

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

*ANNEE: 2011*

*THESE N°: 08*

**LES MARQUEURS BIOCHIMIQUES CARDIAQUES  
DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS (SCA)**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

*Mlle. Asmaâ ZGANI*  
*Née le 09 Avril 1986 à Dakhla*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES:** Biomarqueur – Syndrome coronarien aigu – Guide de prélèvement.

**JURY**

**Mr. A. BOULAHYA**

Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire

**PRESIDENT**

**Mme. Z. OUZZIF**

Professeur Agrégé de Biochimie

**RAPPORTEUR**

**Mr. B. E. LMIMOUNI**

Professeur de Parasitologie-Mycologie

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur d'Hématologie

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

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

**DOYENS HONORAIRES :**

- 962 – 1969 : Docteur 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

**ADMINISTRATION :**

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

***PROFESSEURS :***

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique
11. Mai et Novembre 1982
12. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie
13. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
14. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
15. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
16. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie
- Novembre 1983
17. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\* Pneumo-phtisiologie
18. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie
19. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
20. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia Rhumatologie
21. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine Cardiologie
- Décembre 1984
22. Pr. BOUCETTA Mohamed\* Neurochirurgie
23. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie
24. Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
25. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
26. Pr. NAJI M'Barek \* Immuno-Hématologie
27. Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie
- Novembre et Décembre 1985
28. Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
29. Pr. BENS Aid Younes Pathologie Chirurgicale
30. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie
31. Pr. IHRAI Hssain \* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
32. Pr. IRAQI Ghali Pneumo-phtisiologie
33. Pr. KZADRI Mohamed Oto-Rhino-laryngologie
- Janvier, Février et Décembre 1987
34. Pr. AJANA Ali Radiologie
35. Pr. AMMAR Fanid Pathologie Chirurgicale
36. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE Gastro-Entérologie
37. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq Pneumo-phtisiologie
38. Pr. EL HAITEM Naïma Cardiologie
39. Pr. EL MANSOURI Abdellah\* Chimie-Toxicologie Expertise
40. Pr. EL YAACOUBI Moradh Traumatologie Orthopédie
41. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah Gastro-Entérologie
42. Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne
43. Pr. OHAYON Victor\* Médecine Interne
44. Pr. YAHYAOUI Mohamed Neurologie

Décembre 1988

- |                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 45. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 46. Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 47. Pr. FAIK Mohamed                | Urologie                 |
| 48. Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |
| 49. Pr. TOLOUNE Farida*             | Médecine Interne         |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| 50. Pr. ADNAOUI Mohamed                 | Médecine Interne         |
| 51. Pr. AOUNI Mohamed                   | Médecine Interne         |
| 52. Pr. BENAMEUR Mohamed*               | Radiologie               |
| 53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali      | Cardiologie              |
| 54. Pr. CHAD Bouziane                   | Pathologie Chirurgicale  |
| 55. Pr. CHKOFF Rachid                   | Pathologie Chirurgicale  |
| 56. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrique              |
| 57. Pr. HACHIM Mohammed*                | Médecine-Interne         |
| 58. Pr. HACHIMI Mohamed                 | Urologie                 |
| 59. Pr. KHARBACH Aïcha                  | Gynécologie -Obstétrique |
| 60. Pr. MANSOURI Fatima                 | Anatomie-Pathologique    |
| 61. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda      | Neurologie               |
| 62. Pr. SEDRATI Omar*                   | Dermatologie             |
| 63. Pr. TAZI Saoud Anas                 | Anesthésie Réanimation   |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- |  |  |
|--|--|
| 64. Pr. AL HAMANY Zaïtounia              | Anatomie-Pathologique                          |
| 65. Pr. ATMANI Mohamed*                  | Anesthésie Réanimation                         |
| 66. Pr. AZZOUZI Abderrahim               | Anesthésie Réanimation                         |
| 67. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM         | Néphrologie                                    |
| 68. Pr. BELKOUCHI Abdelkader             | Chirurgie Générale                             |
| 69. Pr. BENABDELLAH Chahrazad            | Hématologie                                    |
| 70. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif  | Chirurgie Générale                             |
| 71. Pr. BENSOUDA Yahia                   | Pharmacie galénique                            |
| 72. Pr. BERRAHO Amina                    | Ophtalmologie                                  |
| 73. Pr. BEZZAD Rachid                    | Gynécologie Obstétrique                        |
| 74. Pr. CHABRAOUI Layachi                | Biochimie et Chimie                            |
| 75. Pr. CHANA El Houssaine*              | Ophtalmologie                                  |
| 76. Pr. CHERRAH Yahia                    | Pharmacologie                                  |
| 77. Pr. CHOKAIRI Omar                    | Histologie Embryologie                         |
| 78. Pr. FAJRI Ahmed*                     | Psychiatrie                                    |
| 79. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*          | Chirurgie Générale                             |
| 80. Pr. KHATTAB Mohamed                  | Pédiatrie                                      |
| 81. Pr. NEJMI Maati                      | Anesthésie-Réanimation                         |
| 82. Pr. OUAALINE Mohammed*               | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 83. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie                                  |

84. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

85. Pr. AHALLAT Mohamed
86. Pr. BENOUDA Amina
87. Pr. BENSOUA Adil
88. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
89. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
90. Pr. CHRAIBI Chafiq
91. Pr. DAOUDI Rajae
92. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
93. Pr. EL HADDOURY Mohamed
94. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
95. Pr. FELLAT Rokaya
96. Pr. GHAFIR Driss\*
97. Pr. JIDDANE Mohamed
98. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
99. Pr. TAGHY Ahmed
100. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Mars 1994

101. Pr. AGNAOU Lahcen
102. Pr. AL BAROUDI Saad
103. Pr. BENCHERIFA Fatiha
104. Pr. BENJAAFAR Nouredine
105. Pr. BENJELLOUN Samir
106. Pr. BEN RAIS Nozha
107. Pr. CAOUI Malika
108. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
109. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
110. Pr. EL AOUAD Rajae
111. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
112. Pr. EL HASSANI My Rachid
113. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
114. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*
115. Pr. ERROUGANI Abdelkader
116. Pr. ESSAKALI Malika
117. Pr. ETTAYEBI Fouad
118. Pr. HADRI Larbi\*
119. Pr. HASSAM Badredine
120. Pr. IFRINE Lahssan
121. Pr. JELTHI Ahmed
122. Pr. MAHFOUD Mustapha
123. Pr. MOUDENE Ahmed\*
124. Pr. OULBACHA Said

