et hérédité [33].

1.1. Rappel sur la paroi des artères :

La paroi des artères est constituée de trois couches de type histologique différent (Figure 5) [6] :

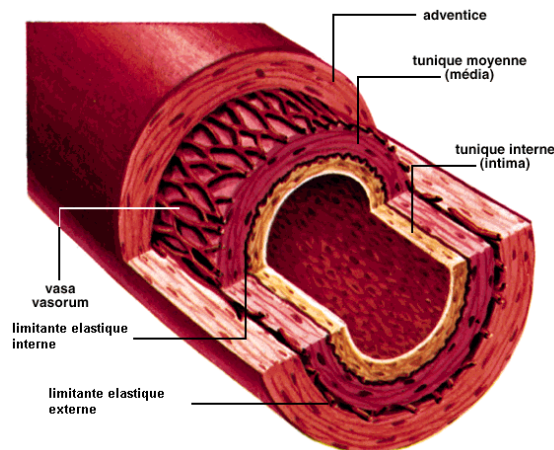


Figure 5 : Paroi d'une artère [6].

- Intima : c'est la couche la plus interne formée de cellules endothéliales.
- Media : la couche moyenne, épaisse, contenant des cellules musculaires lisses.
- Adventice : c'est la couche externe, plus riche en fibroblastes et collagène.

Ces différentes couches sont séparées par :

- La limitante élastique interne entre l'intima et la media.
- La limitante élastique externe entre la media et l'adventice.

Les lésions d'athérosclérose se développent sur les artères de gros et moyens calibres, de 0.5 à 3 cm de diamètre approximativement, élastiques ou musculaires, mais toutes composées de ces trois tuniques [33].

1.2. Stades de l'athérosclérose :

L'athérosclérose est une pathologie inflammatoire chronique de la paroi des artères. Cette inflammation chronique est liée à l'interaction entre les lipoprotéines modifiées, les cellules inflammatoires (macrophages et lymphocytes T), et les cellules de la paroi artérielle.

Ce processus entraîne des modifications histologiques de la media, qui vont aboutir à la formation des plaques d'athérome. L'AHA (American Heart

Association) a établi une classification de l'athérosclérose selon six stades évolutifs. Les stades I à III sont caractérisés par l'absence d'expression clinique[33].

-Lésions de type I :

Ce sont des lésions microscopiques. Elles sont caractérisées par une infiltration, dans l'intima, de cellules spumeuses d'origine macrophagique. Les macrophages spumeux sont peu nombreux et isolés. Ces lésions sont présentes chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte résistant à l'athérosclérose [33].

-Lésions de type II ou stries lipidiques :

Les lésions de type II se caractérisent par une accumulation des macrophages spumeux dans la couche sous-endothéliale de l'intima, formant de petits amas appelés stries lipidiques et visibles macroscopiquement. Ce stade d'évolution voit apparaître, en plus des amas de macrophages spumeux, des cellules musculaires lisses contenant des dépôts lipidiques, encore minoritaires [33].

A l'âge de un an, 50% des sujets sont porteurs de lésions de types I ou II. Leur fréquence diminue durant l'enfance, puis augmente de nouveau à l'adolescence pour toucher deux tiers des sujets dans la tranche des 10-15 ans. Leur potentiel d'évolution dépend des taux de lipoprotéines plasmatiques et de la tension artérielle [33].

-Lésions de types III ou pré athéromateuses :

Elles sont caractérisées par l'apparition de gouttelettes lipidiques extracellulaires visibles au microscope. C'est l'étape intermédiaire entre les lésions de type II et les lésions évoluées de type IV qui seront irréversibles. Elles apparaissent entre 10 et 20 ans chez l'homme. Les dépôts lipidiques extra cellulaires sont identiques à ceux du stade II mais sont plus nombreux. Ils remplacent la matrice

extra cellulaire et repoussent les fibres musculaires en position intimale. Ce stade est toujours infra clinique [33].

-Les lésions de stade IV ou athéromateuses :

Les dépôts lipidiques se multiplient et confluent pour donner le core lipidique ou centre athéromateux. Les cellules musculaires lisses et les fibres de la matrice extracellulaire sont alors très dispersées par les particules lipidiques. Des dépôts de calcium apparaissent. Ces lésions vont évoluer vers le stade de plaque fibreuse (type V) ou vers le stade VI, la plaque rompue [33].

-Les lésions de type V ou fibroathéromateuses :

C'est la lésion typique d'athéromatose correspondant à la définition de l'OMS. Ces lésions apparaissent après 40 ans. Elles sont caractérisées par la production de tissu fibreux dans l'intima. Une chape fibreuse recouvre un ou plusieurs centres nécrotiques dans lesquels s'accumulent des dépôts de calcium. Les lésions de type V ont une expression clinique dès lors qu'elles se situent dans des artères de moyens calibres comme les carotides ou les coronaires [33].

-Les lésions de type VI dites compliquées :

La plaque peut se compliquer de trois façons :

-Par fissure de la plaque, soit superficielle, n'entraînant qu'une perte de substance superficielle, soit plus profonde, entraînant le relargage de gouttelettes lipidiques dans le sang,

-Par hémorragie ou hématome intra plaque, par rupture de néovaisseaux,

-Par thrombose par mise en contact du sang avec le sous endothélium ou le contenu du centre nécrotique.

Ces trois mécanismes de complication sont à l'origine des accidents aigus, avec une forte prédominance de la complication par thrombose [33].

1.3. Définition d'une plaque vulnérable :

Trois facteurs entrent en compte dans la notion de vulnérabilité d'une plaque d'athérome :

- Taille et consistance du noyau lipidique ;
- Epaisseur et structure de la chape fibreuse ;
- Inflammation.

Une plaque fibreuse vulnérable se caractérise par un large noyau lipidique composé de cholestérol libre, de cholestérol estérifié et de lipides oxydés imprégnés de facteur tissulaire, une infiltration de la paroi par des cellules inflammatoires (macrophages et lymphocytes T activés), une chape fibreuse fine et pauvre en collagène et en cellules musculaires lisses et enfin une augmentation de la néo vascularisation pariétale [34].

Si la coronarographie représente à ce jour le gold standard des examens permettant de localiser et traiter les lésions d'athérosclérose des artères coronaires, elle n'apporte aucun renseignement sur la vulnérabilité des plaques révélées. Des techniques ont récemment vu le jour comme l'échographie endocoronaire ou l'utilisation de capteurs de température endovasculaire et permettront peut être un jour de préciser la nature des plaques rencontrées lors des coronarographies mais ne font pas à ce jour partie de l'arsenal des examens de routine [34].

1.4. Physiopathologie des SCA secondaires à l'athérosclérose:

L'événement initial du processus ischémique est la rupture de la plaque d'athérome, entraînant le contact du sang avec les structures sous-endothéliales, hautement thrombogènes. L'activation plaquettaire et l'initiation de la coagulation induisent la formation d'un thrombus intra coronaire. L'obstruction

provoquée par le thrombus peut être minimale sans modification de la perfusion coronaire jusqu'à totale et persistante, aboutissant à l'infarctus du myocarde. Les infarctus du myocarde ST+ (ou apparition d'un bloc de branche gauche) correspondent le plus souvent à l'occlusion d'un gros tronç épicaudique. En l'absence de revascularisation, une onde Q de nécrose signe l'IDM à l'ECG [2]. A l'opposé, les infarctus du myocarde non ST+ sont le plus souvent secondaires à une occlusion transitoire liée à un thrombus essentiellement plaquettaire, au niveau d'une plaque instable. D'autres causes à l'origine des SCA existent comme l'obstruction mécanique progressive des coronaires, les angors instables fonctionnels (observés au cours des anémies sévères ou de l'hyperthyroïdie, par exemple) ou les obstructions dynamiques (spasmes coronaires). Qu'elle qu'en soit l'étiologie, l'ischémie fait le lien entre la maladie coronaire et la dysfonction myocardique. Elle provoque dans le myocarde une souffrance cellulaire directe via l'hypoxie, mais également indirecte, via la reperfusion, l'activation de cascades intracellulaires et la génération d'un stress oxydant responsable de nombreuses modifications structurales. Après ischémie prolongée, cette souffrance cellulaire conduit au final à la mort (nécrose) des cardiomyocytes. Les zones myocardiques nécrosées sont responsables de troubles de la contraction segmentaire (akinésie ou hypokinésie) pouvant évoluer vers une insuffisance cardiaque. Au-delà de 45% de territoire nécrosé, apparaît un état de choc cardiogénique en général fatal [2].

-Autres étiologies des SCA : Tableau II

Tableau II : Etiologies des SCA [32].

Coronaropathies non athéroscléreuses	Embolies coronaires	Anomalies congénitales des artères coronaires	Déséquilibre majeur de la balance apport/consommation myocardique en oxygène	Causes Hématologiques	Divers
Artérites : syphilis, Takayasu, Kawasaki, périartérite noueuse, lupus, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,	Endocardite infectieuse	Anomalie de naissance aortique des coronaires	Hyperthyroïdie	Thrombocytose Coagulation intra vasculaire disséminée	Contusions myocardiques Drogue : cocaïne
Spasme coronaire,	Endocardite marastique thrombosante	Naissance anormale d'une coronaire à partir de l'artère pulmonaire	Hypotension prolongée	Polyglobulie	Complications du cathétérisme coronaire
Atteinte coronaire lors d'une dissection aortique,	Prolapsus de la valve mitrale	Pathologie valvulaire aortique : sténose aortique, insuffisance aortique	Intoxication au CO	Etats d'hypercoagulabilité	
Epaississement pariétal	Thrombose				

des coronaires :	de l'oreillette	Fistule
mucopolysaccharidoses,	gauche ou du	coronaire
amyloses, maladie de	ventricule	
Fabry, fibrose coronaire	gauche	
liée à la radiothérapie.		
	Myxome de	Anévrisme
	l'oreillette	coronaire
	gauche	
	Prothèse	
	valvulaire	
	iatrogènes :	
	chirurgie	
	cardiaque,	
	cathétérisme	
	coronaire	

2. Sémiologie et diagnostic des syndromes coronariens :

2.1. Clinique :

2.1.1. Douleur : [35]

Le maître symptôme identifié à la prise en charge d'un infarctus du myocarde évolutif est la survenue d'une douleur thoracique. C'est cet événement qui constitue le motif d'appel des secours dans la quasi-totalité des cas.

-Localisation :

La douleur intéresse la partie antérieure du thorax dans 96% des cas. Elle est médiane et rétrosternale chez plus de trois quart des malades; elle siège volontiers derrière le milieu ou le tiers supérieur du sternum. Le siège est plus

rarement atypique : régions latérosternale gauche, scapulaire gauche, interscapulaire, poignet gauche, épigastrique, maxillaire inférieur, hypochondre droit.

-Irradiations :

La douleur peut rester localisée à son siège initial; souvent elle irradie à une ou deux épaules, au membre supérieur gauche, au cou, au maxillaire inférieur.

L'irradiation la plus fréquente mais non spécifique est le membre supérieur gauche (bras, coude, poignets, doigts). Les irradiations dont la valeur diagnostique est la plus grande sont bilatérales et symétriques, aux deux épaules, aux bras, aux avant-bras, aux poignets. Les irradiations maxillaires inférieures ou dorsales médianes (7ème cervicale, 1ère dorsale) sont aussi évocatrices. D'autres irradiations sont possibles mais plus rares : irradiations vers l'épigastre ou les hypochondres.

-Type de la douleur :

Le plus souvent la douleur est constrictive donnant lieu à certaines comparaisons: étau, écrasement ou serrement. Elle peut être ressentie comme une simple pesanteur, voire une brûlure ou une oppression simulant la dyspnée. Dans certains cas, elle se résume par une impression de distension gazeuse terminée par des éructations. C'est une douleur sourde, insistante et constante.

-Intensité :

Son intensité est variable: très pénible avec sensation de mort imminente ou simple gêne thoracique. Elle doit être évaluée par échelle analogique visuelle (EVA de 1 à 10).

-Durée :

La gêne thoracique est permanente et résiste à la prise de dérivés nitrés. La définition de la douleur infarctoïde implique une durée supérieure à 20 minutes.

-Mode de déclenchement : à l'effort ou spontanée.

-Horaire de survenue : c'est l'élément déterminant pour la décision thérapeutique ultérieure.

Par ailleurs, la douleur peut-être absente, en particulier chez le sujet âgé et diabétique, le SCA étant alors découvert tardivement sur un ECG systématique ou révélé d'emblée par une complication (trouble du rythme, œdème aigu du poumon...). Les formes atypiques sont fréquentes par leur topographie, leur intensité ou leur mode de révélation inattendu (asthénie). Elles sont responsables d'une errance diagnostique et de choix thérapeutiques inadaptés. Une analyse rigoureuse des signes cliniques et ECG, par un praticien expérimenté, doit permettre de poser le diagnostic.

2.1.2. Signes associés :

Des troubles digestifs (éructations, vomissements, douleurs abdominales...) résument parfois la symptomatologie ou encore sueurs, pâleur, lipothymies voir syncopes [35].

2.1.3. Examen clinique :

L'interrogatoire recherche les antécédents du patient, les facteurs de risque cardiovasculaire, les traitements en cours, leur observance ou leur changement récent. Dès cette phase, il faudra rechercher les éléments permettant de décider de la stratégie de reperfusion : délais de prise en charge, temps d'accès au plateau technique de cardiologie interventionnelle, contre-indications à une éventuelle fibrinolyse [35].

L'examen clinique est le plus souvent normal et peu contributif. La mesure des paramètres vitaux et l'auscultation démasqueront un éventuel œdème pulmonaire ou une mauvaise tolérance hémodynamique laissant suspecter un choc cardiogénique. Il faut également rechercher des signes d'insuffisance cardiaque droite qui signent une atteinte du ventricule droit au cours d'une nécrose inférieure et l'apparition d'un souffle cardiaque traduisant une possible complication mécanique[35].

La découverte d'un souffle cardiaque faisant suspecter une complication par rupture de pilier de la valve mitrale conduit à orienter la prise en charge du patient vers une structure disposant d'un plateau de chirurgie cardiaque en plus de la salle d'angioplastie [35].

2.1.4. Diagnostics différentiels : [36]

Le praticien se doit d'éliminer les diagnostics différentiels, qu'ils soient cardiaques (péricardite, dissection aortique..) ou extracardiaques (une embolie pulmonaire, un pneumothorax, une pneumopathie, une douleur pariétale..).

-Dissection aortique :

Le diagnostic est suspecté devant l'existence d'une hypertension artérielle ancienne et/ou d'un morphotype particulier (Marfan, Ehlers-Danlos) ou l'existence d'antécédents familiaux d'anévrisme ou de mort subite ; la douleur est souvent intense et prolongée, mais son type et ses irradiations sont très variables.

L'examen clinique recherche un état de choc par tamponnade ou collapsus, une hypertension artérielle importante, un souffle systolique éjectionnel de base ou sus sternal, un souffle diastolique d'insuffisance aortique, une asymétrie tensionnelle ...

-Péricardite aiguë :

La douleur est souvent très vive, mimant celle du syndrome coronarien aigu.

Elle se résumera parfois à une brûlure. Elle est augmentée par les mouvements respiratoires, calmée par l'antéflexion. Elle peut durer plusieurs heures.

Il faut rechercher un contexte infectieux récent (syndrome grippal, gastroentérite ...) apparu dans les semaines qui précèdent. A l'examen clinique, on peut retrouver un frottement péricardique inconstant mais de bonne valeur diagnostique, des signes d'insuffisance cardiaque droite ou de tamponnade.

L'ECG mettra en évidence un micro-voltage en cas d'épanchement, parfois image de sus décalage du segment ST mais diffus et non systématisé à un territoire coronaire et sans miroir.

-Embolie pulmonaire :

On peut retrouver un contexte de maladie thrombo-embolique : alitement prolongé récent, chirurgie orthopédique ou urologique, antécédents de phlébite ou de trouble de la coagulation. La présentation clinique de cette maladie est très polymorphe. La douleur est habituellement latéro-thoracique, vive, augmentée par l'inspiration. On recherchera, par l'interrogatoire et l'examen clinique, des signes hémodynamiques : tachycardie, chute tensionnelle, malaise lipothymique ou syncope, cyanose. On recherchera également des signes pulmonaires : dyspnée, foyer pulmonaire, hémoptysie, toux.

-Pneumopathie infectieuse :

Il existe généralement un contexte de maladie infectieuse associant fièvre, frissons, expectoration purulente. Les douleurs sont souvent de type pleurétique, l'auscultation à la percussion pulmonaire permet de retenir un syndrome de condensation pulmonaire.

-Epanchement pleural :

La douleur est souvent brutale, latéralisée, irradiant parfois vers l'épaule, parfois superficielle, majorée par les mouvements respiratoires et la toux.

A l'examen on retrouve une dyspnée ou polypnée superficielle par inhibition respiratoire. L'auscultation et la percussion permettent de conclure à un syndrome d'épanchement liquidien. La radiographie thoracique fait habituellement le diagnostic : aspect d'opacité en faveur d'un épanchement liquidien, aspect d'hyperclarté périphérique en faveur d'un pneumothorax.

-Pneumothorax spontané :

C'est une pathologie relativement rare. La douleur est souvent très violente accompagnée de phénomènes dyspnéiques mais pas toujours lorsqu'il est localisé. La radiographie pulmonaire permet de faire le diagnostic.

-Douleurs pariétales :

- Syndrome de Tietze
- Les douleurs chondro-costales
- Spasme œsophagien et le reflux gastro-œsophagien avec ou sans œsophagite.

-Douleurs abdominales irradiant vers le thorax :

- Cholécystite aiguë
- Pancréatite aiguë
- L'ulcère gastro-duodéal
- Autres urgences abdominales : abcès sous phrénique ou péritonite

2.2. Examens paracliniques :

2.2.1. L'ECG :

L'électrocardiographie est une méthode de mesure du potentiel électrique cardiaque, qui reflète l'activité musculaire du cœur. Elle est représentée graphiquement sous forme d'un tracé électrique, l'électrocardiogramme (ECG), dont un exemple est représenté avec explication des différents paramètres. (Figure 6) [6].

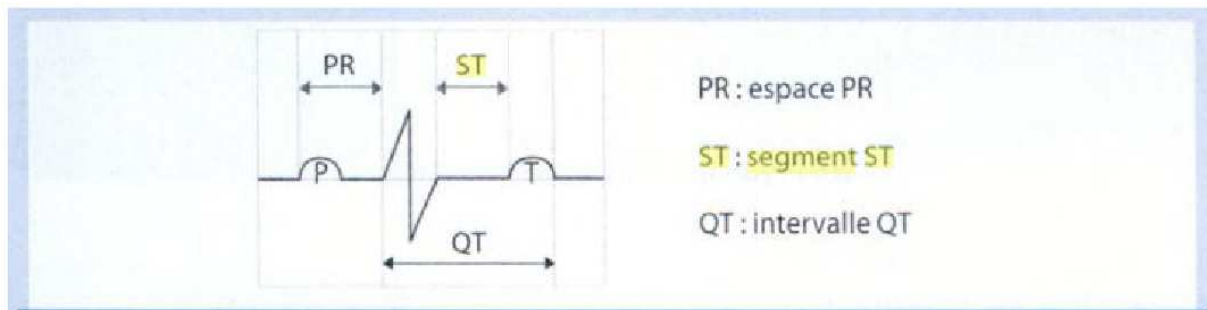


Figure 6 : Les différents espaces et intervalles dans un électrocardiogramme [6].

L'onde P correspond à la contraction des atria, le complexe QRS correspond à la contraction des ventricules et l'onde T correspond à la relaxation des ventricules.

L'intervalle PR correspond au temps de transmission électrique des atria aux ventricules (conduction auriculo-ventriculaire), l'intervalle QT reflète le temps de systole ventriculaire (contraction-relaxation) et le segment ST correspond au temps de relaxation ventriculaire [6].

La modification de certains paramètres de l'ECG, comme par exemple une élévation du segment ST, indique une ischémie myocardique. Cependant, ces paramètres sont insuffisants pour indiquer à 100% qu'il s'agit d'un infarctus du

myocarde, et une modification de certains de ces paramètres est parfois observée dans d'autres pathologies cardiovasculaires comme les péricardites aiguës ou l'hypertrophie ventriculaire [37].

L'ECG est l'examen clé de la prise en charge du Syndrome Coronarien Aigu. C'est par définition lui qui pose le diagnostic de Syndrome Coronarien Aigu ST+. Par conséquent il doit être réalisé le plus tôt possible dans la prise en charge d'un patient qui présente des douleurs thoraciques. Il peut, en l'absence de sus-décalage du segment ST ou d'un bloc de branche gauche récent, montrer d'autres types d'anomalies qui confirmeront l'origine cardiaque de la douleur (sous-décalage du segment ST, modification de l'onde T,...) [38].

Voilà quelques exemples d'anomalie du segment ST :

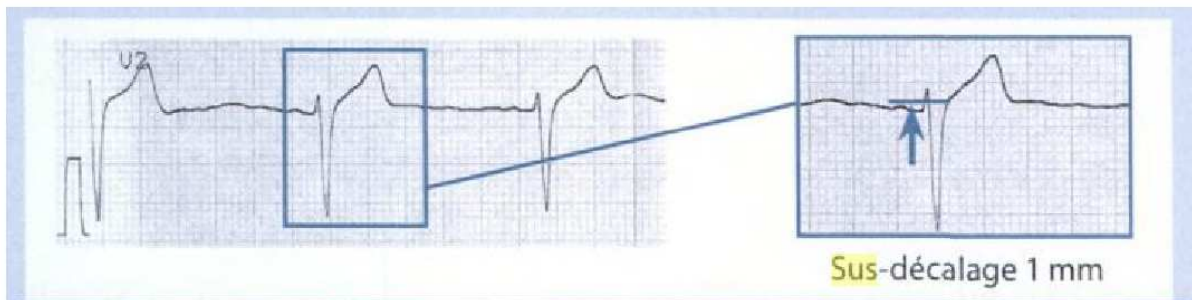


Figure 7 : Sus-décalage du segment ST d'un sujet jeune vagotonique [6].



Figure 8 : Sous-décalage du segment ST (Bloc de branche droite) [6].

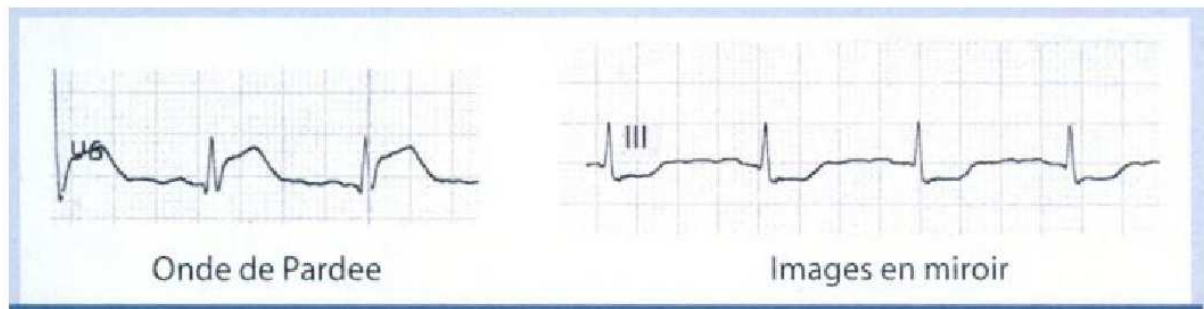


Figure 9 : Sus et sous décalages du segment ST: Infarctus aigu [6].

En cas de sus décalage du segment ST, les examens complémentaires autres ne sont plus nécessaires et la priorité doit être mise sur la stratégie de reperfusion.

On parle ici d'ECG qualifiant, c'est le temps 0 de la prise en charge [38].

D'un point de vue clinique, la rupture de plaque entraîne une ischémie myocardique caractérisée dans les formes typiques par l'apparition d'une douleur thoracique et de modifications de l'électrocardiogramme (ECG). Les modifications électriques peuvent être de deux ordres, soit avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+), aspect reflétant une obstruction coronaire aiguë, soit sans sus-décalage du segment ST, mais avec sous-décalage de ce segment ou des anomalies de la repolarisation (SCA non ST+), la nécrose myocardique étant alors inconstante. La présence d'une douleur et d'un sus-décalage à l'ECG rendent le diagnostic relativement simple. Le diagnostic est évoqué sans l'aide des dosages biologiques, et l'urgence est alors de proposer au patient une stratégie de reperfusion pharmacologique ou mécanique [38].

En cas de SCA non ST+, l'occlusion incomplète rend le diagnostic difficile : celui-ci sera établi en associant à l'approche clinique, l'interprétation de l'ECG et les dosages biologiques. Il a été clairement démontré qu'une élévation des troponines à la phase aiguë du SCA non ST+ permet de définir un sous-groupe

de patients à haut risque d'événements cardiovasculaires, tant sur le court terme que sur le long terme [39,40]. Cette stratification du risque en fonction du résultat des troponines a également un impact thérapeutique puisqu'il a été démontré que les patients ayant une élévation de leur valeur tiraient bénéfice d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire, par anti GPIIb-IIIa ou par une procédure de revascularisation par angioplastie coronaire ou pontage aorto-coronarien [41,42]. Ces pathologies à présentation d'urgence peuvent avoir des complications graves (décès, insuffisance cardiaque, troubles du rythme).

2.2.2. Biologie :

La meilleure connaissance de la physiopathologie des SCA va de pair avec les progrès réalisés dans le dosage des marqueurs cardiaques. L'intérêt croissant de ces derniers dans le pronostic et le diagnostic des ischémies cardiaques fait jouer un rôle clé au laboratoire. Depuis 1995, date de l'introduction des immunodosages pour les marqueurs cardiaques, des progrès notables ont été réalisés tant du point de vue analytique que dans l'utilisation de ces tests [43].

L'objectif étant d'éviter les complications majeures des SCA et ce en les identifiant mieux et le plutôt, en stratifiant le risque et en optimisant la prise en charge thérapeutique. Pour atteindre ces objectifs, plusieurs marqueurs biochimiques faisant référence aux mécanismes physiologiques impliqués dans les SCA sont utilisables : marqueurs de risque, d'ischémie, de nécrose et de dysfonction cardiaque. Une stratégie multimarqueurs fondée sur l'association de plusieurs marqueurs est également proposée afin d'améliorer les performances diagnostiques et pronostiques de chacun des marqueurs pris isolément [2].

IV. LES BIOMARQUEURS DU SYNDROME CORONARIEN AIGU :

A. Qualités du marqueur cardiaque idéal :

Un marqueur cardiaque doit avoir idéalement les caractéristiques suivantes :

- être cardiospécifique et sensible ; il ne doit être synthétisé et libéré que par le cœur et absent (ou en faible concentration) dans le sang des sujets sains ;
- apparaître très tôt dans la circulation, permettant ainsi la reconnaissance précoce des infarctus ou des patients à risque de développer un infarctus ;
- avoir une demi-vie suffisamment longue pour permettre les diagnostics tardifs,
- présenter des augmentations corrélées au pronostic ;
- pouvoir être dosé à l'aide d'une méthode adaptée à l'urgence, rapide, facilement praticable et standardisable, et possédant une bonne sensibilité et précision analytiques [2].

B. Historique :

Historiquement, la recherche de marqueurs cardiaques spécifiques et sensibles permettant une aide rapide au diagnostic et au pronostic des pathologies ischémiques cardiaques a commencé dès 1954 avec la détermination de l'activité de l'aspartate-aminotransférase (ASAT) dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde (IDM), suivie rapidement par celle de la lactate-déshydrogénase (LDH) et de la créatine phosphokinase totale (CPK ou CK) [43].

1. Aspartate amino transférase (transaminase glutamate oxaloacétate/TGO = ASAT =AST) :

Est une enzyme intracellulaire qui catalyse le transfert réversible du groupe aminé -NH₂ sur les acides alpha acétiques. Elle est présente principalement dans le foie, le myocarde et le muscle squelettique. Une lyse de ces organes entraîne donc une augmentation de ce marqueur dans le sang. En pratique, l'utilisation du dosage de l'ASAT est surtout retrouvée au cours des atteintes hépatiques (hépatite, cirrhose, cancer...) et des myopathies [44].

2. Lactate déshydrogénase (LDH) :

Est une enzyme cytoplasmique qui catalyse la transformation du pyruvate en lactate ou la réaction inverse, en présence de NAD⁺/NADH, H⁺. Elle est retrouvée dans différents organes (reins, cœur, muscles, pancréas, rate, foie...). Le dosage de ce marqueur est ainsi retrouvé en hématologie, en oncologie, en cardiologie (IDM et suspicion d'hémolyse sur prothèse ou plastie dans les cardiopathies valvulaires et congénitales graves de l'adulte) et lors de pathologies diverses. À noter que la mise au point du dosage des isoenzymes plus cardio-spécifiques, la LDH2 et LDH1, via l'activité α -hydroxybutyrate-déshydrogénase pour la dernière, a permis d'augmenter la spécificité d'organe de ces méthodes enzymatiques [44].

3. Créatine phosphokinase totale (CPK ou CK) :

Bien que l'absence de spécificité d'organe du dosage de l'ASAT et du LDH fusse rapidement démontrée, ils ont été utilisés jusqu'à l'introduction de la créatine-kinase (CK). Ainsi, à partir des années 1960, la spécificité d'organe s'accrut par l'introduction du dosage de la CK qui est resté pendant 20 ans «l'étalon or» biologique de la nécrose cardiaque [43].

La créatine kinase (CK) (39 kDa) est une enzyme dimérique, à localisation cytoplasmique et mitochondriale, et participant au métabolisme énergétique du myocyte. Elle catalyse la phosphorylation réversible de la créatine en créatine phosphate par le complexe Mg^{2+} -ATP. L'augmentation de la CK dans les 4 heures après l'admission pour douleur thoracique et la cinétique caractéristique chez les patients présentant une onde Q de nécrose à l'ECG avaient données aux cardiologues un puissant outil de confirmation du diagnostic de l'IDM. La relation entre l'étendue de la nécrose et la quantité totale de CK libérée permet d'introduire la notion de pronostic liée au dosage d'un marqueur cardiaque.

Il existe cependant de multiples étiologies d'augmentation des CK en dehors des pathologies cardiaques, par exemple : intervention chirurgicale, traumatisme, exercice physique extrême, et même une simple injection intramusculaire [45].

C. Marqueurs biochimiques actuellement impliqués dans la physiopathologie et/ ou ayant démontré un intérêt dans les SCA :

L'amélioration des connaissances sur les mécanismes physiopathologiques des SCA et les développements méthodologiques ont favorisé l'émergence de biomarqueurs de nécrose, d'ischémie, de stress hémodynamique ou d'inflammation. Ces marqueurs, témoins de mécanismes physiopathologiques différents, sont proposés comme outil diagnostique, pronostique, voire comme aide au traitement (tableau III) [46].

Tableau III : Marqueurs biochimiques impliqués dans la physiopathologie et/ou ayant démontrés un intérêt dans les syndromes coronariens aigus [46].

Marqueurs d'inflammation ou d'instabilité de la plaque	Marqueurs d'ischémie	Marqueur de stress	Marqueurs de nécrose	Marqueurs de dysfonction cardiaque
IL-6, IL-18, TNF alpha CD40 Ligand soluble	IMA (Ischemia-modified albumin)	Copeptine	Troponine	BNP et N terminal-pro BNP
C-Réactive protein	GFD-15 (growth factor differentiation)		Myoglobine	ProBNP
Myéloperoxidase	uFFA (unbound free fatty acid)		CK-MB	sSt2
MMP-9 PAPP-A(Pregnancy-associated plasma protein A) PL-PLA2 s-PLA2 PAI-1	Choline (sang total)		h-FABP	mid proadrenomedullin

1. Marqueurs de nécrose :

1.1. Caractéristiques :

Les marqueurs biologiques, témoins de la nécrose myocardique, sont des protéines libérées par les cardiomyocytes après mort cellulaire et nécrose. Les caractéristiques principales des différents marqueurs de nécrose après un IDM sont présentées dans le tableau IV [43,47].

Tableau IV : Les caractéristiques principales des différents marqueurs de nécrose après un IDM[47].

	Poids moléculaire (Da)	Délai d'obtention d'un taux pathologique	Pic	Délai de normalisation
Myoglobine	17800	1 à 4 h	6 à 7 h	24 h
TnIc	23500	3 à 12 h	24 h	5 à 10 j
TnTc	33000	3 à 12 h	12 à 48 h	5 à 14 j
CK-MB	86000	3 à 12 h	24 h	48 à 72 h

L'ischémie du myocarde est en fait, observée dès que la perfusion coronaire devient insuffisante pour répondre aux besoins en oxygène mais cet événement peut être transitoire et n'est pas forcément suivi de nécrose. Quelques secondes après un épisode d'ischémie, l'augmentation du métabolisme anaérobie conduit à un dysfonctionnement cardiomyocytaire particulièrement des systèmes de transports transmembranaires, entraînant l'accumulation de petites molécules osmotiquement actives avec pour conséquence une entrée d'eau dans la cellule et un gonflement cellulaire. Durant cette phase, réversible, du matériel intracytoplasmique peut passer dans la circulation sanguine. La quantité des

protéines ainsi libérées est très faible. Au-delà d'une quinzaine de minutes d'ischémie, la mort cellulaire apparaît avec des lésions irréversibles et une perte d'intégrité de la membrane cellulaire. Environ 80% des protéines libérées passent immédiatement dans la circulation sanguine après nécrose, par transport direct dans les microvaisseaux, et 20% des protéines sont transportées par le système lymphatique avec un délai d'apparition dans la circulation d'environ 20 minutes. Il est actuellement admis que tous les marqueurs protéiques solubles apparaissent en même temps dans l'espace interstitiel indépendamment de leur masse moléculaire dès que la membrane plasmique est lésée. La taille et la distribution subcellulaire des marqueurs déterminent à quelle vitesse ils apparaissent dans la circulation sanguine. Les petites protéines ainsi que celles à localisation cytoplasmique (telles que la myoglobine) apparaissent donc en premier. Les protéines à localisation mitochondriale ou nucléaire (comme la CK-MB) apparaissent ensuite. Les protéines structurelles du tissu contractile (comme la troponine) apparaissent plus tardivement car leur libération dépend de la dégradation de la matrice [2]. Le tableau V récapitule les caractéristiques des principaux marqueurs biochimiques de nécrose myocardique.

Tableau V : Marqueurs biochimiques de nécrose myocardique [2].

Marqueur	Masse moléculaire (KDa)	Spécificité Cardiaque	Avantages	Inconvénients
Myoglobine	18	-	-Sensibilité et VPN élevées -Diagnostic précoce des IDM	-Faible spécificité en présence de lésions musculaires et d'insuffisance rénale
h FABP	15	+	-Diagnostic précoce des IDM	-Faible spécificité en présence de lésions musculaires et d'insuffisance rénale
CK MB (dosage pondéral)	85	++	-Capacité à détecter un réinfarctus	-Spécificité diminuée en présence de lésions musculaires
CTnT	37	++++	-Outil de stratification du risque positive jusqu'à 2 semaines	-Marqueur peu précoce (dosage classique)
CTnI	24	++++	-Outil de stratification du risque positive jusqu'à 2 semaines	-Marqueur peu précoce (dosage classique) -Problème de standardisation du dosage

a. Myoglobine :

a.1. Structure et origine :

La myoglobine est une hémoprotéine qui se trouve essentiellement dans les cellules des muscles striés (muscle du squelette ainsi que muscle cardiaque). Elle se combine à l'oxygène de façon réversible, en augmente le transport dans les mitochondries et joue un rôle important dans le métabolisme cellulaire aérobie. En cas de lésion du muscle cardiaque (durant un infarctus aigu du myocarde, par exemple), la myoglobine est libérée dans le système vasculaire du fait de la rupture de la membrane cellulaire.

La myoglobine est actuellement le marqueur biologique le plus précoce de la nécrose myocardique [48, 49, 50, 51]. Son poids moléculaire plus faible (17 800 Da) lui assure une diffusion dans le sang circulant plus rapide que les enzymes telles que la CK (PM = 80 000 Da) ou la LDH (PM = 130 000 Da).

a.2. Cinétique :

La demi-vie de la myoglobine est courte : 1 à 3 heures lorsque la filtration glomérulaire est normale, elle augmente dès la deuxième heure, atteint son maximum à la quatrième heure et redevient normale à la huitième heure (Voir figure 10) [52].

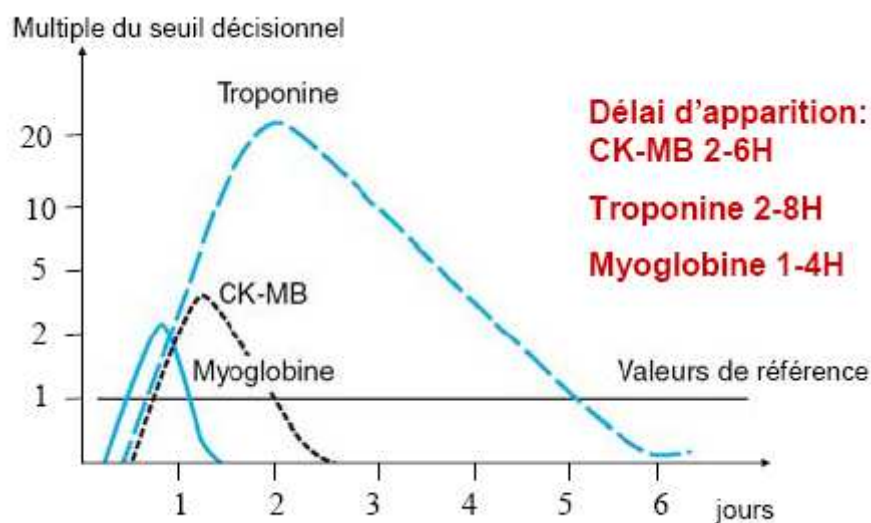


Figure 10 : Cinétique des marqueurs cardiaques [53].

En raison d'une élimination rénale rapide, la forte augmentation de la concentration de la myoglobine sérique est suivie d'une chute rapide si bien que des valeurs normales peuvent être observées environ 24 heures après l'infarctus en l'absence de complications. Ce retour à la normale permettra la mise en évidence d'une récurrence ou d'une extension de l'infarctus du myocarde [49,54].

a.3. Phase préanalytique :

❖ Type de prélèvement :

Les échantillons de sérum et de plasma (hépariné ou EDTA) sont acceptables. Le plasma est préféré en raison du contexte d'urgence de résultat. Chaque laboratoire doit déterminer l'acceptabilité de ses propres tubes de prélèvement de sang [55].

- Dans tous les cas un certain nombre de recommandations sont à respecter en ce qui concerne la manipulation, le traitement et la conservation des échantillons sanguins: [56]

- Prélever tous les échantillons sanguins en observant les précautions de routine concernant la ponction veineuse.
- Pour les sérums, laisser les échantillons coaguler complètement avant la centrifugation.
- Garder les tubes toujours bouchés.
- Si l'examen ne peut être réalisé immédiatement :
 - Dans les deux heures suivant la centrifugation, transférer au moins 500 µL d'échantillon dépourvu de cellules dans un tube de conservation. Bien boucher le tube immédiatement.
 - Ne pas conserver les échantillons dans des tubes bien bouchés à température ambiante (15 à 30°C) pendant plus de huit heures.
 - Si le dosage n'est pas terminé dans les huit heures qui suivent, réfrigérer les échantillons entre 2 et 8°C.
 - Si le dosage n'est pas terminé dans les 24 heures qui suivent, ou pour l'expédition des échantillons, congeler à -20°C ou à une température inférieure.
 - Ne décongeler les échantillons qu'une fois.

a.4. Phase analytique :

De nombreuses techniques permettent le dosage de la myoglobine sérique : RIA, EIA, néphélogométrie [52]. Le dosage de la myoglobine n'est pas standardisé.

Dans le cas d'une méthode immunoenzymatique à deux sites (type "sandwich"), un échantillon est déposé dans une cuvette réactionnelle avec un conjugué constitué d'anticorps monoclonaux de souris anti-myoglobine couplés à de la phosphatase alcaline, un conjugué constitué d'anticorps monoclonaux de souris anti-myoglobine couplés à de la biotine et des particules paramagnétiques sensibilisées avec des anticorps de chèvre anti-biotine. La myoglobine sérique

humaine se lie au conjugué constitué d'anticorps anti-myoglobine couplés à de la biotine et elle est immobilisée sur les particules paramagnétiques sensibilisées avec les anticorps de chèvre anti-biotine, tandis que le conjugué constitué d'anticorps de souris couplés à de la phosphatase alcaline réagit spécifiquement avec un site antigénique différent situé sur la molécule de myoglobine. Après incubation dans une cuvette réactionnelle, les matériels liés à la phase solide sont maintenus dans un champ magnétique tandis que les matériels non liés sont éliminés par lavage. Puis, le substrat chimioluminescent est ajouté à la cuvette réactionnelle et la lumière générée par la réaction est mesurée à l'aide d'un luminomètre. La production de lumière est directement proportionnelle à la concentration de myoglobine présente dans l'échantillon. La quantité d'analyte présente dans l'échantillon est déterminée à l'aide d'une courbe d'étalonnage multi-points mise en mémoire [55].

a.5. Phase post analytique :

❖ Variations physiologiques :

Les valeurs usuelles sont fortement dépendantes de la technique utilisée. En EIA, elles sont de 17,4 à 105,7 ug/l chez l'homme et de 14,3 à 65,8 ug/l chez la femme. Dans l'urine normale, les concentrations de myoglobine sont basses : 0 à 4 ug/l, souvent inférieures au seuil de détection de la technique. De plus dans ce milieu, non entourée de protéines, la myoglobine est très instable [52].

❖ **Variations pathologiques :**

• **Pathologies cardiaques :**

Une augmentation sérique peut être due à plusieurs causes d'origines myocardiques : infarctus du myocarde, angor, péricardite, cardiomyopathie, chirurgie [52].