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

125. Pr. RHRAB Brahim  
 126. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR  
 127. Pr. SLAOUI Anas

Gynécologie –Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

128. Pr. ABBAR Mohamed\*  
 129. Pr. ABDELHAK M'barek  
 130. Pr. BELAIDI Halima  
 131. Pr. BRAHMI Rida Slimane  
 132. Pr. BENTAHILA Abdelali  
 133. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 134. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 135. Pr. CHAMI Ilham  
 136. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 137. Pr. EL ABBADI Najja  
 138. Pr. HANINE Ahmed\*  
 139. Pr. JALIL Abdelouahed  
 140. Pr. LAKHDAR Amina  
 141. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

142. Pr. ABOUQUAL Redouane  
 143. Pr. AMRAOUI Mohamed  
 144. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
 145. Pr. BARGACH Samir  
 146. Pr. BEDDOUCHE Amocrane\*  
 147. Pr. BENZAOUZ Mustapha  
 148. Pr. CHAARI Jilali\*  
 149. Pr. DIMOU M'barek\*  
 150. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
 151. Pr. EL MESNAOUI Abbas  
 152. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
 153. Pr. FERHATI Driss  
 154. Pr. HASSOUNI Fadil  
 155. Pr. HDA Abdelhamid\*  
 156. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
 157. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
 158. Pr. MANSOURI Aziz  
 159. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
 160. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 161. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 162. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Cardiologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

163. Pr. AMIL Touriya\*

Radiologie

164. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
165. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
166. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
167. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
168. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
169. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
170. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
171. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
172. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
173. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
174. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
175. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
176. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

#### Novembre 1997

177. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
178. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
179. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
180. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
181. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
182. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
183. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
184. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
185. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
186. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
187. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
188. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
189. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
190. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
191. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
192. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
193. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
194. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
195. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
196. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

197. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
198. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
199. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
200. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
201. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
202. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
203. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
204. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie

205. Pr. LAZRAC Khalid ( M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

206. Pr. BENKIRANE Majid\*

Hématologie

207. Pr. KHATOURI ALI\*

Cardiologie

208. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

209. Pr. ABID Ahmed\*

Pneumophtisiologie

210. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

211. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

212. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

213. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

214. Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

215. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

216. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

217. Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

218. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

Neurochirurgie

219. Pr. EL OTMANYAzzedine

Chirurgie Générale

220. Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

221. Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

222. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

223. Pr. ISMAILI Hassane\*

Traumatologie Orthopédie

224. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

225. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*

Anesthésie-Réanimation

226. Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

227. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

228. Pr. AIDI Saadia

Neurologie

229. Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

230. Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

231. Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

232. Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophtalmologie

233. Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

234. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

235. Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

236. Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

237. Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

238. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*

Rhumatologie

239. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

240. Pr. HSSAIDA Rachid\*

Anesthésie-Réanimation

241. Pr. LACHKAR Azzouz

Urologie

242. Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

243. Pr. MAFTAH Mohamed\*

Neurochirurgie

- |                               |   |
|-------------------------------|---|
| 244. Pr. MAHASSINI Najat      | Anatomie Pathologique                     |
| 245. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae | Pédiatrie                                 |
| 246. Pr. NASSIH Mohamed*      | Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 247. Pr. ROUIMI Abdelhadi     | Neurologie                                |

Décembre 2001

- |                                      |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 248. Pr. ABABOU Adil                 | Anesthésie-Réanimation            |
| 249. Pr. AOUAD Aicha                 | Cardiologie                       |
| 250. Pr. BALKHI Hicham*              | Anesthésie-Réanimation            |
| 251. Pr. BELMEKKI Mohammed           | Ophtalmologie                     |
| 252. Pr. BENABDELJLIL Maria          | Neurologie                        |
| 253. Pr. BENAMAR Loubna              | Néphrologie                       |
| 254. Pr. BENAMOR Jouda               | Pneumo-phtisiologie               |
| 255. Pr. BENELBARHDADI Imane         | Gastro-Entérologie                |
| 256. Pr. BENNANI Rajae               | Cardiologie                       |
| 257. Pr. BENOUACHANE Thami           | Pédiatrie                         |
| 258. Pr. BENYOUSSEF Khalil           | Dermatologie                      |
| 259. Pr. BERRADA Rachid              | Gynécologie Obstétrique           |
| 260. Pr. BEZZA Ahmed*                | Rhumatologie                      |
| 261. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie                          |
| 262. Pr. BOUHOUCHE Rachida           | Cardiologie                       |
| 263. Pr. BOUMDIN El Hassane*         | Radiologie                        |
| 264. Pr. CHAT Latifa                 | Radiologie                        |
| 265. Pr. CHELLAOUI Mounia            | Radiologie                        |
| 266. Pr. DAALI Mustapha*             | Chirurgie Générale                |
| 267. Pr. DRISSE Sidi Mourad*         | Radiologie                        |
| 268. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira     | Gynécologie Obstétrique           |
| 269. Pr. EL HIJRI Ahmed              | Anesthésie-Réanimation            |
| 270. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid    | Neuro-Chirurgie                   |
| 271. Pr. EL MADHI Tarik              | Chirurgie-Pédiatrique             |
| 272. Pr. EL MOUSSAIF Hamid           | Ophtalmologie                     |
| 273. Pr. EL OUNANI Mohamed           | Chirurgie Générale                |
| 274. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil        | Radiologie                        |
| 275. Pr. ETTAIR Said                 | Pédiatrie                         |
| 276. Pr. GAZZAZ Miloudi*             | Neuro-Chirurgie                   |
| 277. Pr. GOURINDA Hassan             | Chirurgie-Pédiatrique             |
| 278. Pr. HRORA Abdelmalek            | Chirurgie Générale                |
| 279. Pr. KABBAJ Saad                 | Anesthésie-Réanimation            |
| 280. Pr. KABIRI EL Hassane*          | Chirurgie Thoracique              |
| 281. Pr. LAMRANI Moulay Omar         | Traumatologie Orthopédie          |
| 282. Pr. LEKEHAL Brahim              | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 283. Pr. MAHASSIN Fattouma*          | Médecine Interne                  |
| 284. Pr. MEDARHRI Jalil              | Chirurgie Générale                |
| 285. Pr. MIKDAME Mohammed*           | Hématologie Clinique              |
| 286. Pr. MOHSINE Raouf               | Chirurgie Générale                |

287. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
288. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
289. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
290. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
291. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
292. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
293. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

#### Décembre 2002

294. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
295. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
296. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
297. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
298. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
299. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
300. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
301. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
302. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
303. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
304. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
305. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
306. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
307. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
308. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
309. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
310. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
311. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
312. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
313. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
314. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
315. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
316. Pr. IKEN Ali	Urologie
317. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
320. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
321. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
322. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
323. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
324. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
325. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
326. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
327. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
328. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
329. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie

330. Pr. RHOU Hakima  
 331. Pr. SIAH Samir \*  
 332. Pr. THIMOU Amal  
 333. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 334. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### Janvier 2004

335. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 336. Pr. AMRANI Mariam  
 337. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 338. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 339. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 340. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 341. Pr. BOULAADAS Malik  
 342. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 343. Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 344. Pr. CHERRADI Nadia  
 345. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 346. Pr. EL HANCHI ZAKI  
 347. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 348. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 349. Pr. HACHI Hafid  
 350. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 351. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 352. Pr. KHABOUZE Samira  
 353. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 354. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 355. Pr. MOUGHIL Said  
 356. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 357. Pr. SAADI Nozha  
 358. Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
 359. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 360. Pr. TIJAMI Fouad  
 361. Pr. ZARZUR Jamila

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

#### Janvier 2005

362. Pr. ABBASSI Abdellah  
 363. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 364. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 365. Pr. ALLALI Fadoua  
 366. Pr. AMAR Yamama  
 367. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 368. Pr. AZIZ Noureddine\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie

369. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
370. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
371. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
372. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
374. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
375. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
376. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
377. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
378. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
379. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
380. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
381. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
382. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
383. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
384. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
385. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
386. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
387. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
388. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
389. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
390. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie

443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 473. Pr. GHARIB Noureddine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*  
 478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie

484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
 485. Pr. TACHFOUTI Samira  
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 487. Pr. MELLAL Zakaria  
 488. Pr. AMMAR Haddou \*  
 489. Pr. AOUI Sarra  
 490. Pr. TLIGUI Houssain  
 491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 492. Pr. ACHACHI Leila  
 493. Pr. MARC Karima  
 494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 496. Pr. EL OMARI Fatima  
 497. Pr. MAHI Mohamed \*  
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 499. Pr. KEBDANI Tayeb  
 500. Pr. SIFAT Hassan \*  
 501. Pr. HADADI Khalid \*  
 502. Pr. ABIDI Khalid  
 503. Pr. MADANI Naoufel  
 504. Pr. TANANE Mansour \*  
 505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie

#### Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. AZENDOUR Hicham \*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie  
 Cardiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Dermatologie  
 Gastro-entérologie  
 Gynécologie obstétrique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie clinique  
 Médecine interne

Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. EL OUENNASS Mostapha  
Pr. ZOUHAIR Said\*  
Pr. L'kassimi Hachemi\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. BASSOU Driss \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. KADI Said \*

Médecine interne  
Microbiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Neuro-chirurgie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Rhumatologie  
Traumatologie orthopédique  
Traumatologie orthopédique

#### Octobre 2010

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

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

## ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

### **PROFESSEURS**

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*

# DÉDICACES

*A mes chers parents :*

*Hafid Nezha*

*Zgani Abdelhadi*

*Je vous dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu vous préserver et faire de moi une fille à la hauteur de vos espérances.*

*A ma sœur aînée Mounia , mon beau frère Ayoub et*

*Mon petit neveu adoré Med-Walid*

*En témoignage des profonds sentiments d'amour et de respect que  
je ressens pour vous.*

*Puisse notre esprit de famille se fortifier au cours des années, et notre lien  
demeurer éternellement.*

*A mes chers frères jumeaux*

*Rime et Reda*

*En témoignage des profonds sentiments fraternels que je ressens pour vous.*

*Puisse notre esprit de famille se fortifier au cours des années, et notre fraternité demeurer éternellement.*

*A ma chère tante*

*Naima*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à votre égard. je vous dédie ce travail en gage de mes sentiments d'amour et de respect les plus profonds*

*A la famille Tamzaourte spécialement*

*Tante Noufissa*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à votre  
égard.*

*A tous mes amis et amies :*

*Spécialement mon binome Yassine*

*Puisse ce travail vous assurer l'expression de ma sincère amitié avec mes souhaits de succès et de bonheur.*

# REMERCIEMENTS

*A Notre maître et président de JURY*

*Le Colonel **Abdellatif BOULAHYA***

*Professeur de Chirurgie cardio-vasculaire*

*Vous nous avez honoré d'accepter avec grande sympathie de siéger à la présidence de notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, bonheur et prospérité.*

*A Notre maître et rapporteur de thèse*

*Le LT-Colonel **Zohra OUZZIF***

*Professeur agrégé de biochimie.*

*Vous nous avez accordé un grand honneur en nous confiant la réalisation de ce travail.*

*Qu'il nous soit permis de vous témoigner toute notre gratitude et notre profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, et vos précieux conseils, a pu être mené à bien.*

*Nous vous prions de trouver ici, le témoignage de notre reconnaissance éternelle, de notre profond respect et notre haute considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.*

*A Notre maître et juge de thèse*

*Le Commandant **Badre-Eddine LIMIMOUNI***

*Professeur de parasitologie et mycologie.*

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi ce respectable jury.*

*Par votre simplicité et votre modestie, vous nous avez montré la signification morale de notre profession.*

*Qu'il nous soit permis, cher Maître, de vous exprimer toute notre gratitude et notre profonde admiration.*

*A Notre maître et juge de thèse*

*Le LT-Colonel Abdelkader BELMEKKI*

*Professeur d'hématologie.*

*Nous vous remercions vivement de nous honorer de votre présence au sein du jury de notre thèse.*

*Veillez accepter, chère maître, notre sincère respect et notre profonde reconnaissance.*