Au cours de l'infarctus du myocarde, du fait de sa faible masse relative, la myoglobine sera libérée dès les premiers stades ischémiques. Ainsi, les sociétés de cardiologie recommandent le dosage de la myoglobine au moment de l'admission, mais également dans les 4 à 8 heures suivantes pour en suivre la cinétique. Au seuil de 100 ng/ml, une élévation de la myoglobine sérique présente les performances suivantes pour le diagnostic d'infarctus du myocarde : sensibilité : 83,3%, spécificité : 95,5%, valeur prédictive positive : 93%, valeur prédictive négative : 88,7% [52].

Au cours du traitement fibrinolytique, une augmentation franche de la myoglobine après thrombolyse serait un des meilleurs marqueurs non invasifs de repermeabilisation coronaire, devant la CK-MB, la myosine et les critères cliniques (soulagement de la douleur, arythmies de reperfusion, normalisation du segment ST).

Moins de 2 heures après la désobstruction, la myoglobine atteint un taux significativement élevé, puis revient rapidement à la normale [52].

• **Pathologies non cardiaques :**

La myoglobine n'est cependant pas spécifique du myocarde ; des augmentations sont observées dans les cas suivants : embolies pulmonaires, effort physique intense, souffrance des muscles squelettiques (traumatismes, rhabdomyolyses,

myopathies), insuffisance rénale sévère, intoxication grave, maladies infectieuses aiguës, choc sévère.

Dans ces cas, on peut observer des taux considérables de myoglobine, sans augmentation de la CK-MB masse.

Dans un contexte de destruction musculaire massive : traumatisme étendu, rhabdomyolyse, un taux de myoglobine sérique supérieur à 1000 ng/ml doit faire redouter la survenue d'une insuffisance rénale aiguë [52].

En conclusion, l'intérêt de la myoglobine réside essentiellement dans sa précocité d'élévation ; de plus, sa valeur prédictive négative est intéressante : toute suspicion d'infarctus aigu du myocarde peut être rejetée après deux tests consécutifs négatifs de la myoglobine [52]. A contrario, une augmentation n'est pas obligatoirement synonyme d'un dommage myocardique [57], la spécificité diagnostique de la myoglobine est donc faible [43].

b. CK-MB masse :

b.1. Structure et origine :

La CK-MB est l'une des trois isoformes tissulaires (avec la CK-BB et la CK-MM) de la créatine-kinase (CK). La CK-MB est constituée de deux sous-unités (PM = 40 000 chacune) : la sous-unité M, exprimée dans le muscle et la sous-unité B, exprimée dans le cerveau (anglais : Brain) [58]. L'isoenzyme CK-MB est surtout localisée dans le myocarde où elle représente 20% de l'activité de la CK totale [59,60]. Des taux supérieurs à 5% peuvent se trouver dans la prostate, la rate ou les muscles squelettiques, où les quantités de CK-MB peuvent varier en fonction de la nature du muscle [61,62].

La répartition des différentes fractions de CK selon les organes est résumée dans le tableau VI [45].

Tableau VI : Répartition des différentes fractions de la CK selon les organes [45].

	MM (%)	MB (%)	BB (%)
Myocarde	70 – 95	5 – 25	0-2
Muscle	96 – 100	0 – 3	0-1
SNC	0	0	100
Estomac	3	2 – 6	90-95
Utérus	5 – 16	2 – 20	65-95
Rein	70 – 100	0	0-30
Pancréas	20 – 30	5 – 10	65-75
Sérum	97	< 3	0

SNC : système nerveux central

b.2. Cinétique :

Après un infarctus aigu du myocarde, la CK-MB apparaît dans la circulation, reflétant ainsi le dommage subi par le myocarde. Sa concentration devient détectable par les techniques massiques (méthode immunométrique pondérale) dans les 3 à 12 heures suivant un infarctus du myocarde, avec un pic vers la 24^e heure et un retour à la normale dans les 72 heures. L'intérêt du dosage de la CK-MB massique réside dans son augmentation plus précoce et sa plus grande sensibilité par rapport à la mesure de l'activité de la CK-MB par immuno-inhibition (Voir figure 10) [63].

b.3. Phase préanalytique :

❖ Type de prélèvement :

Le sérum et le plasma (hépariné ou EDTA) sont acceptables. Le plasma est préféré en raison du contexte d'urgence. Les différentes natures des échantillons ne peuvent pas être utilisées de façon interchangeable durant l'échantillonnage en série. Chaque laboratoire doit déterminer l'acceptabilité de ses propres tubes de prélèvement de sang et produits de séparation du sérum. Il peut exister des variations dans ces produits entre les fabricants et parfois de lot à lot [58].

-Respecter les recommandations suivantes en ce qui concerne la manipulation, le traitement et la conservation des échantillons sanguins: [56]

- Prélever tous les échantillons sanguins en observant les précautions de routine concernant la ponction veineuse.
- Pour les sérums, laisser les échantillons coaguler complètement avant la centrifugation.
- Garder les tubes toujours bouchés.
- Si le dosage ne peut être réalisé immédiatement :
 - Dans les deux heures suivant la centrifugation, transférer au moins 500 µL d'échantillon dépourvu de cellules dans un tube de conservation. Bien boucher le tube immédiatement.
 - Ne pas conserver les échantillons dans des tubes bien bouchés à température ambiante (15 à 30°C) pendant plus de huit heures.
 - Si le dosage n'est pas terminé dans les huit heures qui suivent, réfrigérer les échantillons entre 2 et 8°C.

-Si le dosage n'est pas terminé dans les 48 heures qui suivent, ou pour l'expédition des échantillons, congeler à -20°C ou à une température inférieure.

-Ne décongeler les échantillons qu'une fois.

b.4. Phase analytique :

La méthode de mesure de l'activité CK-MB par immuno-inhibition est de plus en plus délaissée. Les nouvelles méthodes immunométriques pondérales sont actuellement préférées. Elles permettent le dosage de la CK-MB en terme de masse. Ces méthodes utilisent en général deux anticorps monoclonaux dirigés contre deux épitopes différents de la molécule de CK-MB [52].

Dans la méthode immunoenzymatique à deux sites (type "sandwich"), avec détection chimiluminescente, un échantillon de patient est déposé dans une cuvette réactionnelle avec un conjugué constitué d'anticorps monoclonaux de souris anti-CK-MB humaine couplés à de la phosphatase alcaline et des particules paramagnétiques sensibilisées avec des anticorps monoclonaux de souris anti-CK-BB humaine. La CK-MB contenue dans le sérum humain se lie aux anticorps anti-CK-MB du conjugué et est immobilisée sur les particules paramagnétiques sensibilisées avec des anticorps anti-CK-BB. La CK-MB contenue dans le sérum ou le plasma humain se lie aux anticorps anti-CK-BB immobilisés sur la phase solide par l'épitope de la sous-unité B (commun aux isoformes CK-BB et CK-MB), alors que les anticorps de souris anti-CK-MB du conjugué réagissent spécifiquement avec la CK-MB contenue dans le sérum ou le plasma (pas de réaction avec les isoformes CK-MM ou CK-BB). Après incubation dans une cuvette réactionnelle, les matériels liés à la phase solide sont maintenus dans un champ magnétique tandis que les matériels non liés sont éliminés par lavage. Puis, le substrat chimioluminescent est ajouté à la cuvette

réactionnelle et la lumière générée par la réaction est mesurée à l'aide d'un luminomètre. La production de lumière est directement proportionnelle à la concentration de CK-MB présente dans l'échantillon. La quantité d'analyte présente dans l'échantillon est déterminée à l'aide d'une courbe d'étalonnage multi-points mise en mémoire [58].

b.5. Phase post analytique :

- ❖ **Valeurs de référence :** Les seuils décisionnels se situent entre 5 et 10 µg/l selon les techniques [52].
- ❖ **Variations pathologiques :**
 - **Dans les Syndromes Coronariens Aigus :**

L'intérêt du dosage de la CK-MB massique résiderait dans son augmentation plus précoce et sa plus grande sensibilité, par rapport à la mesure de l'activité CK-MB lors des stades précoces d'IDM. Elle élimine totalement les interférences analytiques décrites pour le dosage de la CK-MB par immuno-inhibition [52].

Une concentration massique de CK MB supérieure à 20 ng/ml permet de repérer un syndrome coronarien aigu avec ou sans onde Q (Bugugnani & Dehlinger, 1990) [64]. Le dosage de la CK-MB est utilisé dans le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde (mais elle serait moins sensible que la myoglobine dans cet usage), pour estimer le moment de survenue de l'infarctus, sa taille et son extension, et diagnostiquer la récurrence d'ischémie ou d'infarctus. Les dosages de CK-MB peuvent également aider à évaluer de manière non invasive l'efficacité d'une reperfusion suivant une thérapie thrombolytique. Des taux élevés de CK-MB sont également associés à un traumatisme du muscle

squelettique, mais ne présentent pas l'augmentation et la chute caractéristiques des taux de CK-MB dans l'infarctus aigu du myocarde [65].

Après une chirurgie cardiaque, la CKMB est naturellement déversée dans la circulation, ce qui rend difficile le diagnostic d'IDM dans les 48h postopératoires [65].

D'autres causes cardiaques d'élévation des CK MB sont rapportées telle que la myocardite et la tachycardie supraventriculaire prolongée. Cependant, la spécificité cardiaque de la CK MB, nettement meilleure que celle de la CK totale, n'est pas parfaite, la CK MB pouvant aussi être augmentée dans des pathologies musculaires [65].

- **Pathologies musculaires :**

Dans les dystrophies musculaires et les myopathies inflammatoires ainsi que chez les marathoniens, on peut observer une augmentation de la proportion de l'isoenzyme CK MB qui provient des fibres musculaires squelettiques immatures ou régénératives (réexpression dans le muscle du gène codant la sous-unité B. [66, 67, 68].

c. Troponines : marqueurs de référence

c.1. Structure et origine :

Le complexe des troponines est un ensemble de protéines non enzymatiques appartenant à l'appareil contractile et qui régule l'activité du muscle en fonction du calcium intracellulaire. Il est formé de 3 sous-unités, la troponine T (TnT : 37 kDa), la troponine I (TnI : 22.5 kDa) et la troponine C (TnC : 18 kDa) [43].

La troponine T comporte deux isoformes distinctes, de localisation tissulaire spécifique : un pour les muscles striés et un pour le myocarde (cTnT). Trois

isoformes tissu-spécifiques de la troponine I ont été identifiées dont la cTnI dans le myocarde [63].

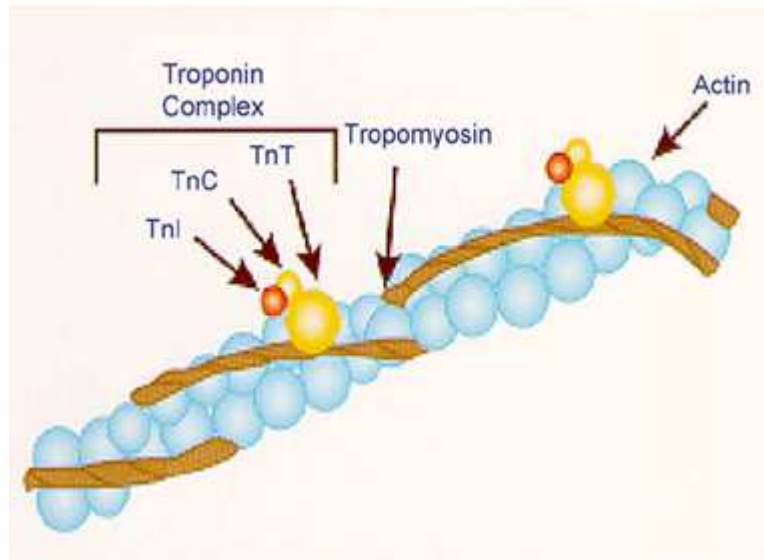


Figure 11 : Complexe des troponines [47].

Les troponines sont retrouvées dans tous les types de cellules musculaires striées mais sont absentes des muscles lisses. Les troponines retrouvées dans le sang post-nécrose cardiaque sont très hétérogènes. Cela est dû d'une part à l'existence de deux pools, l'un cytoplasmique composé de TnT ou de TnI libre, l'autre intra-myofibrillaire composé de complexes de troponine [69]. (Tableau VII)

Tableau VII : concentration et répartition relative des troponines [69].

	Cytoplasme	Appareil contractile	Concentration intracardiaque
Troponine Ic	3-4 %	96-97 %	5 mg/g
Troponine Tc	6-8 %	92-94 %	11 mg/g

D'autre part, au cours de l'ischémie, les modifications métaboliques cellulaires et l'activation des protéases vont entraîner une libération précoce des TnT et TnI cytoplasmiques et la coupure enzymatique des troponines myofibrillaires. Les troponines portent également des modifications post traductionnelles comme la phosphorylation, l'oxydation et la réduction. La sortie des troponines en dehors des cellules myocardiques commence dans les premières heures après la douleur. L'ensemble de ces phénomènes explique la grande hétérogénéité des formes circulantes des troponines [43].

c.2. Cinétique :

Après un infarctus du myocarde, les taux de cTnT et cTnI s'élèvent après deux à quatre heures, avec un pic plasmatique aux alentours de la 14^e heure et restent élevés pendant 75 à 140 heures pour la troponine I et plus de dix jours pour la troponine T. La cinétique de la cTnT est biphasique, avec un second pic quatre jours environ après l'infarctus du myocarde. Celui-ci est moins élevé, mais plus durable que le premier. Celle de la cTnI est plus brève, monophasique dans deux tiers des cas [63].

- **Dans l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST :**

Après IDM ST+, les troponines circulent essentiellement sous forme de complexes binaires (troponine I- troponine C) pour TnIc et sous forme libre pour TnTc. La cinétique initiale de libération des troponines est similaire à celle de CK-MB. Après thrombolyse, le pic sérique des troponines est atteint environ 12 à 24 heures après le début de la douleur et le retour à des valeurs de base se produit dans les 5 à 7 jours suivants [47]. (Voir Figure 10)

En raison de leur libération prolongée, liée à la libération de la fraction myofibrillaire, TnIc et TnTc permettent un diagnostic tardif et rétrospectif

d'IDM. Cependant, cette libération prolongée est un obstacle à la détection biologique du ré-IDM. La corrélation entre le pic de concentration de TnTc à la 72^{ème} heure et la quantification isotopique des territoires infarctés, permet d'évaluer la taille de l'IDM ST+ [70].

- **Dans l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST :**

Les troponines sont élevées chez 30 à 40 % des patients admis pour SCA sans sus-décalage du segment ST, en l'absence d'élévation des marqueurs conventionnels. Cette élévation des concentrations, plus faible qu'en cas d'IDM-ST+, est liée à des micro-infarctus, et suggère que les dosages des troponines sont plus sensibles pour détecter une souffrance myocardique mineure. Il existe une relation entre l'élévation des troponines et la présence d'une lésion complexe à la coronarographie, d'un thrombus, point de départ possible d'une microembolisation distale [71].

c.3. Formes circulantes :

Toute lésion du myocarde, quelle qu'en soit la cause, pourra entraîner une libération de troponines dans la circulation sanguine. Lors d'une nécrose, le pool soluble des troponines peut être immédiatement libéré dans la circulation. La mort cellulaire induit une diminution du pH intracellulaire et l'activation d'enzymes protéolytiques qui contribuent à la dissociation du complexe des troponines avant leur libération dans la circulation. Les différentes formes circulantes de troponines ont été essentiellement étudiées dans les SCA mais il est actuellement suggéré que les formes libérées pourraient être différentes en fonction de la pathologie considérée. Dans les SCA, la cTnI circulante est majoritairement sous forme binaire : cTnI-cTnC. Une petite proportion de cTnI circule sous forme de complexe ternaire : cTnI-cTnC-cTnT (masse moléculaire

d'environ 77 kDa). Ces différentes formes peuvent être plus ou moins modifiées par protéolyse, phosphorylation, N-acétylation. De plus, la cTnI possède deux résidus cystéine susceptibles de former un pont disulfure et peut être libérée sous forme réduite et oxydée. La cTnT est libérée majoritairement sous forme libre et sous forme de complexe ternaire cTnI-cTnC-cTnT. Des études suggèrent cependant la présence de produits de dégradation par protéolyse de la cTnT après passage dans la circulation. L'ensemble de ces données sur les formes circulantes de la troponine souligne la complexité du choix des anticorps utilisés dans les trousse de dosage et les difficultés de la standardisation [72].

c.4. Phase préanalytique :

❖ Type de prélèvement :

L'utilisation du dosage des troponines en urgence justifie l'emploi du plasma plutôt que du sérum, ce qui permet de s'affranchir de l'attente de la coagulation du spécimen. Comme l'héparine est utilisée en cardiologie interventionnelle, un dosage sur héparine en tant qu'anticoagulant est généralement proposé. Certains dosages de biologie délocalisée sont utilisables sur sang total, généralement hépariné [73].

Différents travaux ont montré que les interactions TnI/héparine ou TnT/héparine entraînaient une diminution des concentrations. Au vu de l'hétérogénéité des résultats observés selon le type d'anticoagulant utilisé, il n'est pas recommandé d'utiliser indifféremment plusieurs types d'anticoagulants pour ce dosage [73,74].

Dans tous les cas, les recommandations suivantes sont à Respecter en ce qui concerne la manipulation, le traitement et la conservation des échantillons sanguins: [75]

- Prélever tous les échantillons sanguins en observant les précautions de routine concernant la ponction veineuse.
- Pour les sérums, laisser les échantillons coaguler complètement avant la centrifugation.
- Garder les tubes toujours bouchés.
- Si le dosage ne peut être réalisé immédiatement :
 - Ne pas conserver les échantillons dans des tubes bien bouchés à température ambiante (15 à 30°C) pendant plus de deux heures.
 - Les échantillons doivent être centrifugés et réfrigérés dans les deux heures qui suivent le prélèvement de sang.
 - Le sérum ou le plasma doit être physiquement séparé pour éviter tout contact avec les cellules, aussi vite que possible avec une limite de temps maximale de deux heures à partir du moment du prélèvement.
 - Éliminer toute fibrine résiduelle ou matière cellulaire. Sinon des résultats faussement élevés pourraient être obtenus.
 - Pour le plasma, éviter de transférer des éléments de la couche des leucocytes/plaquettes située juste au-dessus des érythrocytes. Si un rotor à angle fixe est utilisé pour la centrifugation, il faut prendre soin d'éviter de remettre les plaquettes en suspension.
 - Les échantillons troubles de sérum ou de plasma contenant des particules solides doivent être transférés du tube d'origine et centrifugés une nouvelle fois

avant le dosage. Un échantillon (tube d'origine) contenant un dispositif de séparation (barrière gel) ne doit jamais être centrifugé une nouvelle fois.

-Si le dosage n'est pas terminé dans les 24 heures qui suivent, ou pour l'expédition des échantillons, congeler à -20°C ou à une température inférieure.

-Les échantillons peuvent être conservés pendant six mois à -20°C.

-Ne décongeler les échantillons qu'une fois.

c.5. Phase analytique :

L'arrivée sur le marché de méthodes de dosage de la troponine I et T a constitué un progrès majeur dans la détection biochimique des SCA. Ainsi, des techniques automatisées de dosage de TnIc et TnTc, adaptables à l'urgence, sont disponibles, permettant d'obtenir un résultat quantitatif en 10-20 minutes (après centrifugation).

À l'exception des dosages de la TnT proposés par un seul fabricant, les dosages de la TnI sont proposés par plusieurs fabricants. L'ensemble de ces technologies repose sur des dosages de type ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), avec un ou deux anticorps de capture et un anticorps de révélation. Ces immunodosages se différencient par la nature, la spécificité des anticorps sélectionnés et par leur mode de détection (fluorescence, chimiluminescence).

Tableau VIII : Dosages quantitatifs de la troponine : offre industrielle (d'après IFFC, décembre 2010) [2].

Fournisseur	Analyseur	99 ^e percentile (ng/l)	CV 10% (ng/l)	Epitopes reconnus	Système de quantification
Abbot	AxSYM ADV	40	160	C: 87 – 91, 41 – 49, D: 41 – 40	Phosphate alcaline
Abbott	Architect	28	32	C: 87 – 91, 24 – 40, D: 41 – 49	Acridinium
Abbott	<i>i – STAT</i>	80	100	C: 4 – 49, 88 – 91, D: 28 – 39, 62 – 78	Phosphate alcaline
Alere	<i>Triage SOB</i>	<i>non déterminé</i>	No	C: NA, D: 27 – 40	Fluorophore
Beckman coulter	<i>Acces Accu</i>	40	60	C :41-49, D :24-40	Phosphate alcaline
bioMerieux	Vidas Ultra	10	110	C: 41 – 49, 22 – 29, D: 87 – 91	Phosphate alcaline
Ortho	<i>Vitros ECI ES</i>	34	34	C: 24 – 40, 41 – 49, D: 87 – 91	Peroxydase

Radiometer	<i>AQT90 FLEX TnT</i>	23	39	C: 41 – 49, 190 – 196, D: 137 – 149	Europium
Radiometer	<i>AQT90 FLEX TnT</i>	17	25	C: 125 – 131, D: 136 – 147	Europium
Roche cTnT	<i>Cardiac Reader</i>	<i>non déterminé</i>	Non communiqué	C: 125 – 131, D: 136 – 147	<i>Particules d'or</i>
Roche TnT(4 ^e gen.)	<i>E170 – E601 – 602 E2010/ cobas e 411/</i>	160	300	C: 87 – 91, 190 – 196, D: 23 – 29,27 – 43	<i>Ruthenium</i>
Roche hs TnT	<i>E170/E 601/602 E2010/E411/ Centaur Ultra</i>	14	13	C :125-131, D :136-147	Ruthenium
Siemens	<i>Dimension RxL</i>	40	30	C :41-49,87-91,D :27-40	<i>Acridinium</i>
Siemens		70	140	C :27-32,D :41-56	<i>Phosphate alcaline</i>
Siemens	<i>Dimension EXL</i>	56	50	C :27-32,D :41-56	Chemiluminescence
Siemens	<i>Immolute 2500 STAT</i>	200	420	C :87-91,D :27-40	<i>Phosphate alcaline</i>
Siemens	<i>Immolute 1000 Turbo</i>	Non communiqué	640	C :87-91,D :27-40	<i>Phosphate alcaline</i>
Siemens	<i>Status CS</i>	70	60	C :27-32,D :41-56	<i>Phosphate alcaline</i>
					Chemiluminescence

Siemens	VISTA	45	40	C :27-32,D :41-56	
Tosoh	ST AIA-PACK	60	Non communiqué	C :41-49,D :87-91	<i>Phosphate alcaline</i>
Beckman Coulter	Acess hs-cTnI	8,6	8,6	C :41-49,D :24-40	<i>Phosphate alcaline</i>

La grande hétérogénéité des résultats des troponines et l'absence actuelle de transférabilité des résultats des analyses entre les systèmes ont plusieurs explications : hétérogénéité des formes circulantes, absence d'homogénéité des épitopes reconnus par les différents dosages, différences entre calibrants, technologies différentes, interférences analytiques, etc. Les performances analytiques sont hétérogènes et impactent la sensibilité et la spécificité de l'évaluation du patient à risque [63].

La standardisation de la troponine I est un problème actuellement non résolu. Il est déconseillé d'utiliser indifféremment des techniques différentes surtout en cas de suivi des patients. Les étapes de la standardisation nécessitent de définir un «mesurande » cliniquement représentatif. Un étalon international a été défini d'un point de vue chimique, le complexe ternaire I-C-T SRM 2921 mais ce matériau ne se comporte pas en solution comme les échantillons biologiques de TnI, 50% des méthodes restant non harmonisées après utilisation de ce calibrant. Actuellement, un étalon secondaire est proposé, basé sur un sérum de patients présentant un infarctus et un calibrateur comme proche en composition du NIST

2921. Les tests commerciaux doivent reconnaître une partie commune à toutes les formes possibles de la troponine I : cette équimolarité des différentes formes n'est pas toujours validée. Actuellement, la partie centrale de la molécule (acides aminés 30-41) semble l'épitope retenu pour tous les dosages [76]. Le problème de la standardisation de la cTnT se pose de manière moins aigüe puisqu'elle est distribuée par un seul fournisseur. Contrairement aux premières générations de ce dosage, les générations actuelles offrent une bonne sensibilité analytique et la cardiospécificité de la cTnT n'est plus remise en cause notamment en cas d'insuffisance rénale [76].

c.6. Phase post analytique :

c.6.1 Notion de délai de rendu du résultat :

Le temps écoulé entre le prélèvement et le rendu des résultats des marqueurs biochimiques au clinicien (turnaround time ou TAT) se doit d'être inférieur à une heure (Wu et al). La plupart des techniques dans les laboratoires ont des durées d'analyse de l'ordre de 20 minutes auxquelles il faut ajouter les temps nécessaires transferts des tubes au laboratoire, à la centrifugation, et à la validation. Afin de répondre à cet impératif de temps, plusieurs fabricants proposent un dosage « délocalisé », permettant de réaliser sur le site des urgences le dosage de la troponine. La qualité analytique attendue des analyseurs utilisables en délocalisation doit être du même ordre que celle des analyseurs présents dans les laboratoires et les résultats corrélés/harmonisés avec ceux du laboratoire central afin de permettre un suivi correct des patients. Le bénéfice, en termes de temps, est démontré. Les avantages sont doubles : prise en charge thérapeutique plus rapide, moindre engorgement du service des urgences. Cependant, il n'existe pas d'étude ayant démontré une amélioration du

ratio coût/bénéfice malgré la multiplication des analyseurs délocalisés dans les services de soins [77]. Dans tous les cas, ces appareils doivent être la responsabilité du biologiste médicale qui assure leur validation ainsi que la surveillance de leurs performances.

c.6.2 Valeurs de référence :

Chaque laboratoire doit établir ses propres intervalles de référence pour assurer une représentation correcte des populations spécifiques et des natures d'échantillons [78]. En l'absence de nécrose cardiaque, la concentration plasmatique des troponines est très faible, voire nulle. Leur augmentation en cas d'atteinte myocardique en fait de très bons marqueurs, cardiospécifiques[53].

Les recommandations des sociétés savantes européennes et américaines préconisent l'utilisation d'une valeur seuil unique de troponine au 99^e percentile d'une population de référence. La précision recommandée au 99^e percentile devrait être de 10 % (coefficient de variation [CV] = 10 %). Avant 2007, aucun système de dosage n'atteignait cette précision, il était recommandé d'utiliser le seuil établi au CV de 10 % (Fig. X) [79].

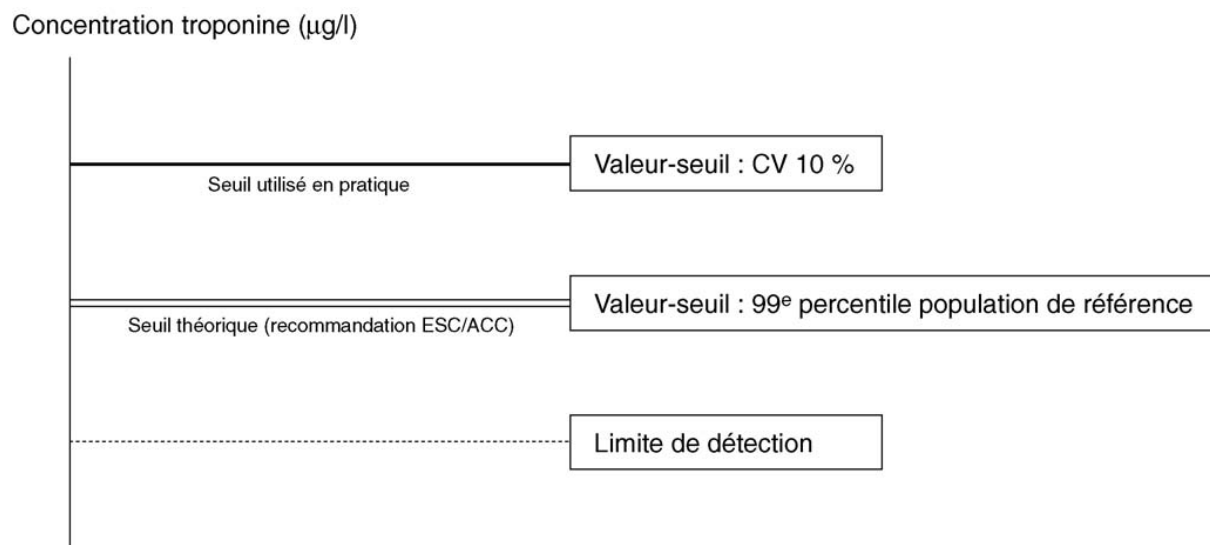


Figure 12 : Caractéristiques analytiques des immunodosages de troponine et valeurs-seuils.
ESC: European Society of Cardiology ; ACC : American College of Cardiology ; CV :
coefficient de variation. [79].

Les progrès réalisés dans les dosages des troponines se sont concrétisés par l'apparition en 2007 de dosages dits « ultrasensibles ». Ces dosages se caractérisent d'un point de vue analytique par des valeurs du 99e percentile très basses et une précision analytique à 10 % pour des valeurs proches voire inférieures au 99e percentile [80]. Il n'y a pas actuellement de définition consensuelle des dosages de troponines dites hypersensibles, ultrasensible, de 4^e génération, etc. Ce sont soit des tests déjà commercialisés (TnT hs Roche, TnIc us Siemens) ou en développement (TnI us Beckman, hs TnI Singulex). Les deux caractéristiques communes de ces dosages sont d'une part une imprécision de 10% au seuil ou inférieure à 10% au seuil décisionnel du 99^e percentile, d'autre part une quantification de la troponine chez les sujets sains [81].

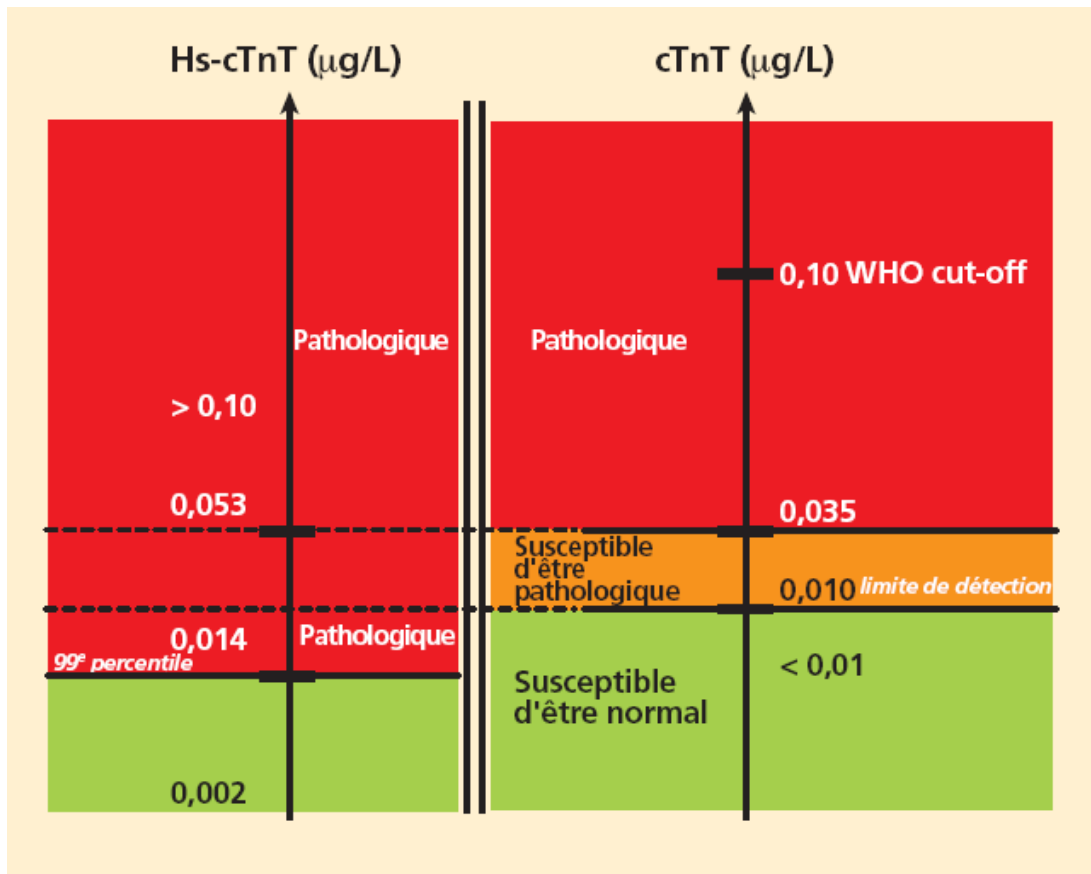


Figure 13 : Interprétations des concentrations de la troponine conventionnelle (cTnT) dans la pratique clinique et les changements apportés par une troponine de haute sensibilité (Hs-cTnT) [82].

Ces tests reconnaissent les mêmes épitopes que les dosages classiques. Seules les conditions d'analyse sont optimisées : augmentation de la prise d'essai, optimisation du signal, réduction du bruit de fond, diminution des interférences immunologiques etc. Les concentrations observées avec les troponines de « haute sensibilité » sont de l'ordre de la dizaine de ng/L, soit 10 à 100 fois moins que les dosages classiques. À ces concentrations, il est possible de mettre en évidence des atteintes cardiaques à minima, plus fréquemment qu'avec les dosages classiques. Ainsi, certains auteurs ont montré qu'avec ces dosages, la

troponine augmenterait avec l'âge et qu'il existerait une différence homme femme des valeurs de la troponine chez le sujet sain. Les conséquences de l'utilisation de ces nouveaux dosages sont multiples : diminution des valeurs des seuils, détection plus fréquentes des atteintes cardiaques d'origine ischémique ou non ischémique, détection plus précoces des infarctus. Dans les travaux initiaux, ces dosages ont prouvés leur sensibilité diagnostique plus importante que les troponines classiques, et permettent d'envisager un délai plus court dans le diagnostic d'infarctus [81]. Cependant le gain de sensibilité diagnostique vis-à-vis de l'infarctus peut se traduire par une perte de spécificité, nécessitant soit un redosage, soit l'utilisation d'autres investigations (biomarqueurs, imagerie) pour confirmer le diagnostic notamment d'infarctus. Les recommandations encore en vigueur à ce jour n'ont pas encore intégré les conséquences de l'utilisation de ces dosages [2]. Dans tous les cas, le seuil décisionnel (99^e percentile d'une population de référence) est défini pour chaque méthode de dosage et est une donnée propre du test.

c.6.3 Variations pathologiques dans le cadre des SCA :

Le dosage de la troponine est utilisé essentiellement dans le diagnostic des SCA, dans le pronostic des affections cardiaques d'origine ischémique et dans l'appréciation des dommages cardiaques quelles que soient leurs étiologies [2].

❖ Place de la troponine dans le diagnostic et le pronostic des SCA ST+ :

Devant un tableau caricatural d'IDM en voie de constitution, avec un aspect électrocardiographique de sus décalage du segment ST, un dosage de troponine est le plus souvent réalisé. Cependant, il ne sert qu'à confirmer a posteriori le diagnostic évoqué, la valeur prédictive positive de l'ECG étant extrêmement élevée, et ne doit en rien retarder la prise en charge du patient. Celui-ci devra

bénéficier le plus rapidement possible d'une technique de revascularisation pharmacologique (fibrinolyse) ou mécanique (angioplastie). Le facteur temps est, un élément clé de la prise en charge. Il existe une corrélation entre la rapidité d'instauration du traitement de revascularisation de l'IDM aigu et la baisse de mortalité. Le résultat de la troponine dans ce contexte participera plutôt à l'évaluation pronostique sachant que la relation quantité de troponine libérée-mortalité est quasi linéaire [83]. Après angioplastie coronaire, l'élévation modérée de la troponine, induite par le manœuvre instrumentale n'a aucune influence sur le pronostic. En revanche, le pronostic est affecté dans les procédures où la libération de troponine est importante, généralement associée à l'apparition d'une onde Q de nécrose à l'ECG. La cinétique particulière de la troponine avec la persistance de concentrations plasmatiques élevées pendant plusieurs jours après infarctus ne permet pas toujours la détection des récurrences d'ischémie ou d'infarctus dans les premiers jours qui suivent une revascularisation. Dans une telle situation, le dosage de la CK-MB ou de la myoglobine possédant une cinétique plus rapide pourra être proposé. Bien qu'une relative proportionnalité existe entre la taille de l'infarctus et le pic des concentrations de troponine mesurée, la quantification de la taille de l'infarctus sera assurée de façon plus performante par les techniques d'imagerie [2].

❖ **Place de la troponine dans le diagnostic et le pronostic des SCA non ST+:**

Le dosage de la troponine tient une place beaucoup plus importante dans la stratégie de prise en charge des patients SCA non ST+.

En effet, il est démontré que de nombreux patients suspects de SCA se présentant dans les services d'urgences avec une douleur thoracique atypique

(personnes âgées, diabétiques...) et un ECG non contributif (bloc de branche gauche, pacemaker...). Chez ces patients, le dosage de la troponine s'impose non seulement dans la démarche diagnostique mais permet aussi de détecter les malades à risque, devant être hospitalisés en milieu cardiologique. La plupart des services d'urgences ont désormais des algorithmes intégrant le dosage de la cTnI ou la cTnT et sa cinétique dans la prise en charge des SCA non ST+. Il est recommandé de réaliser un premier dosage à l'arrivée du patient et un second dosage 6 à 9 heures après le premier, surtout si le premier résultat est normal et que le délai entre l'apparition de la douleur et le prélèvement est inférieur à 6 heures. Dans ces conditions les valeurs prédictives positives et négatives de la troponine atteignent 99% dans le diagnostic de nécrose myocardique. Il est probable que l'utilisation des méthodes ultrasensibles pourra diminuer les délais entre 2 mesures en mettant précocement en évidence la troponine libérée du pool cytosolique des cardiomyocytes après nécrose. Outre son intérêt diagnostique, la troponine participe à la stratification du risque et influence le choix thérapeutique. En effet, une élévation de la troponine à la phase aigüe d'un angor instable permet de définir un sous-groupe de patients à risque d'événements cardiovasculaires à court terme ou à long terme [84]. Il est à noter que la troponine a une valeur pronostique indépendante et complémentaire des autres marqueurs de risque. Cette stratification a un impact thérapeutique puisque les IDM non ST+ ne sont pas améliorés par les fibrinolytiques, mais au contraire par les anti-agrégants plaquettaires. Par ailleurs, les patients ayant une troponine positive sont ceux qui bénéficient le plus de certaines thérapeutiques, héparine de bas poids moléculaire (enoxaparine, deltaparine), inhibiteurs des GP IIb/IIIa et coronarographie (avec revascularisation) précoce [85].

❖ **Place des troponines hypersensibles :**

Bien que le recul sur les dosages des troponines hypersensibles soit faible et ne remette pas en cause les recommandations actuelles, l'adoption de ces dosages pourrait modifier l'approche diagnostique du dosage des troponines. D'ores et déjà, leur adoption a plusieurs conséquences. La première est la meilleure fiabilité analytique dans les valeurs basses, là où le dosage de la troponine a une valeur décisionnelle. La seconde est la diminution des valeurs du 99^e percentile qui sont désormais proches de la dizaine de ng/l [80,86]. La troisième est la détection plus fréquente de petites variations de troponine, non précédemment quantifiées par les premières générations de ces dosages.

Actuellement, la Tn est dosée au moment de l'admission (T0) et à T6h ; avec la Tn us, les mêmes résultats sont obtenus à T0 et T3h, en termes d'événements cliniques. Attention toutefois, **une Tn négative n'exclut pas formellement un SCA** : en effet, un thrombus ne s'accompagne pas obligatoirement d'une nécrose myocardique et il faut faire le dosage au bon moment (une ischémie entraîne de réels dommages au bout de 20 minutes environ). De plus, des travaux ont montré qu'en cas de Tn négative, il y avait tout de même 8 % d'événements cardiovasculaires à 6 mois et 15 % à 1 an !

Ainsi, si la probabilité pré-test de SCA est forte et la Tn négative, il convient de réaliser d'autres tests, notamment une épreuve d'effort, avant de libérer le patient (ce qui limite le risque de mort subite) [87].

c.6.4. Variations pathologiques en dehors des SCA :

L'augmentation de la troponine peut être notée, en dehors du SCA, dans l'évolution d'autres cardiopathies, comme l'insuffisance ventriculaire aiguë, les péricardites, les myocardites, les contusions myocardiques, les arythmies sévères, le cœur pulmonaire aigu, ou dans certaines atteintes non ischémiques, comme les intoxications médicamenteuses, les chimiothérapies cardiotoxiques, les polytraumatismes... Par exemple, 20 % des patients présentant un accident vasculaire cérébral ont une troponine augmentée. Cette atteinte myocardique est réversible et il existe une corrélation entre la gravité du syndrome et l'importance de l'augmentation de la troponine [43].

Une augmentation de la troponine a même été décrite en cas d'hypothyroïdie, d'amylose systémique ou de sepsis. Le tableau regroupe les principales causes cardiovasculaires ou extra-cardiovasculaires d'augmentation de la troponine [43].

Tableau IX: Les principales causes cardiovasculaires ou extra-cardiovasculaires d'augmentation de la troponine [88].