LISTES DES  
ABRÉVIATIONS,  
FIGURES ET  
TABLEAUX

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>Ac</b>	: Anticorps
<b>ACC</b>	: American College of Cardiology
<b>Ag</b>	: Antigène
<b>AGNE</b>	: Acides Gras Non Estérifiés
<b>AHA</b>	: American Heart Association
<b>AI</b>	: Angor Instable
<b>ALAT</b>	: Alanine Amino Transférase
<b>ANF</b>	: Atrial Natriuretic Factor
<b>ASAT</b>	: Aspartate Amino Transférase
<b>ARCOL</b>	: Comité Français de Coordination des Recherches sur l'Athérosclérose et le Cholestérol
<b>ATP</b>	: Adénosine Triphosphate
<b>AVC</b>	: Accidents Vasculaires Cérébrales
<b>BNP</b>	: Brain Natriuretic Peptide
<b>CBS</b>	: Cystathionine Beta-Synthétase
<b>CK</b>	: Créatine kinase
<b>CML</b>	: Cellules Musculaires Lisses
<b>CNP</b>	: Type C Natriuretic Peptide
<b>CPK</b>	: Créatine Phospho-Kinase
<b>CRP us</b>	: Créatine Réactive Protéine Ultrasensible
<b>Da</b>	: Dalton
<b>EAL</b>	: Exploration d'une Anomalie Lipidique
<b>ECG</b>	: Electrocardiogramme
<b>ECLIA</b>	: Electrochemiluminescence Immunoassay
<b>EDTA</b>	: Acide Ethylène Diamine Tétracétique

<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
<b>FMC</b>	: Fédération Mondiale du Coeur
<b>FR</b>	: Facteur de Risque
<b>FRCV</b>	: Facteurs de Risque Cardiovasculaires
<b>FV</b>	: Fibrillation Ventriculaire
<b>GOT</b>	: Glutamate Oxaloacétate Transaminase
<b>G6PDH</b>	: Glucose 6-Phosphate Déshydrogénase
<b>GPT</b>	: Glutamate Pyruvate Transaminase
<b>Hb A1c</b>	: Hémoglobine glyquée A1c
<b>HBHD</b>	: Hydroxy Butyrate Déshydrogénase
<b>Hcy</b>	: Homocystéine
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein
<b>H-FABP</b>	: Heart Fatty Acid Binding Protein
<b>HMIMV</b>	: Hopital Militaire d'Instruction Mohammed V
<b>HPLC</b>	: High Performance Liquid Chromatography
<b>HTA</b>	: Hypertension Artérielle
<b>ICP</b>	: Intervention Coronarienne Percutanée
<b>IDL</b>	: Intermediate Density Lipoprotein
<b>IDM</b>	: Infarctus Du Myocarde
<b>IFCC</b>	: International Federation of Clinical Chemistry
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>IGF-1</b>	: Insulin like Growth Factor-1
<b>IL</b>	: Interleukin
<b>IMA</b>	: Albumine Modifiée par l'Ischémie
<b>IMC</b>	: Indice de Masse Corporelle
<b>IR</b>	: Insuffisance rénale
<b>Kat</b>	: Katal
<b>KDa</b>	: Kilo Daltons

<b>LDH</b>	: Lactates Déshydrogénases
<b>LDL</b>	: Low Density Lipoprotein
<b>MCV</b>	: Maladies Cardiovasculaires
<b>MONICA</b>	: Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease
<b>MSC</b>	: Mort Subite Cardiaque
<b>NAD</b>	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide
<b>NFSA</b>	: Nouvelle Société Française d'Athérosclérose
<b>NO</b>	: Oxyde d'Azote
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PAC</b>	: Pontage Aorto-Coronarien
<b>PAL</b>	: Phosphatases Alcalines
<b>PAPP-A</b>	: Pregnancy Associated Plasma Protein-A
<b>PTDVG</b>	: Pression Télé diastolique Ventriculaire Gauche
<b>RIVA</b>	: Rythme Idioventriculaire Accéléré
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteristic Curve
<b>SAC</b>	: S-Adénosyl Cystéine
<b>SAH</b>	: S-Adénosyl Homocystéine
<b>SCA</b>	: Syndrome Coronarien Aigu
<b>SEC</b>	: Société Européenne de Cardiologie
<b>TG</b>	: Triglycérides
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tumor Necrosis Factor $\alpha$
<b>TnI c</b>	: Troponines I cardiaques
<b>TnT c</b>	: Troponines T cardiaques
<b>TV</b>	: Tachycardie Ventriculaire
<b>UI</b>	: Unité Internationale
<b>UKPDS</b>	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
<b>VLDL</b>	: Very Low Density Lipoprotein

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b>	Classification clinique des différents types d'infarctus du myocarde	11
<b>Tableau II</b>	Résultat comparatif de l'âge moyen de la survenue des SCA dans les différentes études mondiales	18
<b>Tableau III</b>	Euro Heart Survey ACS	20
<b>Tableau IV</b>	Classification histologique de Stary	31
<b>Tableau V</b>	Caractéristiques d'un marqueur cardiaque idéal	40
<b>Tableau VI</b>	Les modalités de conservation des différents marqueurs	60
<b>Tableau VII</b>	Principaux automates dosant la TnTc	71
<b>Tableau VIII</b>	Principaux automates dosant la TnIc	72
<b>Tableau IX</b>	Méthodes de dosage du BNP	76
<b>Tableau X</b>	Méthodes de dosage du NT-proBNP	76
<b>Tableau XI</b>	Synthèse des conditions pré-analytiques et des techniques de dosage des différents marqueurs cardiaques	82
<b>Tableau XII</b>	Synthèse des valeurs usuelles et interférences des marqueurs cardiaques obsolètes	84
<b>Tableau XIII</b>	Synthèse des valeurs usuelles et interférences des marqueurs cardiaques actuellement disponibles	85
<b>Tableau XIV</b>	Synthèse des valeurs usuelles et interférences des marqueurs cardiaques évaluant les FCV	86
<b>Tableau XV</b>	Caractéristiques des principaux marqueurs cardiaques	89