Causes cardiovasculaires	Causes extracardiaques
Contusion myocardique	Hypothyroïdie sévère
Chirurgie cardiaque	Insuffisance rénale
Embolie pulmonaire	Connectivites ou maladies infiltratives du myocarde : amylose, hémochromatose, sarcoïdose, sclérodermie.
Myocardite ou péricardite	AVC
Dissection aortique	Hémorragie sous-arachnoïdienne
Angor d'effort chronique	Rhabdomyolyse sévère
Tachycardie ventriculaire et/ou fibrillation ventriculaire	Toxiques comme les chimiothérapies : adriamycine, 5-FU, herceptine
Bloc auriculo-ventriculaire de haut degré	Sepsis
Bradycardie sévère	Détresse respiratoire sévère
Tako-Tsubo	Brulure étendue

c.6.5. Interférences sur le dosage des troponines :

Les valeurs seuils présentés par les fournisseurs (Tableau VIII) ont pour la majorité été établies sur des sérums. Cependant, une diminution des valeurs de troponine sur héparine a été rapportée par rapport à celles obtenues sur sérum. La centrifugation des tubes doit être suffisante pour éviter la présence de microcaillots responsables de faux positifs analytiques sur certains analyseurs. Une double centrifugation est envisageable en cas de contrôle du résultat. Des faux positifs peuvent également être rencontrés avec des plasmas contenant des anticorps hétérophiles ou des facteurs rhumatoïdes. Leur présence devra être

systématiquement recherchée en cas de dissociation des résultats avec le contexte clinique afin d'éviter des examens complémentaires inutiles. L'absence de modification notable des valeurs en cas de dosages sériés permet également d'évoquer ces faux positifs. A l'inverse, des faux négatifs ont été rapportés suite à la présence d'auto anticorps anti-troponine circulants [92]. Les interférences pouvant varier d'une trousse à l'autre, le dosage sur un autre analyseur est suggéré. Le trouble et l'ictère n'induisent pas d'interférences, alors que l'interférence de l'hémolyse est variable selon les systèmes, pouvant entraîner des interférences négatives (TnT) ou positives (Certaines TnI) [88].

d. L'h-FABP :

d.1. Biochimie et physiologie :

L'h-FABP appartient à la famille des fatty acid-binding proteins (FABP), protéines intracellulaires non enzymatiques mises en évidence en 1972 [89].

Ces protéines cytosoliques de faible masse moléculaire (14-15kDa) sont largement distribuées dans l'organisme humain ainsi que dans d'autres espèces animales (mammifères, oiseaux, insectes, poissons...) [90].

Elles doivent leur nom à leur propriété de lier avec une grande affinité et de façon non covalente les acides gras à longues chaînes. Elles sont retrouvées dans les tissus métabolisant les acides gras comme le cœur, les muscles squelettiques ou le foie, ainsi que dans des tissus, comme le cerveau, qui ne sont pas considérés comme de grands utilisateurs de cette source d'énergie [91,92].

Leur fonction primaire est de faciliter le transport intracellulaire des acides gras de la membrane vers les mitochondries, lieu de la bêta-oxydation [89].

Elles assurent également une fonction de protection cellulaire vis-à-vis des effets délétères des acides gras libres en forte concentration. Cette propriété est très importante en cas d'ischémie myocardique [90].

Actuellement 9 types de fatty acid-binding proteins ont été identifiés. Nommées en fonction du tissu où elles ont été mises en évidence la première fois, elles possèdent une homologie de séquence en acides aminés de 20 à 70 %. Si certaines ne sont présentes que dans un seul tissu, d'autres sont exprimées dans plusieurs organes et certains tissus en contiennent plusieurs (tableau X) [93,94].

Tableau X : Les neuf isoformes de fatty acid-binding proteins mises en évidence chez l'homme [91,95].

Nom de l'isoforme	Symbole	Tissus de distribution
<i>Heart fatty acid-binding proteins</i>	h-FABP	Cœur, muscles squelettiques, cerveau, testicules, glandes mammaires, reins, ovaires
<i>Brain fatty acid-binding protein</i>	b-FABP	Cerveau, système nerveux central
<i>Intestinal fatty acid-binding protein</i>	i-FABP	Intestin
<i>Liver fatty acid-binding protein</i>	l-FABP	Foie, intestin
<i>Adipocyte fatty acid-binding protein</i>	a-FABP	Adipocytes, monocytes
<i>Ileal lipid-binding protein</i>	i-LBP	Intestin
<i>Myelin lipid-binding protein</i>	m-LBP	Système nerveux périphérique
<i>Testicular fatty acid-binding protein</i>	t-FABP	Testicule
<i>Epidermal fatty acid-binding protein</i>	e-FABP	Épiderme, adipocytes, tissu mammaire, langue, testicules

La forme cardiaque ou h-FABP, protéine de 132 acides aminés, a été découverte en 1978[96]. Son gène est localisé sur le chromosome 1 (1p32-1p33) [97].

Elle est l'une des protéines les plus abondantes du cœur et représente 5 à 15 % du pool protéique cytosolique. Cependant, elle est retrouvée, à des taux plus faibles, dans d'autres tissus comme les muscles squelettiques, le cerveau, le rein, les testicules, le placenta, l'estomac, le tissu adipeux ou les cellules lactotropes (tableau XI) [95,98].

Elle possède une homologie de 20 à 35 % avec les protéines hépatique (l-FABP) et intestinale (i-FABP), et de 60 à 80 % avec les protéines du tissu nerveux (m-LBP) et du tissu adipeux (a-FABP) [90]. Plusieurs études suggèrent l'existence d'au moins trois isoformes cardiaques d'h-FABP [99,100]. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour conclure à l'existence d'une isoforme cardiospécifique comme pour les troponines.

Tableau XI : Répartition de l'h-FABP dans les différents tissus humains [101].

Tissu	Partie du tissu	Concentration (µg/g de tissu)
Cœur	Péricarde	540
	Myocarde	600
	Endocarde	550
Muscle squelettique		173
Intestin grêle	Duodénum	3,5
	Jéjunum	4,9
	Iléon	3,2
	Côlon	2,7
Cerveau		16,2-39,5

L'h-FABP est excrétée dans les urines, sa demi-vie d'élimination étant estimée à 20 minutes [90].

d.2. Cinétique :

Possédant des caractéristiques proches (petite taille et localisation cytosolique), l'h-FABP et la myoglobine présentent des cinétiques de libération analogues. Ainsi, lors d'une lyse myocardique, l'h-FABP apparaît dans la circulation sanguine dans les deux heures suivant les premiers symptômes, son pic de concentration se situant entre la 4^e et la 6^e heure (concentration maximale moyenne 320 lg/L). Un retour aux valeurs physiologiques est observé vers la 20^e heure. Cette cinétique explique l'intérêt porté à cette molécule [101].

d.3. Phase préanalytique :

Prélèvement sanguin sur tube hépariné ou citraté, sang total.

d.4. Phase analytique :

Plusieurs méthodes de dosage immunologiques sont décrites dans la littérature. Elles diffèrent par la technique employée (Elisa, immunosenseurs, immunochromatographie...), le temps d'incubation (10 à 180 minutes), la limite de détection et la zone de linéarité, la nature de l'échantillon (sérum, plasma, sang total). Actuellement, un seul test est commercialisé en France : le Cardiodetect®, commercialisé par la société BMD (figure 11) [102,103].

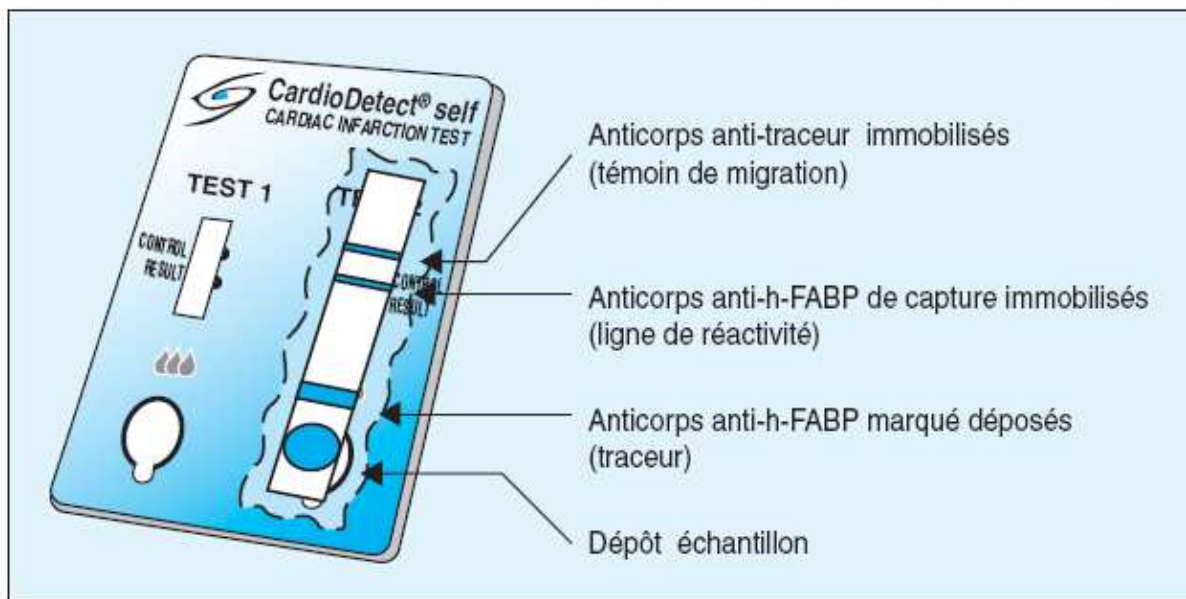


Figure 14 : Test Cardiodytect® [104].

Il repose sur une technique immunochromatographique utilisant deux anticorps monoclonaux: l'un marqué à l'or colloïdal utilisé comme traceur et l'autre non marqué employé comme anticorps de capture. Après un dépôt de 3 gouttes de sang total ou de plasma (prélèvement capillaire ou sang veineux effectué sur citrate ou héparinate de lithium), le traceur se lie à l'h-FABP éventuellement présente dans l'échantillon. Un complexe antigène-anticorps marqué se forme et migre vers l'extrémité du support en passant sur une membrane où sont immobilisés les anticorps de capture. Un complexe anticorps marqué-antigène-anticorps de capture se forme au niveau de cette membrane et entraîne l'apparition d'une bande colorée dont l'intensité est proportionnelle à la concentration d'h-FABP dans l'échantillon. Le traceur libre diffuse jusqu'à une bande de contrôle où sont immobilisés des anticorps anti-traceur. L'apparition d'une bande colorée au niveau de cette zone contrôle valide le test. Le test est lu à l'œil nu après une incubation de 15 minutes, le seuil de détection étant de 7

ug/L. Ce mode de lecture reste subjectif et il ne permet pas la détermination exacte de la concentration dans l'échantillon. La commercialisation de systèmes de lecture automatisés doit à terme pallier cette limite. Cependant, sa facilité de réalisation (absence de traitement pré-analytique), son délai de rendu de résultat rapide, associés à son faible encombrement (taille d'une carte de crédit) rendent ce test attrayant pour les laboratoires hospitaliers ainsi que pour les équipes préhospitalières ou d'accueil des urgences [104].

d.5. Phase post analytique :

d.5.1. valeurs de référence :

Physiologiquement, elle est retrouvée en faible concentration dans le plasma. Au sein d'une population indemne de toute pathologie cardiaque et musculaire, les concentrations plasmatiques sont inférieures à $6\mu\text{g/L}$, la médiane se situant vers $1,5\mu\text{g/L}$ [105]. Ces valeurs usuelles varient en fonction du sexe, les hommes présentant des concentrations supérieures aux femmes, et de l'âge. Selon Pelters [105], les concentrations plasmatiques médianes chez les hommes sont de $1,8\mu\text{g/L}$ pour la tranche d'âge de 41 à 50 ans alors qu'elles sont de 2 et de $2,5\mu\text{g/L}$ pour des tranches d'âge respectivement de 51 à 60 ans et de 61 à 70 ans. Cette augmentation est liée à l'altération de la fonction rénale avec l'âge.

Enfin, une faible variation nyctémérale est remarquée, les concentrations étant légèrement plus élevées la nuit qu'au cours de la journée du fait de la diminution de la filtration glomérulaire rénale en période nocturne [104].

d.5.2 Apport de l'h-FABP en cardiologie :

❖ Diagnostic précoce des syndromes coronariens aigus

Plusieurs travaux [106,107] ont évalué l'intérêt de l'h-FABP dans le diagnostic des syndromes coronariens aigus en la comparant aux marqueurs déjà existants. Les sensibilités et spécificités observées diffèrent fortement suivant les études. Dans tous les cas, elles apparaissent supérieures à celles de la myoglobine dans le diagnostic précoce des infarctus [104].

❖ Suivi de la reperfusion :

Plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'h-FABP dans le suivi du traitement thrombolytique. L'identification des échecs de la thrombolyse est indispensable car ils sont associés à une augmentation de la mortalité et à une majoration du risque de récurrence et d'insuffisance cardiaque. La coronarographie à 90 minutes après le début du traitement est la méthode de référence mais reste un geste invasif complexe et les critères non invasifs (cliniques, électrocardiographique, biologiques) sont malheureusement souvent mis en défaut [108].

La réalisation de dosages sériés permet de suivre cette cinétique et d'évaluer l'efficacité de la thérapeutique. Dès la 15^e minute suivant la thrombolyse, une augmentation de la concentration d'un facteur 1,8 signe la reperfusion avec une sensibilité de 93 % pour atteindre 98 % à T+30 min et 100 % à T+60 min [109,104].

❖ Détection d'une récurrence d'ischémie ou d'infarctus :

Une des complications du SCA est le « ré-infarctus » lié à une réocclusion de l'artère après reperfusion ou à l'occlusion d'une seconde artère coronaire. Si une récurrence se produit avant le retour aux valeurs physiologiques du marqueur biologique, la ré-ascension des concentrations est difficilement perceptible sur

des dosages sériés. Un marqueur à cinétique rapide prend alors tout son sens. Ainsi, l'h-FABP permet la détection d'une récurrence se produisant dans les 10 heures après le premier SCA, les troponines étant, dans ce cas, mises en défaut[110].

❖ **Valeur pronostique :**

Lors d'un syndrome coronarien aigu, l'h-FABP semble être un marqueur pronostique de la mortalité et la morbidité à 6 mois. Selon certains auteurs, l'h-FABP possède une bonne valeur pronostique et permet une estimation de la taille de la zone infarctée [111].

d.5.3. Limites actuelles de l'h-FABP :

❖ **Variations lors d'atteintes musculaires squelettiques :**

Les limites de ce nouveau marqueur sont en partie liées à l'absence d'isoformes cardiospécifiques et à sa présence dans les muscles squelettiques. Ainsi, suite à un exercice physique intense, une élévation de sa concentration plasmatique est objectivée dès la 30e minute avec un retour aux valeurs physiologiques en 24 heures, le pic de concentration étant en moyenne de 50 µg/L [112]. Comme la myoglobine, l'h-FABP est donc difficilement exploitable en cas de douleurs thoraciques au décours d'un exercice musculaire.

Pour pallier cette limite et dans l'attente d'une mise en évidence d'une isoforme cardiospécifique, certains auteurs préconisent la détermination du ratio concentration plasmatique de myoglobine sur concentration plasmatique d'h-FABP. Ce dernier, reflétant le ratio du tissu lésé, permet de déterminer l'origine de la souffrance musculaire.

Un ratio inférieur à 6 % est considéré spécifique d'une nécrose myocardique, un ratio compris entre 20 % et 70 % oriente vers des troubles musculaires [110].

❖ **Insuffisance rénale et h-FABP :**

L'insuffisance rénale, en réduisant la clairance de l'h-FABP, entraîne une augmentation de sa concentration plasmatique. Ce phénomène est souligné dans plusieurs études, l'inclusion de patients insuffisants rénaux étant associée à une baisse de la spécificité du test [113,114,115]. Gorshi et al. [116] ont mis en évidence des concentrations pouvant atteindre 20 à 25 fois les valeurs physiologiques chez des patients dialysés. De même, Nayashida et al. [117] ont observé une élévation des concentrations chez les insuffisants rénaux, susceptible d'entraîner des faux positifs. Ces variations constituent une limite pour un test destiné à être utilisé dans une population âgée sujette à une altération de la fonction rénale. Il est donc nécessaire de déterminer, comme pour le NT-proBNP, des valeurs seuils propres aux patients insuffisants rénaux pour garder toute l'utilité de ce marqueur.

L'association de la troponine avec des marqueurs, qui pourraient être témoins de l'ischémie et/ou permettre d'identifier les patients à risque élevé avant l'apparition de lésions cellulaires irréversibles est maintenant proposée. Ces marqueurs, sont pour certains de véritables acteurs dans la physiopathologie des SCA, et appartiennent schématiquement à trois grands groupes : des marqueurs d'ischémie, des marqueurs hémodynamiques, et des marqueurs d'inflammation et/ou d'instabilité de la plaque d'athérome [2].

2. Marqueurs d'ischémie :

a. Ischemia Modified Albumin (IMA):

Les modifications de l'albumine après une lésion ischémique se traduisent par une perte de sa capacité à fixer le cobalt et ont conduit à proposer l'IMA comme un marqueur d'ischémie myocardique. L'enthousiasme suscité par l'IMA est due à sa forte valeur prédictive négative chez les patients se présentant avec des douleurs thoraciques typiques mais des ECG normaux ou non contributifs. Ce marqueur associé à la troponine permettrait ainsi une amélioration du tri des patients dans les services d'urgence [118]. Cependant l'IMA n'est pas spécifique du myocarde, mais plutôt du stress oxydatif quelle que soit son origine, de l-hypoxie ou de l'acidose et son intérêt est controversé [2].

b. Autres marqueurs :

D'autres marqueurs comme les acides gras libres non liés (uFFA ou unbound free fatty acid) ou la choline du sang total également en cours d'évaluation et pourraient être associés à la troponine dans le tri des patients. Mais, quel que soit le marqueur d'ischémie, la difficulté à démontrer de façon convaincante un intérêt additif à celui de la troponine réside dans la méthodologie des études publiées. Pour la plupart, ces études sont rétrospectives ou s'intéressent à des populations sélectionnées. Or, les patients se présentant dans les services d'urgence avec suspicion de SCA constituent une population très hétérogène aussi bien en termes de présentation clinique, d'ECG que de risque. L'analyse est de plus compliquée par l'absence de « gold standard » de l'ischémie et par le manque de cardiospécificité des marqueurs étudiés. Les performances diagnostiques des marqueurs d'ischémie, utilisés seuls ou en association avec la troponine dans une population non sélectionnée de patients se présentant aux

urgences et incluant des patients avec une clinique atypique et un ECG non contributif restent à démontrer [2].

3. Marqueurs hémodynamiques :

Le concept du BNP ou NT-proBNP comme reflet de l'ischémie repose sur plusieurs études [119]. Après un infarctus, la concentration de BNP augmente plus précocement que celle de la troponine. L'ischémie aiguë induit un état de sidération myocardique, entraîne une augmentation de la pression télé-systolique du ventricule gauche et donc la sécrétion de BNP. Il existe également une augmentation transitoire des concentrations de la BNP au cours d'une angioplastie coronaire même en absence de variation des pressions de remplissage. L'augmentation du BNP au cours d'une épreuve d'effort est proportionnelle à la taille du territoire ischémié. L'hypoxie par elle-même induit une augmentation de la transcription des ARNm du BNP. Bassan et al. ont récemment montré que dans un service d'urgence le BNP pouvait être un outil diagnostique complémentaire des marqueurs de nécrose dans une population de patients se présentant avec des douleurs thoraciques mais sans modification du segment ST à l'ECG et une troponine ou CK-MB négative [120]. Ce travail est donc en faveur d'une stratégie associant le BNP aux marqueurs de nécrose dans le tri des patients aux urgences. Cependant, comme pour les autres marqueurs d'ischémie, des études prospectives sur un grand nombre de patients restent à faire pour confirmer son utilité comme marqueur diagnostique d'ischémie en routine. Il est à souligner que les seuils utilisés dans les SCA sont probablement différents de ceux définis pour l'insuffisance cardiaque et qu'ils devront être ré-analysés [2].

La forte association entre le BNP (ou le NT-proBNP) et la mortalité à moyen ou long terme dans les SCA, a également été bien démontrée dans des cohortes de patients incluant non seulement les infarctus (avec ou sans modification de l'ECG) mais également des angors instables. Etant donné l'intérêt pronostique maintenant bien établi de la troponine, il paraît logique d'évaluer l'association BNP-troponine dans le but d'affiner la prédiction du risque. Les résultats obtenus ont ainsi montré qu'une augmentation des concentrations des peptides natriurétiques prédisait de manière indépendante la mortalité à court terme, et permettait une meilleure stratification du risque en combinaison avec le dosage de la troponine [2]. Le BNP apparaît comme un marqueur de mortalité ou de progression vers l'insuffisance cardiaque alors que de faibles augmentations de la troponine seraient plutôt prédictives d'événements ischémiques récurrents. Les deux marqueurs utilisés dans ces études apportent des renseignements indépendants et complémentaires justifiant leur utilisation conjointe. Cependant, si plusieurs études médico économiques ont montré le bénéfice d'un dosage de BNP dans l'insuffisance cardiaque, le ratio coût/bénéfice d'un dosage additionnel de BNP ou NT-proBNP dans les SCA à des fins diagnostiques et/ou pronostiques reste à évaluer [2].

4. Marqueurs d'inflammation :

Les médiateurs et cellules de l'inflammation sont impliqués dans la pathogenèse des SCA. Ils participent au développement et à la maturation de la plaque d'athérome et contribuent à son instabilité jusqu'à provoquer sa rupture. Aussi a-t-on cherché à évaluer divers médiateurs d'inflammation comme indicateurs pronostiques de survenue d'un premier SCA ou comme marqueur de récurrence ou de complication [46]. En améliorant la stratification du risque, ces marqueurs

permettraient d'identifier les patients relevant de thérapeutiques spécifiques. Parmi les nombreux « candidats » évalués, certains sont considérés comme des témoins d'instabilité de la plaque (myéloperoxydase MPO, métalloprotéase MMP-9), d'autres comme des témoins de rupture de la plaque d'athérome (ScD40 ligand, pregnancy associated plasma protein A ou PAPP-A) ou encore comme témoins et acteurs de l'inflammation aiguë (CRP) [46].

a. Protéine C-réactive (CRP), dosage ultrasensible :

Le mieux étudié de tous ces marqueurs est la CRP. La disponibilité d'une méthode de dosage sensible a favorisé son évaluation dans de grandes cohortes de patients. Le rôle de la CRP, mesurée avec une méthode ultrasensible (CRP_{us}) comme marqueur pronostique des SCA a été confirmé par plusieurs investigateurs. La valeur pronostique de la CRP_{us} appréciée en termes de risque de décès, de survenue d'infarctus ou de nécessité de revascularisation, est retrouvée non seulement dans les infarctus mais également dans les angors instables en dehors de toute évidence de nécrose myocardique [121]. La valeur pronostique de la CRP se surajoute à celle de la troponine. C'est de plus un marqueur indépendant de l'histoire clinique ou l'ECG. L'intérêt d'une approche multimarqueurs incluant les dosages de troponine, BNP et CRP dans la stratification du risque des SCA sans modification du segment ST a été mis en évidence par Sabatine [122] dans son étude ; il montre que chaque marqueur a une valeur prédictive indépendante vis-à-vis du triple événement composite, décès, infarctus ou insuffisance cardiaque et que le risque augmente quand 2 ou 3 marqueurs sont élevés. Ces résultats ont été validés dans plusieurs cohortes de patients et constituent des arguments convaincants d'une approche multimarqueurs dans la stratification du risque des SCA. Cependant, à l'échelle

individuelle, l'intérêt de la CRP reste controversée étant donnée la très grande variabilité intra-individuelle de ce marqueur. Il reste de plus à évaluer les conséquences médico-économiques et à déterminer si des stratégies thérapeutiques découlant de scores de risque incluant la CRP amélioreraient le pronostic des patients [2].

b. CD40 ligand soluble :

Le CD40 ligand soluble (Scd40L) est un acteur potentiel de l'instabilité et de la rupture de la plaque qui mérite d'être évalué dans les SCA. Le CD40 ligand est une protéine transmembranaire présente notamment dans les plaquettes. Après stimulation, le CD40L est clivé générant un fragment soluble ayant une activité prothrombotique.

Des premiers travaux ont montré la valeur pronostique du Scd40L permet d'identifier une sous-population à risque élevé suggérant que ce marqueur pourrait être utile en association avec la troponine dans la stratification du risque. Cependant ces études n'avaient pas pour objectif principal évaluation d'un biomarqueur mais l'évaluation de différentes stratégies thérapeutiques et les résultats ont été obtenus sur une sérothèque. Or, le dosage du sCD40L exige des conditions préanalytiques strictes (plasma rapidement centrifugé en absence d'activation plaquettaire pour éviter d'avoir une libération du marqueur in vitro). Les études prospectives suivantes n'ont pas permis de confirmer l'intérêt de ce marqueur. Enfin, comme la CRP, le sCD40L est augmenté dans de nombreuses maladies inflammatoires et son manque de spécificité est critiquable [123].

c. Myéloperoxydase (MPO) :

La myéloperoxydase (MPO) est une hémoprotéine enzymatique localisée dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles et les macrophages. Elle est libérée dans les fluides extracellulaires dans un contexte inflammatoire. Elle pourrait traduire l'activation des cellules inflammatoires impliquées dans la déstabilisation de la plaque. En effet, la MPO est une enzyme impliquée dans le stress oxydatif qui au niveau de la plaque participerait à sa fragilisation et à sa rupture, via son action sur les lipides des LDL. De plus, elle interagirait avec le NO et diminuerait son activité vasotonique [2].

La MPO est plus élevée chez les sujets coronariens que les sujets sains. Une concentration massique élevée de la MPO permettrait de stratifier le risque dans une sous population de patients SCA avec une troponine négative et des concentrations de sCD40L inférieures au seuil établi dans les études précédentes[124], Ceci suggère que l'activation de la MPO et du sCD40L, reflet de ces 2 processus, aurait ainsi une valeur pronostique complémentaire dans les SCA à faible risque qu'il reste, là encore, à valider dans les études prospectives. Dans une autre étude, la concentration en MPO sérique a été associée au risque de développement de pathologie cardiovasculaire mais de manière moins forte que la CRP est associée de manière progressive aux événements défavorables à 30 jours et 6 mois. Dans cette étude, la concentration de MPO est significativement plus élevée à l'admission chez les patients initialement négatifs en troponine T classique, suggérant un rôle potentiel de tri des patients à ce marqueur [125].

5. Marqueur de stress : La copeptine, nouveau marqueur d'exclusion de l'infarctus du myocarde.

a. Structure :

La copeptine, également dénommée glycopeptide associé à l'arginine vasopressine (AVP), est un peptide de 39 acides aminés (aa), dont la masse moléculaire avoisine 5 KDa. Ce peptide possède un site de N-glycosylation et contient un segment central riche en résidus leucine. Il a été isolé pour la première fois en 1972 par Holwerda dans des posthypophyses de porcs [126]. La copeptine, comme l'AVP, provient du clivage protéolytique d'une protéine précurseur, la préprovasopressine(proAVP), constituée de 164 aa et codée par le gène AVP, situé sur le chromosome 20, en position 20p13. Cette protéine précurseur comporte un peptide signal, l'AVP, la neurophysine II et la copeptine (Figure 12) [127].



La Figure 15 : Représentation schématique de la protéine précurseur de l'arginine vasopressine [127].

Cette protéine précurseur est composée d'un peptide signal (gris), de l'arginine vasopressine (AVP, rouge), de la neurophysine II (orange) et de la copeptine (CT-proAVP, mauve). Les acides aminés correspondant aux limites respectives des différents domaines sont également indiqués [128].

Ainsi, la copeptine constitue la partie C-terminale de la provasopressine (CT-proAVP). De ce fait, la copeptine et l'AVP sont co-sécrétées par la posthypophyse, dans des proportions stoechiométriques. La copeptine

présenterait une demi-vie in vivo relativement courte, de l'ordre de 25 minutes, tout comme l'AVP. Mais, contrairement à cette dernière, elle est relativement stable in vitro, une fois le prélèvement sanguin réalisé. Après synthèse de la proAVP dans les noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus, la protéine précurseur subit l'action de 4 enzymes pour adopter sa configuration biologiquement active (Figure 13) [129].

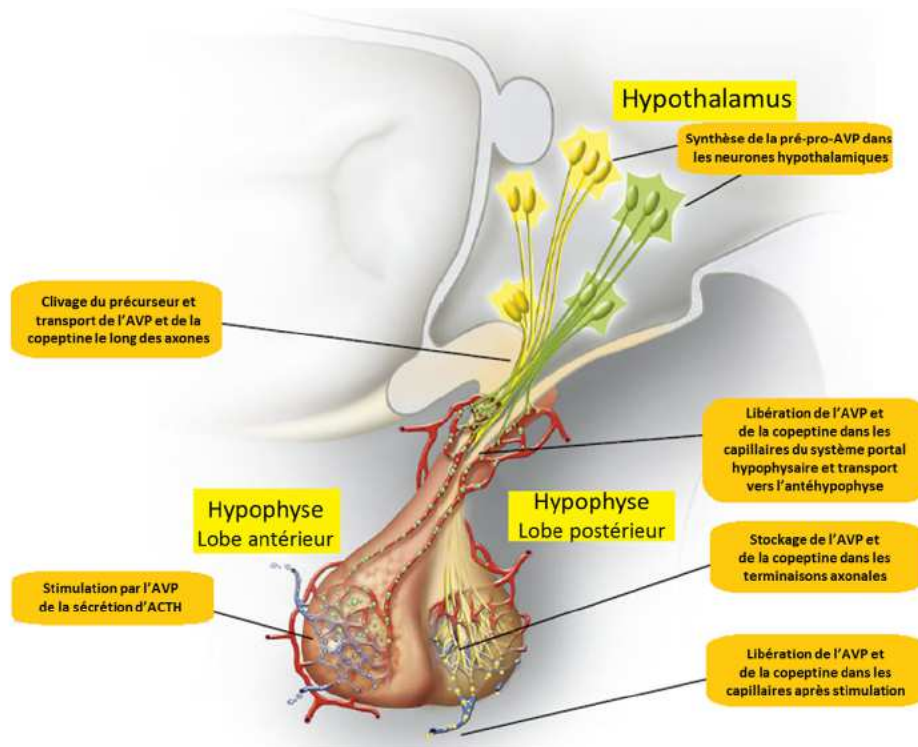


Figure 16 : Sécrétion post-hypophysaire de l'arginine vasopressine et de la copeptine. Les deux protéines sont synthétisées à partir d'un précurseur commun, qui subit un processus de maturation au sein des granules neurosécrétoires, au cours de leur progression le long de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La copeptine et l'AVP sont ensuite stockées au niveau des axones des neurones

neurosecrétaires. Après stimulation, les protéines sont libérées dans les capillaires avoisinants [129].

Après le clivage du peptide signal, la proAVP se replie, en plaçant la séquence peptidique correspondant à l'AVP dans un site de liaison, situé dans la séquence de la neurophysine II. Ce repliement permet un compactage de la protéine, indispensable à son intégration dans les vésicules neurosecrétaires et protège l'AVP de la protéolyse.

Suivent ensuite la création de 7 ponts disulfures dans le domaine de la neurophysine II et d'un pont dans celui de l'AVP, ainsi que la glycosylation de la coceptine. La proAVP est ensuite transférée dans les vésicules neurosecrétaires, où elle subira différents clivages, au cours de son transport axonal, de l'hypothalamus vers la posthypophyse : un premier clivage libère d'abord l'AVP, puis la coceptine est séparée de la neurophysine II. Ces différents clivages sont achevés lorsque les vésicules arrivent à la neurohypophyse [130].

b. Formes moléculaires :

La coceptine ne présente pas d'analogues de séquence connus (une recherche de protéines de structure primaire identique ou voisine dans les bases de données s'avère infructueuse). Par ailleurs, les fabricants des différents kits considèrent le dosage de la coceptine comme hautement spécifique et ne rapportent pas de protéines pouvant être reconnues par les anticorps (Ac) utilisés pour sa détection. Il n'existe pas de données concernant une éventuelle oligomérisation de la coceptine ou sa liaison avec d'autres partenaires protéiques. Enfin, peu de données sont disponibles dans la littérature sur le catabolisme de la coceptine ou

de ses éventuels fragments. Le rein semble impliqué dans la dégradation de la copeptine, puisque l'insuffisance rénale majore ses taux circulants [130].

c. Activités biologiques :

La copeptine est co-sécrétée avec l'AVP par les neurones hypothalamiques au niveau de la posthypophyse. Elle représente donc un témoin fidèle de la sécrétion d'AVP et son dosage apparaît beaucoup plus aisé que celui de l'AVP, qui présente une durée de vie réduite et une instabilité importante. La sécrétion d'AVP (et, par voie de conséquence, de copeptine) constitue une réponse de l'organisme à divers stress, parmi lesquels on peut notamment citer : l'hypotension artérielle, l'hypoxie, l'hypoglycémie, l'hyperosmolarité, l'acidose et les états infectieux. L'AVP exerce 3 actions principales : une vasoconstriction artériolaire, par l'intermédiaire de son récepteur V1, un effet antidiurétique sur le rein, par son récepteur V2, et la libération d'ACTH par l'antéhypophyse, laquelle stimule la sécrétion de cortisol (ce dernier effet implique un autre récepteur à l'AVP encore mal caractérisé) [130].

Les actions physiologiques de la copeptine n'ont été décrites que récemment. Initialement considérée comme un facteur entraînant la libération de prolactine, la copeptine apparaît actuellement comme un élément clé pour la conformation correcte de la proAVP, permettant ainsi sa maturation protéolytique ultérieure[131].

La copeptine interagit probablement avec le système calnexine-calréticuline, qui régule la conformation correcte des protéines et interagit avec les protéines glycosylées. Ainsi, on ne retrouve pas de motif copeptine dans le précurseur de l'ocytocine, une autre hormone post-hypophysaire ; le précurseur de l'ocytocine semble en effet beaucoup plus stable que celui de l'AVP. L'absence de copeptine

pourrait enfin être impliquée dans la pathogenèse du diabète insipide neurogénique [130].

d. Phase pré-analytique :

d.1. Conditions de prélèvement :

Le statut hydrique et l'osmolarité plasmatique influencent les concentrations sanguines en copeptine [132]. De fait, il est nécessaire d'éviter une diète hydrique prolongée ou une prise d'eau importante avant le prélèvement (sauf, bien évidemment, dans le cadre de l'exploration dynamique d'un trouble de la sécrétion d'AVP) [130].

d.2. Prélèvement :

Le sang veineux est recueilli par ponction au niveau du pli du coude. Les précautions relatives à la protection contre les risques biologiques devront être observées au cours de l'obtention et de la manipulation des échantillons biologiques. Le dosage de la copeptine peut être réalisé sur du plasma (EDTA, héparine) ou sur du sérum. Le plasma est cependant préféré en raison du contexte d'urgence.

Il convient de respecter les indications communiquées par les fabricants du matériel de prélèvement et du kit de dosage. Aucune précaution pré-analytique particulière n'est recommandée pour le dosage de la copeptine; l'ajout d'antiprotéases au prélèvement n'est notamment pas nécessaire [130].

d.3. Traitement des échantillons :

Les conditions de centrifugation doivent impérativement suivre les instructions du fabricant de matériel de prélèvement.

La copeptine est stable dans le sérum ou le plasma pendant 7 jours à température ambiante et 2 semaines à 4°C.

Si le dosage ne peut être réalisé dans les 24 heures suivant la prise de sang, il est recommandé une conservation des échantillons à température ambiante ou entre 2-8°C. Sinon, il est conseillé de les aliquoter et de les congeler à -20°C. Il est possible de congeler et de décongeler les échantillons trois fois. Les échantillons ictériques, hémolytiques ou lactescents, les échantillons troubles ou contenant des traces de fibrine peuvent donner des résultats imprécis. Il convient d'interpréter avec prudence les résultats de tels échantillons, voire de demander un prélèvement de contrôle [130].

e. Phase analytique :

Le dosage immunologique de la copeptine actuellement disponible repose sur une technique de type sandwich. Les Ac utilisés pour le dosage de la copeptine sont dirigés contre la séquence 132-164 de la proAVP, ce qui correspond à la partie C-terminale de ce précurseur. Le premier Ac est dirigé contre les aa 132-147 de la proAVP (séquence ATQLDGPAGALLRLV). Le second Ac reconnaît les aa 149-164 (séquence LAGAPEPFEPAQPDAY).

La détection du complexe antigène (Ag)/Ac peut être réalisée selon différentes modalités, suivant l'appareillage utilisé (Figure 14) [130] :

- Technique immunoluminescente: le premier Ac polyclonal permet la capture de l'Ag et se trouve lié à la phase solide (tubes de polystyrène). Le second Ac polyclonal constitue le traceur et est marqué à l'ester d'acridinium pour générer la réaction de chimiluminescence ;
- technique TRACETM (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) : cette technique, disponible sur les automates Kryptor® (ThermoFisher), repose sur un transfert d'énergie non radiatif entre un donneur (structure cryptate renfermant un ion europium) et un accepteur (protéine d'algue

modifiée absorbant la lumière : XL665), ces derniers étant chacun liés à un Ac. En présence de copeptine, la formation d'un complexe immunAg/Ac provoque leur rapprochement et permet le transfert d'énergie : le signal de fluorescence obtenu est ainsi proportionnel à la concentration de copeptine dans l'échantillon ;

- Technique immuno enzymatique Elisa (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) en microplaques.

Les résultats du dosage de la copeptine sont habituellement exprimés en pmol/L.

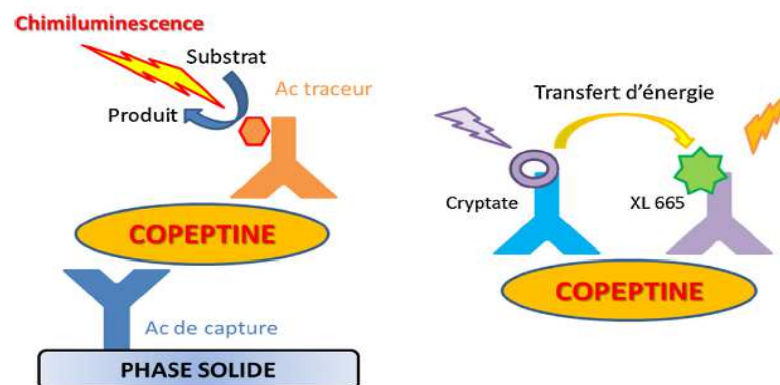


Figure 17 : Techniques immuno-analytiques utilisées pour la détection de la copeptine [128].

À gauche : technique immunoluminescente sandwich.

À droite : technologie TRACE™

f. Performances des techniques de dosage :

Les différents kits disponibles sur le marché utilisent un volume d'échantillon de l'ordre de 50 μ L (sans prendre en compte le volume mort éventuel). La technique TRACE™ permet d'obtenir des résultats en 19 minutes, contre 3 heures pour la technique immunoluminescente. De par leur difficile automatisation, les techniques Elisa en microplaques sont difficilement adaptables au contexte d'urgence et semblent réservées à la recherche clinique.

Le domaine de mesure varie de 4,8 à 500 pmol/L (et jusqu'à 1200 pmol/L après dilution automatique) pour la technique TRACE™. Le seuil de sensibilité analytique est compris entre 1,7 pmol/L pour la technique immunoluminescente et 4,8 pmol/L pour la technique TRACE™. Le coefficient de variation inter-laboratoire demeure inférieur à 20 % pour les différents kits de dosage, quelle que soit la concentration testée. Les différentes caractéristiques du dosage de la copeptine par la technique TRACE sont résumées dans le Tableau XII [130].

Tableau XII : Performances du dosage de la copeptine par la technologie TRACE™ (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) [130].

Caractéristique	Valeur
Seuil de détection	4,8 pmol/L
Sensibilité fonctionnelle du dosage (précision inter-dosage d'un CV de 20 %)	12 pmol/L
Limite de quantification	14,1 pmol/L
Linéarité (taux de récupération sur des dilutions d'échantillons fortement concentrés)	80 % à 120 %
Effet crochet	2000 pmol/L

Par ailleurs, les réactifs utilisés pour le dosage contiennent des immunoglobulines animales d'espèces homologues à celles ayant servi à la production des Ac. Ceux-ci permettent de complexer les Ac hétérophiles (ou HAMA : Human Anti-Mouse Antibodies) éventuellement présents dans le sang des patients, et ainsi de réduire le risque de perturbations liées à la présence de ces Ac. Aucun effet crochet, survenant pour de très hautes doses d'Ag, n'a pu être observé jusqu'à des concentrations de copeptine de l'ordre de 2000 pmol/L[130].

g. Phase post analytique :

g.1. Valeurs de référence :

La copeptine sanguine est détectable chez plus de 97 % des sujets sains, quelle que soit leur osmolarité plasmatique (contrairement à l'AVP, qui est

indélectable chez certains sujets présentant une osmolarité moyenne ou basse)[130].

Les concentrations plasmatiques en copeptine, mesurées sur un échantillon des 359 sujets sains, varient entre 1,0 et 13,8 pmol/L (valeur médiane : 4,2 pmol/L ; IC95 %:1,7-11,25 pmol/L). Les concentrations médianes en copeptine sont significativement plus élevées chez les hommes que chez les femmes (5,2 vs 3,7 pmol/L, $p < 0,0001$). Toutefois, les plages de valeurs observées sont strictement superposables entre ces deux groupes. Enfin, la copeptine plasmatique semble ne pas varier en fonction de l'âge [132]. Il ne semble pas non plus exister de variations circadiennes du taux de copeptine chez l'adulte en bonne santé, quoique les études disponibles aient été réalisées sur un petit nombre d'individus [133]. L'exercice physique peut entraîner une augmentation modérée du taux de copeptine chez certains individus. Chez les sujets sains, la concentration en copeptine est influencée par différents facteurs physiologiques (de même que celles de l'AVP). En effet, elle augmente en période de jeûne et diminue rapidement après une charge hydrique [132]. Comme l'AVP, la concentration en copeptine est influencée par le statut hydrique et l'osmolarité plasmatique du sujet. Ainsi, chez le volontaire sain, une diète hydrique ou l'administration de sérum salé hypertonique augmente la concentration en copeptine. À l'inverse, la perfusion de sérum hypotonique entraîne une diminution de son taux [132].

g.2. Variations pathologiques de la copeptine :

L'insuffisance rénale entraîne une augmentation du taux sanguin de copeptine, probablement liée à une diminution de la clairance rénale de cette protéine. Ainsi, il existe une forte corrélation entre le taux de copeptine et la diminution du débit de filtration glomérulaire, en particulier chez les individus de sexe

masculin. De plus, l'administration de corticoïdes inhibe la sécrétion de copeptine [130].

g.3. Intérêt du dosage de la copeptine seule dans l'infarctus du myocarde:

Le profil de libération de la copeptine dans l'infarctus du myocarde revêt des caractéristiques intéressantes pour leur exploitation clinique. Au décours immédiat de la douleur thoracique qui accompagne l'infarctus, la copeptine s'élève rapidement pour décroître dès les premières heures et rejoindre les concentrations physiologiques dans un délai de cinq jours [130]. Ainsi, des auteurs ont suggéré que l'utilisation de la copeptine pouvait avoir un intérêt dans le diagnostic d'exclusion de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë. La copeptine donc, améliorerait la classification aux urgences des patients suspects d'IDM et permettrait un meilleur triage des patients suspects d'IDM ST- [134].