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b>	Classification des syndromes coronariens aigus (SCA)	5
<b>Figure 2</b>	Modifications de l'ECG au cours d'un IDM	6
<b>Figure 3</b>	Définition universelle de l'infarctus du myocarde	10
<b>Figure 4</b>	Mortalité des maladies coronariennes dans le monde	16
<b>Figure 5</b>	Taux de mortalité par maladie ischémique selon le sexe par 1000000 d'habitants dans les différents pays développés	19
<b>Figure 6</b>	Les principaux facteurs de risque (FR) prédisposant aux SCA	27
<b>Figure 7</b>	Plaque d'athérome d'après Emmerich	29
<b>Figure 8</b>	Genèse de la plaque d'athérosclérose	30
<b>Figure 9</b>	Formation de la plaque d'athérome au niveau de l'artère coronaire	30
<b>Figure 10</b>	L'occlusion de la lumière d'une artère coronaire par un thrombus	34
<b>Figure 11</b>	Evolution du thrombus et implications cliniques d'après Bauters	35
<b>Figure 12</b>	Les réactions des transaminases	42
<b>Figure 13</b>	Les augmentations de la créatine kinase MB en dehors des pathologies cardiaques	45

## LISTE DES FIGURES 'SUITE'

<b>Figure 14</b>	Les marqueurs cardiaques utilisés dans l'évaluation du risque coronaire	46
<b>Figure 15</b>	Schéma de la structure d'une molécule de myoglobine	48
<b>Figure 16</b>	Complexe des troponines	50
<b>Figure 17</b>	Structure des peptides natriurétiques	52
<b>Figure 18</b>	Principe de dosage de l'activité CK-MB par immunoinhibition	63
<b>Figure 19</b>	Principe du dosage par compétition	65
<b>Figure 20</b>	La courbe d'étalonnage	65
<b>Figure 21</b>	Schéma réactionnel du dosage de la myoglobine par immunoenzymofluorimétrie	68
<b>Figure 22</b>	Principe de dosage de la CK-MB par enzymoimmunométrie	69
<b>Figure 23</b>	Principe général du dosage des troponines	70
<b>Figure 24</b>	Principe du dosage immunoradiométrie du BNP	74
<b>Figure 25</b>	Principe du dosage immunométrique du BNP Triage	75
<b>Figure 26</b>	Cinétique d'apparition des principaux marqueurs cardiaques	89
<b>Figure 27</b>	Cinétique des isoenzymes et des isoformes de la CK après un IDM	94

# TABLE DES MATIERES

<b>I-INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>II-SCA : DEFINITIONS, EPIDEMIOLOGIE, RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES ET COMPLICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>A-Définitions</b> .....	<b>5</b>
<b>1-Infarctus du myocarde(IDM)</b> .....	<b>6</b>
1-1 Définition anatomique.....	6
1-2 Définition diagnostique selon l'OMS .....	7
1-3 Définition consensuelle de la Société Européenne de Cardiologie (SEC) et l'American College of Cardiology(ACC) .....	8
1-4 Définition universelle de l'IM .....	9
<b>2-Angor Instable (AI)</b> .....	<b>12</b>
<b>B-Epidémiologie</b> .....	<b>13</b>
<b>1-Epidémiologie descriptive</b> .....	<b>13</b>
<b>2-Epidémiologie analytique</b> .....	<b>17</b>
2-1 Notion de facteur de risque (FR).....	17
2-2 Principaux FR prédisposant reconnus .....	18
2-2-1 Age .....	18
2-2-2 Sexe .....	19
2-2-3 Héritéité.....	20
2-2-4 Hypertension artérielle (HTA) .....	21
2-2-5 Dyslipidémies.....	21
2-2-6 Diabète de type 2.....	22
2-2-7 Tabagisme .....	23
2-2-8 Facteurs nutritionnels .....	25
2-2-9 Sédentarité et stress .....	26
2-2-10 Obésité .....	26
2-2-11 Hyperhomocystéinémie.....	27
<b>C-Rappels physiopathologiques</b> .....	<b>28</b>
<b>1-L'athérosclérose</b> .....	<b>28</b>
1-1 Définition .....	28

1-2 Genèse de la plaque.....	28
1-3 Développement de la lésion athéroscléreuse.....	31
1-4 Evolution possible d'une plaque .....	31
<b>2-La rupture de la plaque .....</b>	<b>32</b>
<b>3-La thrombose.....</b>	<b>34</b>
<b>4-L'ischémie myocardique.....</b>	<b>35</b>
<b>D-Complications et évolution des SCA .....</b>	<b>36</b>
<b>III-Marqueurs biochimiques des SCA.....</b>	<b>38</b>
<b>A-Biomarqueur : Définition, Critères de choix .....</b>	<b>39</b>
<b>1-Définition .....</b>	<b>39</b>
<b>2-Les critères de choix d'un marqueur cardiaque idéal.....</b>	<b>40</b>
<b>B-Quels sont ces marqueurs ? .....</b>	<b>41</b>
<b>1-Les marqueurs jugés obsolètes .....</b>	<b>41</b>
1-1 Les transaminases .....	41
1-2 Les lactates déshydrogénases (LDH) .....	43
1-3 La créatine kinase (CK totale) et CK-MB activité .....	44
<b>2-Marqueurs biochimiques selon l'évolution des SCA.....</b>	<b>46</b>
2-1 Paramètres biochimiques actuellement disponibles .....	47
2-1-1 Créatine réactive protéine CRP ultrasensible .....	47
2-1-2 Myoglobine .....	48
2-1-3 CK-MB massique.....	49
2-1-4 Le complexe des Troponines.....	49
2-1-5 Le peptide natriurétique de type B(BNP).....	51
2-2 Les marqueurs en cours de validation .....	52
2-2-1 Albumine modifiée par l'ischémie (IMA).....	52
2-2-2 Pregnancy associated plasma protein-A.....	53
2-2-3 Heart fatty acid binding protein (h-FABP).....	54
<b>3-Les marqueurs biochimiques évaluant les FRC.....</b>	<b>55</b>
3-1 Homocystéine .....	55
3-2 Bilan lipidique.....	55
3-3 La glycémie et l'hémoglobine glyquée A1c.....	56

<b>C-Analyse des marqueurs biochimiques du SCA .....</b>	<b>57</b>
<b><i>1-La phase pré-analytique .....</i></b>	<b>57</b>
<b><i>2-La phase analytique .....</i></b>	<b>61</b>
2-1 Les marqueurs obsolètes .....	61
2-2 Les marqueurs actuellement disponibles.....	63
2-2-1 CRPus .....	63
2-2-2 Myoglobine .....	64
2-2-3 CK-MB massique.....	68
2-2-4 Troponines cardiaques .....	69
2-2-4-1 Méthodes de dosage des TnTc .....	70
2-2-4-2 Méthodes de dosage des TnIc .....	71
2-2-4-3 Dosage des Troponines ultrasensibles.....	73
2-2-5 BNP et NT pro-BNP .....	73
2-3 Les marqueurs évaluant les FRC.....	76
2-3-1 Homocystéine (Hcy) .....	76
2-3-2 Exploration d'une anomalie lipidique (EAL).....	77
2-3-3 Dosage de la glycémie et de l'Hb A1c .....	79
2-3-3-1 Dosage de la glycémie.....	79
2-3-3-2 Dosage de l'hémoglobine A1c .....	80
<b><i>3- La phase post-analytique .....</i></b>	<b>84</b>
<b>D.Proposition d'une fiche de suivi médicale et d'un guide de prélèvement des marqueurs biochimique cardiaques .....</b>	<b>88</b>
<b><i>1-Fiche de suivi médical .....</i></b>	<b>88</b>
<b><i>2-Guide de prélèvement.....</i></b>	<b>88</b>
<b>E-Apport des différents marqueurs cardiaques .....</b>	<b>89</b>
<b><i>1-Cinétique d'apparition des différents marqueurs cardiaques.....</i></b>	<b>89</b>
<b><i>2-Apport des marqueurs cardiaques non spécifiques .....</i></b>	<b>90</b>
2-1 ASAT .....	90
2-2 LDH .....	90
2-3 CK totale et CK-MB activité.....	91
<b><i>3-Apport des marqueurs cardiaques actuellement utilisés .....</i></b>	<b>91</b>

3-1 CRPus .....	91
3-2 Myoglobine .....	92
3-3 CK-MB massique.....	93
3-4 Troponines cardiaques .....	94
3-5 BNP/NT-pro BNP .....	96

***IV-CONCLUSION .....*** 98

***RESUMES***

***ANNEXE***

***REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES***

# I-INTRODUCTION

Les syndromes coronariens aigus (SCA), tournant évolutif de l'athérosclérose coronarienne, représentent un continuum de situations cliniques secondaires à une ischémie myocardique aigue s'étendant de l'angor instable à l'infarctus transmural du myocarde [1]. Une évolution remarquable et un effort de classification ont permis de distinguer les SCA avec élévation (ou sus-décalage) du segment ST (SCA ST+) de ceux sans élévation du segment ST (SCA non ST+) [2].

Cette pathologie représente, à l'heure actuelle, un problème majeur de santé publique eu égard à sa fréquence, sa gravité potentielle et son surcoût. Elle est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde [3], touchant particulièrement l'*homme* de plus de **65 ans** [2]. En France, près de **120 000 cas** d'infarctus du myocarde sont recensés annuellement et plus de **40 000 décès** (9,4%) sont enregistrés [2]. Aux Etats Unis, environ **2 millions** de personnes sont hospitalisées chaque année pour douleurs thoraciques suggestives d'un SCA [4]. Dans notre pays, selon le dernier rapport de santé en chiffres datant de **2007** [5], les maladies cardiovasculaires (MCV) occupent le **premier rang** avec un taux de mortalité avoisinant les **20.9%**, suivies des tumeurs.

Dans la stratégie diagnostique et thérapeutique des SCA, les marqueurs biochimiques cardiaques occupent une place essentielle [6]. Les avancées technologiques et les progrès analytiques, réalisés depuis les dosages enzymatiques peu spécifiques à ce jour, ont permis de mettre à la disposition des professionnels de la santé un panel de marqueurs plus performants dans l'aide au diagnostic précoce, le suivi et l'évaluation du pronostic engagé.

Dans le cadre du présent travail, nous nous proposons, après un rappel physiopathologique sur les SCA,

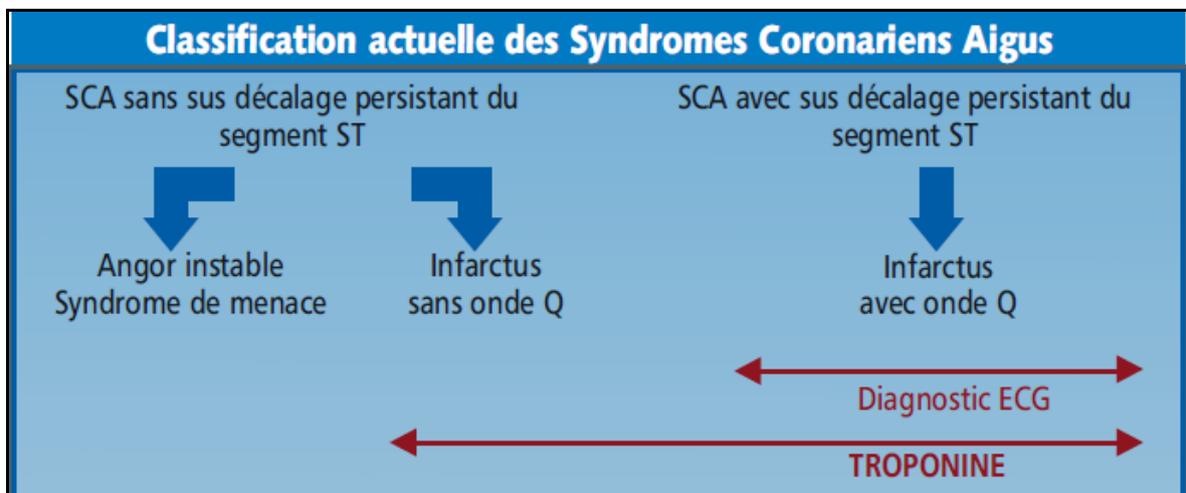
- d'aborder les différents marqueurs biochimiques développés à ce jour dans ce domaine et souligner leur intérêt dans la prise en charge de cette pathologie,
- d'élaborer un guide de bon usage de ces marqueurs, regroupant les différents aspects du processus analytique spécifiques à chacun, lequel document sera mis à la disposition des services cliniques de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V(HMIMV).