➤ L'équipe de Khan SQ et al. est la première à avoir mis en évidence l'intérêt de la copeptine dans l'IDM. Elle a montré, chez 980 patients suivis 342 j, que la copeptine augmentait en post-IDM avec un pic à J1 (médiane : 18 pmol/L [0,3-441]), puis un plateau entre J3 et J5. En outre, les auteurs ont montré que des valeurs élevées de copeptine étaient un prédicteur indépendant de décès ou d'insuffisance cardiaque à 30 j [135].

g.4. Intérêt de l'association troponine-copeptine en pathologie cardiaque :

Des études suggèrent fortement que la combinaison d'un dosage de copeptine et de cTnI possède une excellente valeur prédictive négative pour exclure un infarctus du myocarde. Un taux normal de copeptine et de troponine au moment de l'admission aux urgences permet ainsi d'exclure le diagnostic d'IDM avec une valeur prédictive négative de plus de 99%. Ainsi au cours de

l'infarctus du myocarde (IDM), la copeptine s'élève alors que la troponine demeure encore indétectable (0 à 4 heures après le début des symptômes) [136]

➤ Une étude monocentrique aux urgences a été menée par Reichlin T et al. chez 487 patients consécutifs, avec des symptômes évocateurs d'IDM dont l'apparition (ou l'acmé) remontait à 12 heures ; le diagnostic a été établi par deux cardiologues à l'aide de l'ensemble des données cliniques et un dosage de copeptine a été effectué "à l'aveugle". Les auteurs ont montré que la copeptine augmentait significativement dans l'IDM : médiane 20,8 pmol/L (IC : 7,9-60,6), mais pas dans l'angor instable. Les auteurs ont également montré que l'association Tn/copeptine dans les 4 premières heures après le début des symptômes, avait un intérêt majeur pour exclure un IDM, au seuil de 14 pmol/L pour la copeptine, avec une sensibilité de 98,8 %, une spécificité de 77,1 %, une aire sous la courbe ROC quasi parfait (0,97) et surtout une valeur prédictive négative de 99,7 % lorsque les deux paramètres étaient négatifs[136].

➤ D'autres auteurs ont rapportés que l'association troponine T avec un seuil à 0,03 ng/ml et une copeptine avec un seuil à 9,8 pg/l avait une sensibilité de 88,2% (versus 62% pour la troponine seule) et une valeur prédictive négative de 94,6% (versus 88,5% pour la troponine seule) [137].

Tableau XIII : Comparaison des valeurs prédictives de la troponine, de la copeptine, et de l'association troponine-copeptine [137].

%	Troponine T	Copeptine	TnT et copeptine (seuils ng/mL 0,03 et 9,8 pg/L)
Sensibilité	62	65,6	88,2
Spécificité	97	69,7	66,9
VPP	87,2	41,9	46,2
VPN	88,5	85,9	94,6

➤ Une autre analyse de plusieurs études prospectives déjà publiées s'est portée sur des patients qui avaient une douleur thoracique de moins de 6 heures suspects de syndrome coronarien aigu et avaient un antécédent de cardiopathie ischémique connue. Au total, 2392 patients étaient éligibles et 451 patients avec un antécédent de cardiopathie ischémique et une douleur thoracique de moins de 6 heures ont été inclus dans cette étude dont 36 (8%) avaient un infarctus comme diagnostic final et 131 (29%) avaient un diagnostic d'angor instable. Comme attendu, les taux de Copeptine étaient significativement plus élevés chez les patients diagnostiqués infarctus du myocarde (médiane : 36

pmol/l) par rapport à ceux qui avaient un angor instable (médiane : 7,8 pmol/l) et par rapport à ceux qui avaient un autre diagnostic (médiane : 8,6 pmol/l). Un dosage de Troponine conventionnelle négative associée à un taux de Copeptine inférieur à 10,7 pmol/l avaient une valeur prédictive négative de 98% (intervalle de confiance à 95% : 95%-99%) pour l'exclusion du diagnostic d'infarctus du myocarde. L'AUC de la courbe ROC de l'association Copeptine et Troponine était supérieure à celle de la Troponine seule (AUC : 0,873 vs. 0,734, p=0,014), mais pas différente de celle de la Copeptine seule (AUC : 0,872, p=0,981). La question principale en suspens reste celle-ci : est-ce qu'une valeur prédictive négative de 98% (intervalle de confiance 95-99%) est suffisante pour exclure un infarctus du myocarde avec sécurité ? Il faut se rappeler qu'une valeur prédictive négative de 98% est de l'ordre de celle qui est couramment admise pour les D-dimères dans l'exclusion de l'embolie pulmonaire (mais l'IC est plus restreint) [138].

➤ Une autre étude prospective qui a inclus les cas de douleurs thoraciques suggestives d'un SCA, en préhospitalier ou aux urgences a montré l'intérêt de l'association copeptine-troponine pour l'exclusion du SCA non ST+ chez les patients présentant des douleurs thoraciques. Les taux de Copeptine et de Troponine I (cTnI), sont déterminés dès la prise en charge initiale, et 3heures et 6 heures après, avec une valeur seuil de 0.04 ug/L pour cTnI et 10.4 pmol/L pour la Copeptine. Les performances diagnostiques des marqueurs seuls ou en combinaison sont analysées. Le diagnostic de référence est établi par un médecin senior urgentiste ou cardiologue. Le dosage combiné de la Copeptine et Troponine I dès la prise en charge initiale permettrait d'exclure le diagnostic de

SCA non ST+ avec une sensibilité de 93% et une VPN de 98%. (tableau XIV)[139].

Tableau XIV : Performance diagnostiques de la cTnI, copeptine, et de l'association des deux dans le syndrome coronarien aigu non ST+ et le SCA ST+ [139].

		Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
		(%)	(%)	(%)	(%)
Diagnostic SCA	cTnI	74.07	96.80	86.95	92.85
	Copeptine	74.07	58.51	33.89	88.70
	cTnI + Copeptine	92.6	58.51	39.06	96.49
Diagnostic SCA non ST+	cTnI	86.66	96.80	81.25	97.84
	Copeptine	66.66	58.51	20.40	91.66
	cTnI + Copeptine	93.33	58.51	26.41	98.21

➤ Sandrine et al ont évalué les performances diagnostiques et l'utilité clinique de l'association copeptine-TnI pour exclure rapidement un IDM non ST+. Les patients sont admis aux urgences pour une douleur thoracique < 12h, les patients avec SCA avec sus-décalage du segment ST sont exclus de cette étude. Le diagnostic de syndrome coronaire aigu est posé par deux experts indépendants. 641 patients sont inclus et l'utilité clinique de prise en charge sans et avec copeptine est mesurée en réalisant une analyse multi variée incluant les outils habituels pour le diagnostic d'IDM et en comparant les aires sous les courbes ROC (AUC) (tableau XV) [140].

Tableau XV : Performances diagnostiques de l'association copeptine et troponine [140].

% (95%CI)	TnI admission	Combinaison TnI et copeptine (12pmol/l)
Sensibilité	55,3	90,4
Spécificité	98,7	66,3
VPP	88,1	31,6
VPN	92,8 (90,8-94,8)	97,6 (96,4-98,7)

g.5. Intérêt de l'association troponine ultrasensible et copeptine en pathologie cardiaque :

Le dosage de la copeptine peut également être couplé au dosage ultrasensible de la troponine, ce qui augmente les performances du diagnostic. Cette stratégie pourrait avoir un intérêt pour sécuriser d'avantage la prise en charge de ces patients [140]. Ainsi une étude a évalué l'association troponine ultrasensible (US)/copeptine pour éliminer un SCA non ST+ ou un angor instable (AI) aux urgences. C'est une étude prospective monocentrique qui a inclus les patients se présentant aux urgences pour une douleur thoracique de moins de 12 h. Les 114 patients présentant un SCA non ST+ avaient une copeptine à l'admission significativement plus élevée que les autres (24,7 pmol/L versus 7,1 ; $p < 0,002$). La valeur prédictive négative de l'association troponine US/copeptine était de 95 %, tandis que la sensibilité était de 76,5 % et la spécificité de 78,4 %. L'analyse par courbe ROC des résultats de la copeptine a permis de mettre en

évidence un seuil de positivité qui aurait été plus performant, à 10,3 pmol/L. L'association de la copeptine et de la troponine US pourrait être utile pour exclure le diagnostic de SCA non ST+ et assure une prise en charge plus rapide aux urgences [141].

➤ Une autre étude menée chez 503 patients dont 136 IDM ayant une douleur thoracique datant de moins de 12 heures et ayant bénéficié de dosages de copeptine à T0 (seuil : 14 pmol/L) et de Tn ultrasensible à H0, H3 et H6 (seuil : 14 ng/mL) a montré que cette association avait une VPN de 99,03 % pour exclure un IDM [142].

➤ Dumont et al ont inclus dans une étude observationnelle 129 patients adultes se présentant au service d'accueil des urgences avec un symptôme évocateur d'un SCA datant de moins de 12 heures. Différentes stratégies diagnostiques ont été comparées dans le diagnostic d'exclusion d'un IDM dès l'admission : combinaison d'un dosage de troponine I conventionnelle et de copeptine à l'admission ; dosage de troponine T ultrasensible seule à l'admission ; association d'un dosage de troponine T ultrasensible à celui de la copeptine à l'admission. L'association qui semble la plus performante est celle qui combine un dosage de troponine T ultrasensible à un dosage de copeptine dès l'admission avec une valeur prédictive négative (VPN) de 97,1 %. L'utilisation d'un dosage unique de troponine T ultrasensible à l'admission montre également de bonnes performances dans le diagnostic d'exclusion d'un SCA avec une VPN à 96,5 %. L'association troponine I conventionnelle-copeptine dès l'admission montre, quant à elle, de moins bonnes performances (VPN à 90,9 %) (Tableau XVI) [143].

Tableau XVI : Résultats montrant la performance diagnostique de l'association copeptine-Troponine ultrasensible dans l'exclusion d'un SCA [143].

	Copeptine	TnIc1	Copeptine + TnIc 1	TUS	TUS + copeptine
Malades	76,7 pmol/L	0,08 µg/L		0,057 µg/L	
Non malades	16,3 pmol/L	0,02 µg/L		0,002 µg/L	
Sensibilité (%)	75	52,5	90	94,6	97,3
Faux négatifs (%)	25	47,5	10	5,4	2,7
Spécificité (%)	44,9	88,8	44,9	64	38,4
Faux positifs (%)	55,1	11,2	55,1	36	61,6
VPN (%)	80	80,6	90,9	96,5	<u>97,1</u>
VPP (%)	38	67,7	42,4	53	<u>40,4</u>

Le tableau XVII résume les différentes études effectuées pour évaluer les performances diagnostiques de l'association copeptine-troponine.

Tableau XVII : Tableau Regroupant différentes études montrant l'intérêt de l'association du dosage de la copeptine avec celui de la troponine dans l'exclusion d'un infarctus du myocarde.

Auteurs	N de patients	Seuil cop pmol/l	Type de troponines	VPP	VPN	Sensibilité	Spécificité
Reichlin et al [135].	487	14	TnT	NS	99,7	98,8	77,1
Caroline et al [141].	114	10.3	Tn us	NS	95	76,5	78,4
Giannitsis et al [142].	503	14	Tn us	NS	99,03	NS	NS
Ray P et al [138].	451	NS	Tn conventionnelle	NS	98	NS	NS
Dumont et al [143].	129	NS	Tn us	40,4	97,1	97,3	38,4
	Cop/Tn us Cop/TnIC1		TnIC1	42,4	90,9	90	44,9
S.Lefebvre et al [139].	121	NS	cTnl	39,9	96,49	92,6	58,51
				26,41	98,21	93,33	58,51
Sandrine et al [140].	641	12	Tnl	31,6	97,6	90,4	66,3
Laurence Tiret et al [137].	1386	NS	TnT	46,2	94,6	88,2	66,9

N de patients= Nombres de patients, VPP= Valeur prédictive positive, VPN= valeur prédictive négative, AUC/ROC= Aire sous la courbe, NS= Non signalé

g.6. Limites de la copeptine en tant que marqueur cardiaque:

L'une des limites de l'utilisation de la copeptine reste son coût élevé, tout particulièrement dans le cadre d'un service des urgences doté d'une activité importante. D'après les données de certains auteurs, dans un service d'urgence avec 15 000 passages médicaux par an, il faudrait réaliser 1000 copeptines pour faire sortir 660 patients plus vite. La stratégie est-elle chère, économique ou neutre ? C'est une question de point de vue... ». Dans tous les cas, des évaluations prospectives interventionnelles sur des populations de patients non sélectionnées sont encore nécessaires pour valider la performance diagnostique de l'association copeptine et troponine [144].

g.7. Autres applications de la copeptine :

Troubles hydro-électrolytiques.

État de choc, détresses vitales.

Pathologies respiratoires.

Pathologies neurologiques.



Conclusion



La suspicion d'un SCA est une urgence vitale. Sa présentation clinique peut être extrêmement polymorphe et de gravité variable. Cette hétérogénéité explique les difficultés diagnostiques et pronostiques rencontrées. A ce jour aucun des marqueurs proposés ne remplit l'ensemble de ces objectifs de cardiospécificité et de sensibilité. L'ensemble de ces phénomènes fait de la myoglobine sérique l'élément précoce du diagnostic de souffrance cellulaire myocardique. Jointe à la troponine, marqueur plus tardif mais de durée de vie plus longue, elle est recommandée par les sociétés de cardiologie comme élément de diagnostic de l'infarctus du myocarde. Elle doit alors être dosée au moment de l'admission en service hospitalier, mais également dans les 4 à 8 heures suivantes, pour suivre la cinétique. Les sociétés savantes américaines recommandent également une mesure 24 heures après le début des douleurs.

L'apport majeur initial des troponines, marqueur très sensible et très spécifique, a été de permettre de redéfinir le diagnostic d'IDM en ayant une approche globale des SCA. La définition actuelle prend en compte la clinique, l'ECG (sus-décalage ou non du segment ST) et surtout l'élévation, même minime de la cTnI ou de la cTnT. Il est actuellement admis que ces 2 isoformes apportent des informations diagnostiques équivalentes. La cinétique caractéristique du marqueur (croissance et décroissance) doit être présente et son interprétation participe à la démarche diagnostique. Le seuil retenu (99^e percentile d'une population de référence) est très bas, car toutes les études s'intéressant aux SCA ont clairement montré qu'une élévation même minime de la troponine dans les premières heures suivant le début d'une douleur thoracique était un facteur prédictif indépendant de survenue de complications majeures. Ainsi, cette

définition des SCA permet de « trier » les patients aux urgences, d'aider à la prise en charge initiale, enfin de stratifier le risque.

Dans le contexte strict des pathologies coronariennes aiguës et en cas d'impossibilité de réalisation de la troponine, le dosage de la CK-MB masse (mesurée par une méthode immunométrique) peut être considéré comme une alternative raisonnable.

Les performances diagnostiques de la troponine peuvent cependant être mises en défaut malgré son excellente cardiospécificité et sa bonne sensibilité. En effet, une augmentation de la troponine traduit un dommage myocardique irréversible sans en préciser l'étiologie (ischémique ou non). La reconnaissance des SCA reste donc un défi clinique difficile et rend nécessaire l'évaluation d'autres marqueurs. L'amélioration des connaissances sur les mécanismes physiopathologiques des SCA et les développements méthodologiques ont favorisé l'émergence de nouveaux biomarqueurs de nécrose, d'ischémie, de stress hémodynamique ou d'inflammation proposés comme outil diagnostique, pronostique, voire comme aide au traitement. C'est pourquoi une stratégie multimarqueurs associant des marqueurs, témoin de mécanismes physiopathologiques différents est potentiellement intéressante.



Résumés



RESUME

Titre : Les biomarqueurs des syndromes coronariens aigus: Actualités.

Auteur : Benjdida Zineb.

Mots Clés : Syndromes coronariens aigus, Marqueurs cardiaques, Diagnostique précoce.

Le terme de syndromes coronariens aigus (SCA) regroupe l'ensemble des syndromes cliniques caractérisés par une ischémie aiguë du myocarde : angor instable, infarctus du myocarde ou mort subite.

En marge des progrès de la thérapeutique cardiovasculaire et des techniques de l'imagerie, les progrès de la biologie ont permis, entre autre, l'avènement de dosage de « marqueurs cardiaques » qui ont révolutionné la cardiologie au cours de la dernière décennie et ont permis de reconsidérer globalement la définition des SCA, de mieux préciser les différentes entités physiopathologiques qui les caractérisent et d'améliorer le diagnostic.

Cependant, à ce jour aucun des marqueurs proposés ne remplit l'ensemble des objectifs de cardiospécificité et de sensibilité pour en faire le « gold marqueur » des SCA. Récemment, deux approches différentes mais potentiellement complémentaires ont été envisagées : le développement de techniques de dosage plus performantes de la troponine (troponines ultrasensibles ou hypersensibles) et l'utilisation de marqueurs indépendants de la nécrose myocardiques tel que les marqueurs d'ischémie, de stress hémodynamique ou d'inflammation. Ces approches permettraient un gain dans le diagnostic précoce des SCA, l'identification des patients à risque et l'optimisation des choix thérapeutiques. Dans tous les cas, la stratégie multimarqueurs ne doit cependant pas se substituer aux critères de jugement clinique et la prescription doit rester rationnelle et se limiter aux marqueurs dont les résultats ont pour conséquences d'optimiser les décisions thérapeutiques.

ABSTRACT

Title: Markers of acute coronary syndromes: News.

Author: Benjdida Zineb.

Keywords: Acute Coronary Syndromes, cardiac markers, early diagnosis.

The term acute coronary syndromes (ACS) consist of all clinical syndromes characterized by acute myocardial ischemia: unstable angina, myocardial infarction or sudden death.

On the sidelines of the progress of cardiovascular therapeutics and imaging techniques, advances in biology have, among other things, the introduction of metering "cardiac markers" that have revolutionized cardiology over the last decade and resulted in an overall reconsider the definition of ACS, to better define the different pathophysiological entities that characterize and improve diagnosis.

However, to date no markers proposed does not meet the overall objectives of cardiospecificity and sensitivity to make the "gold marker" of ACS. Recently, two different but potentially complementary approaches were considered: development of more efficient techniques troponin (troponin highly sensitive or hypersensitive) and the use of independent markers of myocardial necrosis as markers of ischemia, stress hemodynamic or inflammation. These approaches allow a gain in the early diagnosis of ACS, the identification of patients at risk and optimization of therapeutic choices. In all cases, the multimarker strategy, however, should not replace clinical judgment criteria and prescription must be rational and limited to markers whose results have implications for optimizing treatment decisions.

ملخص

العنوان : المؤشرات الحيوية من متلازمة الشريان التاجي الحادة: مستجدات.

الكاتبة : زينب بنجديدة.

الكلمات الأساسية : متلازمة الاعتلال الحاد في الشريان التاجي, علامات القلب, التشخيص المبكر.

تتكون متلازمة الاعتلال الحاد في الشريان التاجي من جميع الحالات السريرية مثل نقص تروية عضلة

القلب والذبحة الصدرية غير المستقرة والموت المفاجئ .

ضمن ثورة التطور في العلاج الدوائي لأمراض القلب والتعرف على الطرق الممكنة للتشخيص

والتصوير الطبي، وضمن التطور في البيولوجيا تم اعتماد بعض الطرق للكشف عن العلامات الكيماوية

الحيوية في هذه الحالات مثل التعرف على علامات خاصة بالقلب مما ساعد في التشخيص السليم لمثل

هذه الحالات .

لكن من المحددات لهذه الطرق انها حتى اللحظة لم تعطي القوة الخصوصية ولا الحساسية الكافية

لعضلة القلب لتكون العلامة الذهبية لمثل حالة الاعتلال القلبي لذلك تم دراسة واعتبار التروبونين كعلامة

كيميائية مميزة اكثر حساسية واستخدمت لكي تحدد بعض الحالات مثل نقص تروية عضلة القلب

والاستجابة الانتهاجية وغيرها, هذه الاعتبارات والخطوات قد سهلت من تحسين التشخيص والعلاج

الدوائي المثالي لأمراض اعتلال القلب ولكن لا بد لنا من عدم استبدال الحالات السريرية للمرضى بمثل

هذه العلامات الكيماوية ويجب على سبيل الاعتبار ان يتوافق الحكم السريري والوصفات الطبية

والعلاجية مع الحالة السريرية والعلامات الكيماوية للمريض.