II-SCA : DÉFINITIONS,  
EPIDÉMIOLOGIE,  
RAPPELS  
PHYSIOPATHOLOGIQUES  
ET COMPLICATIONS

## **A-Définitions**

Le syndrome coronarien aigu (SCA), est une entité clinique et biologique récente qui regroupe les ischémies myocardiques dans leur ensemble : angor instable, infarctus du myocarde sans onde Q et infarctus transmural. Il est en général causé par la maladie coronaire athéroscléreuse et associé à un risque accru de décès d'origine cardiaque. À l'électrocardiogramme (ECG), on distingue les SCA avec élévation (ou sus- décalage) du segment ST (SCA ST +) de ceux sans élévation du segment ST (SCA non ST +) [7].

La notion de SCA, a remplacé l'ancienne terminologie «infarctus du myocarde et syndrome de menace ». Le SCA avec sus décalage permanent du segment ST (SCA ST+) remplace le classique infarctus du myocarde transmural et le SCA sans sus décalage permanent du segment ST (SCA ST-) se substitue aux cadres nosologiques anciens, syndrome de menace et angor instable [8] (figure1).



**Figure 1 : Classification des syndromes coronariens aigus [7].**

## 1- Infarctus du myocarde (IDM)

### 1.1- Définition anatomique

L'infarctus myocardique est une lésion anatomique correspondant à une nécrose massive et systématisée, d'origine ischémique, du muscle cardiaque dont l'étendue dépasse 2,5 cm<sup>2</sup> [9]. On distingue :

- Infarctus transmural ou infarctus à onde Q

L'infarctus transmural atteint toute l'épaisseur du myocarde, de l'épicarde à l'endocarde, est caractérisé par la présence d'ondes Q pathologiques à l'électrocardiogramme (ECG).

- Infarctus non transmural ou infarctus sans onde Q

L'infarctus non transmural ne traverse pas la paroi ventriculaire et ne provoque que des anomalies du segment ST et de l'onde T [10].

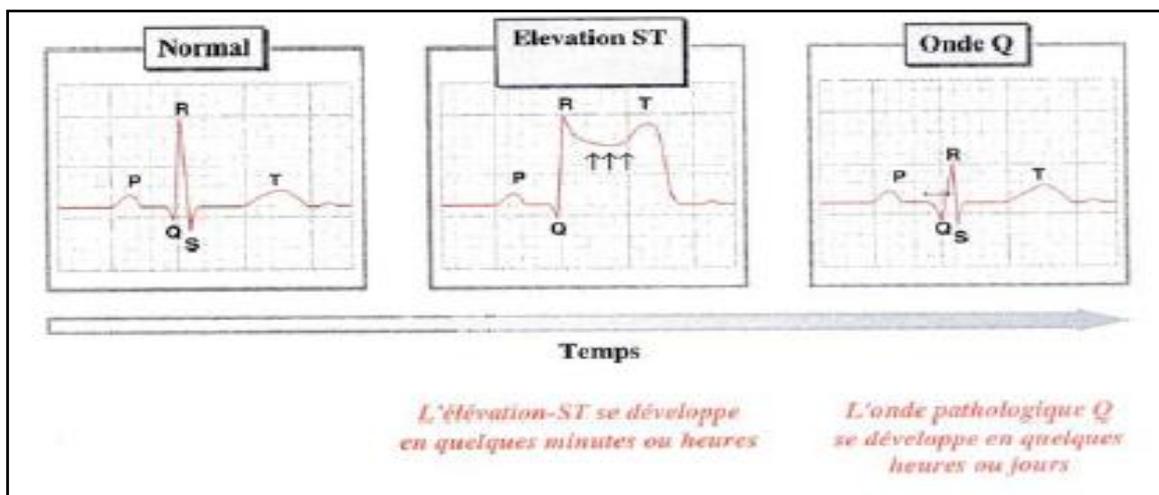


Figure 2 : Modifications de l'ECG au cours d'un IDM [10]

- Infarctus rudimentaire

Il correspond à des lésions de nécrose intra murale ou sous endocardique de faible étendue.

- Infarctus sous endocardique

Il correspond à des lésions ou nécroses limitées dans leur extension en épaisseur mais importantes par leur extension sous endocardique.

### **1.2- Définition diagnostique selon l'organisation mondiale de la santé (OMS)**

Pendant de nombreuses années, le diagnostic d'IDM était fondé sur les critères établis par l'OMS en 1979 [11]. Deux des trois critères suivants étaient nécessaires pour le diagnostic d'un IDM aigu avec sus décalage du segment ST:

- Gêne thoracique caractéristique de l'ischémie ;
- Schéma électrocardiographique (ECG) typique incluant le développement d'ondes Q ;
- Elévation typique des marqueurs sériques de lésion myocardique, généralement l'isoenzyme créatine kinase (CK)-MB.

Ainsi, conformément à cette définition, les patients éprouvant une douleur thoracique typique et dont le taux de CK-MB est élevé, mais ne présentant pas de signe de sus décalage du segment ST ou d'ondes Q, souffriraient d'un IDM sans sus décalage du segment ST, alors que les patients ayant un type de douleur thoracique instable, ne présentant pas de sus décalage du segment ST ou d'ondes Q et ayant un taux normal de CK-MB souffriraient d'angor instable (AI).

### **1.3- Définition consensuelle de la Société Européenne de Cardiologie (SEC) et de l'American College of Cardiology (ACC)**

Le développement de biomarqueurs sérologiques plus sensibles et spécifiques permet la détection d'infarctus de très petite taille (micro infarctus) qui n'était pas considéré antérieurement comme un IDM [12]. De ce fait, selon les critères de l'OMS, on considèrerait qu'un patient ayant des symptômes ischémiques, ne présentant pas de sus décalage du segment ST ou d'ondes Q, et ayant un taux normal de CK-MB, mais un taux élevé de troponine sérique, souffre d'AI.