Références

Bibliographies



- [1]. Heidenreich PA, Trogon OA, Khavjou JB, Ezekowitz EA, and al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011, 123 (8): 933-944.
- [2]. Beaudoux JL, Durand G. Marqueurs de dysfonctionnement cardiaque. *Biochimie médicale, marqueurs actuels et perspectives*, 2^e édition, 2006:194-206.
- [3]. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, and al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008, 29: 2909-2945.
- [4]. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, and al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012, 13(3): 171-228.
- [5]. Dassier. *Anatomie du cœur et des vaisseaux*. Paris 75015. HEGP 2004.
- [6]. Jean Sende. *Guide pratique de l'ECG*. 2^e édition, chapitre 2 (analyse de l'ECG) .*Infarctus du myocarde : définitions-applications*, 2009: 59.
- [7]. Benjamin HAAS. *Biomarqueurs pronostiques et cibles thérapeutiques du remodelage ventriculaire post infarctus du myocarde*. Thèse de doctorat d'université. Nancy : université Henri Poincaré, 2011: 235

- [8]. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994, 9(1): 583-612.
- [9]. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, and al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000, 36(3): 970-1062.
- [10]. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979, 59(3): 607-609.
- [11]. Albert Charpentier. Évaluation des Tests Biologiques pour le Diagnostic d'Évènements Coronariens Aigus en Médecine d'Urgence. Thèse de doctorat d'université. Toulouse : université Toulouse 3 Paul Sabatier, 2010: 208.
- [12]. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint Europe Society of Cardiology/American College of Cardiology Committed for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000: 959-969.

- [13]. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, and al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2000, 53: 552-574.
- [14]. Besma T. Rôle du médecin urgentiste face à un SCA avec sus décalage ST. *AHU cardiologie*.2010: 58.
- [15]. Saenger AK, Jaffe AS. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. *Med Clin North Am* 2007, 91(4): 657-681.
- [16]. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007, 28(20): 2525-2538.
- [17]. Dujardin JJ, Cambou JP. Epidémiologie de l'infarctus du myocarde *EMC - Cardiologie Angéiologie*, 2005, 2: 375-387.
- [18]. Mackay J, Mensah G. Atlas of Heart Disease and Stroke. World Health Organization, Geneva. 2004.
- [19]. Lloyd J, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, and al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002, 106: 3068-3072.
- [20]. Costanzo S, Di Castelnuovo, Donati MB, Iacoviello LI, and al. Cardiovascular and overall mortality risk in relation to alcohol consumption in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2010, 121: 1951-1959.
- [21]. Godtfredsen NS, Prescott E. Benefits of Smoking Cessation with Focus on Cardiovascular and Respiratory Comorbidities. *Clin Respir J*. 2011, 5(10): 187-194.

- [22]. Wu AH, and al. Relation of body mass index to mortality after development of heart failure due to acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009, 103: 1736-1740.
- [23]. Pardo Silva MC, De Lae C, Nusselder WJ, Mamun AA, Peeters A. Adult obesity and number of years lived with and without cardiovascular disease. *Obesity* 2006, 14: 1264-1273.
- [24]. Voors AA, Van der Horst IC. Diabetes: a driver for heart failure. *Heart* 2011, 97: 774-780.
- [25]. Yusuf S, Steven H, Alvaro A, and al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364: 937-952.
- [26]. Willems L, Ashton KJ, Headrick JP. Adenosine-mediated cardioprotection in the aging myocardium. *Cardiovascular research* 2005, 66: 245-255.
- [27]. Ezekowitz JA, Padma K, Jeffrey A, and al. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53: 13-20.
- [28]. Andreotti F, Porto I, Crea F, Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart* 2002, 87: 107-112.
- [29]. Morales A, Cowan J, Dagua J, Hershberger RE. Family history: an essential tool for cardiovascular genetic medicine. *Congest Heart Fail* 2008, 14: 37-45.
- [30]. Pilote L, Guru V, Lambert M, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ* 2007, 176, S1-44.

- [31]. Jackson G. Gender differences in cardiovascular disease prevention. *Menopause Int* 2007, 14: 13-17.
- [32]. Akoudad H, Benamer H. Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2004, 11-030-P-05.
- [33]. Bonnet J. Athérosclérose. *EMC- Cardiologie Angéiologie* 2005, (2) : 436-458.
- [34]. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture, *J Am Coll Cardiol* 2003, 41: 15S-22S.
- [35]. Cachara JP, Bourassa MG. La maladie coronarienne. Paris. Flammarion, 1980 : 175-177.
- [36]. Besse B, Lacotte J, Lelouche N. *Cardiologie Vasculaire*, 2004, Editions VG
- [37]. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003, 349 : 2128-2135.
- [38]. Leroy G, Haiat R. L'électrocardiogramme à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde: outil de décision thérapeutique. *Arch Mal Coeur*, 1992, 85: 757-763.
- [39]. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, and al. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996, 335: 1342-1349.
- [40]. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Baccos D, and al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997, 95: 2053-2059.

- [41]. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet* 2000, 356: 9-16.
- [42]. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, and al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001, 344(25): 1879-1887.
- [43]. Lefèvre G, Lapercheb T. Marqueurs biochimiques du syndrome coronarien aigu. *Revue francophone des laboratoires* .2009, 409: 51-58.
- [44]. Haute Autorité de Santé .Utilisation des marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque chez l'adulte en médecine ambulatoire. 2010
- [45]. Mathieu M. Creatine kinase. In: *Références en Biologie Clinique* G. Siest, J Henny, F Schiele Eds, Collection Option Bio, Elsevier 1990: 247-260.
- [46]. Apple FS, Wu HA, Rakilde J, Panteghini M, Tate J, Pagani F, and al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin chem* 2005, 51: 810-824.
- [47]. Godet G, Bernard M, Ben A, et al. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2009, 28: 321-331.
- [48]. Drexet H, Dworzak E, Kirchmair W, Milz HH, Puschendorf B, Dienstl F. Myoglobinemia in the early phase of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983, 105: 642-651.

- [49]. Grand A, Glaizal S, Caudie C, Schrive I, Matas O, Fichter P, Shibli S. Intérêt du dosage de la myoglobine sérique au cours de l'infarctus myocardique récent. *Ann Cardiol Angéiol* 1990, 39: 137-142.
- [50]. Kagen L, Scheidt S, Roberts L, Porter A, Paul H. Myoglobinemia following myocardial infarction. *Am J Med* 1975, 58: 177-182.
- [51]. Gibler B, Gibler C, Weinshenker E, Abottsmith C, and al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1987, 16: 851-856.
- [52]. Guide des analyses spécialisées. Laboratoire pasteur CERBA. 5^e édition. 2007: 329-949.
- [53]. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. Biomnis.2012
- [54]. Mair J, Artner-Dworzak E, Leichleitner P, Morass B, Smidt J, and al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J* 1992, 68: 462-468.
- [55]. Fiche technique Beckman Coulter Myoglobine 2013.
- [56]. Approved Guideline – Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1999: H18-A2.
- [57]. Blomkalns AL, Gibler WB. Early detection of myocardial necrosis in the emergency setting and utility of serum biomarkers in chest pain unit protocols. in: *Cardiac Marker, Second Edition*; Wu AHB eds. Humana press, 2003: 3-13.
- [58]. Fiche technique Bekman Coulter CK-MB 2013.
- [59]. Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976, 22: 173-174.

- [60]. Urdal P, Urdal K, Stromme JH. Cytoplasmic creatine kinase isoenzymes quantitated in tissue specimens obtained at surgery. *Clin Chem* 1983, 29: 310-313.
- [61]. Goulle JP, Mechard D, Laine G, Jeanmet A, Cramer J, Maitrot B, et al. Répartition isozymique de la créatine kinase dans différents organes humains. Intérêt en pathologie humaine. *Ann Biol Clin* 1979, 37: 303-307.
- [62]. El Allaf M, Chapelle JP, El Allaf D, Adam A, Faymonville ME, et al. Differentiating muscle damage from myocardial injury by means of the serum creatine kinase (CK) isoenzyme MB mass measurement/total CK activity ratio. *Clin Chem* 1986, 32: 291-295.
- [63]. Haute autorité de santé. Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire. Rapport d'évaluation technique. HAS 2010.
- [64]. Bugugnani MJ, Dehlinger S. Puissance diagnostique du dosage immunométrique de l'isoenzyme MB de la créatine kinase (CKMB) au cours des premières heures de l'infarctus du myocarde. *Information scientifique du Biologiste*. 1990, 16: 297-299.
- [65]. Isabelle BOCK. Intérêt de l'étude des isoenzymes de la créatine kinase et de la détection des macro-CK en pathologie fœtale. Thèse de doctorat en pharmacie. Lorraine : université de lorraine faculté de pharmacie, 2012.
- [66]. Somer H, Dubowitz V. CPK isoenzymes in neuromuscular disorders. *J Neurol Sci* 1976, 29: 129-136.
- [67]. Takahashi K, Shutta K, Matsuo B. Serum CK isoenzymes in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Chim Acta* 1977, 75: 435-442.

- [68]. Apple FS. Profile of CK isoenzymes in skeletal muscles of marathon runners. *Clin Chem* 1984, 30(3): 413-416.
- [69]. Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem* 2008, 45: 349-55.
- [70]. Panteghini M, Cuccia C, Bonetti G, Giubbini R, Pagani F, Bonini E. Single-point cardiac troponin T at coronary care unit discharge after myocardial infarction correlates with infarct size and ejection fraction. *Clin Chem* 2002, 48: 1432–1436.
- [71]. Bertinchant JP, Polge A. Place du dosage des troponines. *EMC-Cardiologie Angéiologie*, 2004, 1: 317–322.
- [72]. Apple FS, Jesse RL, Neweby LK, Wu AH, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007, 115: 352-355.
- [73]. Capolaghi B, Charbonnier B, Dumont M, Hennache B, Henninot J, Laperche T, Lavoigne A, Lefèvre G, Morin C, Pateron D. Prescription, assay and interpretation of cardiac troponins tests: guidelines from SFBC-CNBC troponin working group. *Ann Biol Clin (Paris)* 2005, 63: 245-61.
- [74]. Gerhardt W, Nordin G, Herbert AK, Burzell BL, and al. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. *Clin Chem* 2000, 46: 817-821.

- [75]. Approved Guideline - Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens. Clinical and Laboratory Standards Institute. H18-A3, 2004.
- [76]. Tate JR, Bunk DM, Christenson RH, Katrukha A, and al. IFCC Working Group on Standardisation of Troponin I. Standardization of cardiac troponin I measurement: past and present. *Pathology* 2010, 42: 402-408.
- [77]. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, and al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999, 45: 1104-1121.
- [78]. Fiche technique Beckman Coulter Troponine 2013.
- [79]. Apple FS, Wu AH, Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J* 2002, 144: 981-986.
- [80]. Tate JR. Troponin revisited: assay performance. *Clin Chem Lab Med* 2008, 46: 1489-1500.
- [81]. Christenson RH, Phillips D. Sensitive and high sensitivity next generation cardiac troponin assays: more than just a name. *Pathology* 2012, 43: 213-219.
- [82]. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, and al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009, 361(9): 858–867.
- [83]. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, and al. Cardiac-specific troponin I levels to predict risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996, 335: 1342-1349.

- [84]. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, and al. The prognostic value of troponine in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta analysis. *J AM Coll Cardiol* 2001, 38: 478-485.
- [85]. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, and al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST- segment elevation. *Eur heart J* 2002, 23: 1809-1840.
- [86]. Clerico A, Fortunato A, Ripoli A, and al. Distribution of plasma cardiac troponin I values in healthy subjects: pathophysiological considerations. *Clin Chem Lab Med* 2008, 46: 804-808.
- [87]. Communication de G. Lefèvre et N. Hammoudi, lors du 37e Colloque national des biologistes des hôpitaux (CNBH), Clermont-Ferrand, octobre 2008.
- [88]. Yves Cottin. Les 10 fondamentaux à connaître sur la Troponine en 2012. CHU, Dijon. 2012: 10-14.
- [89]. Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WKL. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science* 1972, 177: 56-58.
- [90]. Alhadi HA, Fox KAA. Do we need additional markers of myocyte necrosis : the potential value of heart fatty-acid-binding protein. *Q J Med* 2004, 97: 187-198.
- [91]. Glatz JF, van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins : their function and physiological significance. *Prog Lipid Res* 1996, 35: 243-282.
- [92]. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JFC. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chem Acta* 2005, 352: 15-35.

- [93]. Memon RA, Bass NM, Moser AH, and al. Down regulation of liver and heart fatty acid binding proteins by endotoxin and cytokines in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1999, 1440: 118-126.
- [94]. Glatz JF, Van Bilsen M, Paulussen RJ, and al. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 1988, 961: 48-152.
- [95]. Pelsers MM, Hanhoff T, Van der Voort D, and al. Brain- and heart-type fatty acid-binding proteins in the brain : tissue distribution and clinical utility. *Clin Chem* 2004, 50: 1568-1575.
- [96]. Fournier N, Geoffroy M, Deshusses J. Purification and characterization of a long-chain fatty acid binding protein supplying the mitochondrial b-oxydative system in the heart. *Biochim Biophys Acta* 1978, 533: 457-464.
- [97]. Troxler RF, Offner GD, Jiang JW, and al. Localization of the gene for human heart fatty-acid-binding protein to chromosome 1p32-1p33. *Hum Genet* 1993, 92: 563-566.
- [98]. Watanabe K, Wakabayashi H, Veerkamp JH, and al. Immunohistochemical distribution of heart-type fatty acid binding protein immunoreactivity in normal human tissues and in acute myocardial infarct. *J Pathol* 1993, 170: 59-65.
- [99]. Glatz JF, Paulussen RJ, Veerkamp JH. Fatty acid binding proteins from heart. *Chem Phys Lipids* 1985, 38: 115-129.
- [100]. Schroeder F, Jolly CA, Cho TH, Frolov A. Fatty acid binding protein isoforms : structure and function. *Chem Phys Lipids* 1988, 92: 1-25.
- [101]. Keine AH, Glatz JF, van Nieuwenhoven FA, van der Vusse GJ. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem* 1992, 166: 155-162.

- [102]. Wodzig KW, Pelsers MM, van der Vusse GJ, and al. One step enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for plasma fatty acid-binding protein. *Ann Clin Biochem* 1997, 34: 263-268.
- [103]. Chan CP, Sum KW, Cheung KY, and al. Development of a quantitative lateral flow assay for rapid detection of fatty acid-binding protein. *J Immunol Methods* 2003, 279: 91-100.
- [104]. Servonnet A, Delacour H, Dehan C, Gardet V. Un nouveau marqueur cardiaque : la heart fatty-acid binding protein (h-FABP). *Ann Biol Clin* 2006, 64 (3): 209-217.
- [105]. Pelsers MM, Chapelle JP, Knapen M, and al. Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects. *Clin Chem* 1999, 45: 441-443.
- [106]. Glatz JF, van der Vusse GJ, Simoons ML, and al. Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1998, 272: 87-92.
- [107]. Chen L, Guo X, Yang F. Role of heart-type fatty acid binding protein in early detection of acute myocardial infarction in comparison with cTnI, CK-MB and myoglobin. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004, 24 : 449-451.
- [108]. Medkour F, Pellerin D, Fournier C, Assayag P. Traitements à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. *Réanimation* 2001, 10: 196-204.
- [109]. Ishii J, Nagamura Y, Nomura M, and al. Early detection of successful coronary reperfusion based on serum concentration of human heart-type cytoplasmic fatty acid binding protein. *Clin Chim Acta* 1997, 262: 13-27.

- [110]. Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH, and al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation* 1995, 92: 2848-2854.
- [111]. Erlikh AD, Katrukha AG, Trifonov IR, and al. Prognostic significance of heart fatty acid binding protein in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome : results of follow-up for twelve months. *Kardiologia* 2005, 45: 13-21.
- [112]. Sorichter S, Mair J, Koller A, and al. Early assessment of exercise induced skeletal muscle injury using plasma fatty acid binding protein. *Br J Sports Med* 1998, 32: 121-124.
- [113]. Ikeda J, Zenimoto M, Kita M, Mori M. Usefulness of cardiac troponin I in patients with acute myocardial infarction. *Rinsho Byori* 2002, 50 : 982-986.
- [114]. Seino Y, Ogata KI, Takano T, and al. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin t and myoglobin tests. *Am J Med* 2003, 115: 185-190.
- [115]. Ecollan P, Boon G, Fievet ML, Haas R, Bertho N, Siami S, et al. Nouveau test diagnostic biologique en pré-hospitalier des patients présentant un syndrome coronarien aigu (ST+) dans les premières heures. Étude de faisabilité d'un test semi quantitatif de h-FABP : « Cardiodetect». Journées européennes de la Société française de cardiologie (JESCF), 22 janvier 2005.
- [116]. Gorski J, Hermens WT, Borawski J, and al. Increased fatty acid-binding protein concentration in plasma of patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1997, 43: 193-195.

- [117]. Nayashida N, Chihara S, Tayama E, and al. Influence of renal function on serum and urinary heart fatty acid-binding protein levels. *J Cardiovasc Surg* 2001, 42: 735-740.
- [118]. Roy D, Quiles J, Aldama G, and al. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency departement with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J cardiol* 2004, 97: 297-301.
- [119]. Jaffe AS, Babuin L, Apple SF. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the futur. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48: 1-11.
- [120]. Bassan B, Potsch A, Maisel A, Tura B, and al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2005, 26: 234-240.
- [121]. Anwaruddin SA, Askari T, Topol EJ. Redefining risk in acute coronary syndromes using molecular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49: 279-289.
- [122]. Sabatine Ms, Morrow DA, de Lemos JA, and al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002, 105: 1760-1763.
- [123]. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48: 1-11.
- [124]. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, and al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003, 108: 1440-1445.

- [125]. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, and al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003, 349: 1595-1604.
- [126]. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. Isolation and characterization. *Eur J Biochem* 1972, 28: 334-339.
- [127]. Land H, Schutz G, Schmale H, Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature* 1982, 295: 299-303.
- [128]. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dunser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008, 19: 43-49.
- [129]. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med* 2012, 10 : 7.
- [130]. Desbene C, Gaillard O. Caractéristiques immuno-analytiques de la copeptine. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée* 2013, 28(5): 386-392.
- [131]. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry* 2004, 43: 8191-8203.
- [132]. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006, 52: 112-119.
- [133]. Darzy KH, Dixit KC, Shalet SM, Morgenthaler NG, Brabant G. Circadian secretion pattern of copeptin, the C-terminal vasopressin precursor fragment. *Clin Chem* 2010, 56 : 1190-1191.

- [134]. Communication de D. Collin-chavagnac et E.Bonnefoy-Cudraz lors du 40^e CNBH, Angers, septembre 2012, 468: 18-19.
- [135]. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, and al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007, 115(16): 2103-2110.
- [136]. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, and al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54(1): 60-68.
- [137]. Keller T, Tzikas S, and al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55: 2096-2106.
- [138]. Ray P, Charpentier S, Chenevier G, and al. Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease. *Am J Emerg Med* 2012, 30: 440-448.
- [139]. Lefebvre S, Dupuy AM, Chastang E, Jacques E, et al. Intérêt d'un nouveau marqueur, la copeptine dans la prise en charge du syndrome coronarien aigu aux urgences. CHRU Montpellier. 2011, p: 1.
- [140]. Charpentier S, Maupas-Schwalm F, Ducassé JL, Elbaz M, et al. Evaluation des Performances de la Copeptine pour Éliminer Rapidement Un Infarctus Du Myocarde Aux Urgences. 2011, p: 1.
- [141]. Bourgeois C, Douplat M, Guieu R, Vincent Pradel, et al. Intérêt de l'association de la copeptine et de la troponine ultrasensible dans le diagnostic des syndromes coronariens aigus sans sus décalage du segment ST aux urgences. *Annales de biologie clinique* 2013, 71(5): 545-554.

[142]. Giannitsis E, Kehayova T, Vafaie M, Katus HA. Combined testing of high-sensitivity troponin T and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Chem* 2011, 57(10): 1452-1455.

[143]. Dumont C, Ledochowskib S, Cuerqa C, et al. Intérêt des dosages de copeptine et de troponine T ultrasensible dans le diagnostic d'exclusion précoce d'un infarctus du myocarde chez des patients se présentant dans un service médical d'urgences. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*, 27(5): 296-297.

[144]. Möckel M, Searle J, Hamm C, and al. BIC-8: Instant early rule-out using cardiac troponin and copeptin in low- to intermediate-risk patients with suspected ACS: A prospective, randomized multicenter study. Session Hot Line IV. Congrès de l'European Society of Cardiology. Amsterdam 2013.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 13

سنة : 2014

المؤشرات الحيوية من متلازمة الشريان التاجي الحادة: مستجدات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : بنجميدة زينب

المزودة في 21 فبراير بخريكة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: متلازمة الاعتلال الحاد في الشريان التاجي، علامات القلب، التشخيص المبكر.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد : شبراوي العياشي

أستاذ في علم الكيمياء الحيوية

مشرفة

السيدة : بوحسايين سناء

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيدة : زهرة أوزيف

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

أعضاء

السيد : عبد الله دامي

أستاذ في علم الكيمياء الحيوية