Pour répondre à ces limites, la SEC et l'ACC ont établi une définition révisée de l'IDM en 2000 [13] :

On établit le diagnostic d'IDM aigu, en évolution ou récent en présence d'une augmentation typique et d'une baisse graduelle (troponines) ou d'une augmentation et d'une baisse plus rapides (CK-MB) de ces marqueurs biochimiques de la nécrose du myocarde avec au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- Symptômes ischémiques ;
- Développement d'ondes Q pathologiques à l'ECG ;
- Modifications ECG indiquant une ischémie (sus décalage ou sous décalage du segment ST) ;
- Intervention au niveau de l'artère coronaire (par ex. angioplastie coronarienne).

Le diagnostic pourrait également être posé sur la base de signes pathologiques d'un IDM aigu. L'un des critères suivants répond au diagnostic d'un IDM établi:

- Développement de nouvelles ondes Q pathologiques dans une série d'ECG. Le patient peut ou non se souvenir des symptômes antérieurs. Les marqueurs biochimiques de la nécrose du myocarde peuvent s'être normalisés, selon le temps écoulé depuis l'apparition de l'infarctus.
- Signes pathologiques d'un IDM cicatrisé ou en voie de cicatrisation.

#### **1.4- Définition universelle de l'IDM**

Etant donné les progrès considérables réalisés dans le diagnostic de l'IDM, depuis que le document consensuel antérieur a été publié en 2000, un groupe de travail international a été formé afin de mettre à jour ce document.

Ce groupe de travail était composé d'experts dans les domaines des biomarqueurs, de l'ECG, de l'imagerie, des interventions chirurgicales, des investigations cliniques, des perspectives globales et des implications [14].

Le nouveau rapport consensuel de la SEC, l'ACC, l'American Heart Association (AHA) et la Fédération Mondiale du Cœur (FMC) a été publié en 2007[15] (figure3).

### **Critères applicables à l'IM aigu**

Le terme d'infarctus du myocarde devrait être utilisé lorsqu'il existe des preuves de la nécrose du myocarde dans un contexte clinique d'ischémie myocardique. Dans ces conditions, l'un quelconque des critères suivants répond au diagnostic d'IM :

- Détection d'une élévation et/ou d'une baisse des biomarqueurs cardiaques (la troponine de préférence) avec au moins une valeur au-dessus du 99<sup>e</sup> percentile de la LSR, associée à des signes d'ischémie myocardique avec au moins l'un des symptômes suivants :
  - Symptômes d'ischémie;
  - Modifications ECG indiquant une nouvelle ischémie (nouvelles modifications du segment ST, de l'onde T dans le contexte d'un nouveau BCG);
  - Développement d'ondes Q pathologiques visibles à l'ECG;
  - Preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale de la paroi myocardique à l'examen d'imagerie.
- Mort cardiaque subite imprévue, due à un arrêt cardiaque, fréquemment accompagné de symptômes suggérant une ischémie myocardique; accompagnée d'un sus-décalage du segment ST présumément nouveau, ou d'un nouveau BCG, et/ou d'une preuve de thrombus nouveau. Le thrombus peut être visible à l'angiographie coronarienne et/ou à l'autopsie, mais la mort survient avant que des échantillons sanguins puissent être obtenus ou avant l'apparition des biomarqueurs dans le sang.
- Chez les patients qui ont subi une ICP et ont des valeurs initiales normales de troponine, l'élévation des biomarqueurs cardiaques au-dessus du 99<sup>e</sup> percentile de la LSR indique une nécrose du myocarde péri-opératoire. Par convention, une élévation des biomarqueurs supérieures à 3 fois le 99<sup>e</sup> percentile de la LSN permet de définir l'IM lié à une ICP. On reconnaît un sous-type lié à une thrombose intrastent documentée.
- Chez les patients ayant subi un PAC qui ont des valeurs initiales normales de troponine, l'élévation des biomarqueurs cardiaques au-dessus du 99<sup>e</sup> percentile de la LSR indique une nécrose du myocarde périopératoire. Par convention, une augmentation des biomarqueurs supérieure à 5 fois le 99<sup>e</sup> percentile de la LSN ainsi que de nouvelles ondes Q pathologiques ou un nouveau BCG, ou l'occlusion nouvelle d'une artère coronaire native ou d'un greffon vasculaire documentée angiographiquement ou la preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable visible à l'examen d'imagerie permettent de définir un IM lié à un PAC.
- Signes pathologiques d'un IM aigu.

### **Critères applicables à un ancien IM**

L'un quelconque des critères suivants répond au diagnostic d'ancien IM :

- Développement de nouvelles ondes Q pathologiques avec ou sans symptômes
- Preuve à l'examen d'imagerie d'une région de perte de myocarde viable qui est amincie et ne prend pas le contraste, en l'absence d'une cause non ischémique
- Signes pathologiques d'un IM cicatrisé ou en voie de cicatrization

**Figure 3 : Définition universelle de l'infarctus du myocarde (IM) [15]**

Le rapport affine et élargit la définition de l'IM, reconnaissant cinq catégories séparées sur la base de la pathophysiologie et d'antécédents ou non d'intervention coronarienne percutanée (ICP) ou de pontage aorto-coronarien (PAC) (Tableau I).

**Tableau I : Classification clinique des différents types d'infarctus du myocarde (IM) [15].**

<b>Type 1</b>	<b>IM spontané lié à l'ischémie due à un événement coronarien primaire tel que l'érosion d'une plaque et/ou la rupture, la fissure ou la dissection d'une plaque.</b>
<b>Type 2</b>	<b>IM secondaire à l'ischémie due à une demande accrue ou un à un rapport réduit d'oxygène, par exemple spasme des artères coronaires, embolie coronaire, anémie, arythmies, hypertension ou hypotension.</b>
<b>Type 3</b>	<b>Mort cardiaque subite imprévue, incluant l'arrêt cardiaque, souvent avec des symptômes suggérant une ischémie myocardique, accompagnés d'un sus décalage du segment ST présumément nouveau, ou d'une preuve d'un nouveau thrombus dans une artère coronaire décelé à l'angiographie et/ou à l'autopsie, mais la mort survient avant que l'on est pu obtenir des échantillons de sang, ou avant l'apparition des biomarqueurs cardiaques dans le sang.</b>
<b>Type 4a</b>	<b>IM associé à une ICP.</b>
<b>Type 4b</b>	<b>IM associé à une thrombose documentée par angiographie ou à l'autopsie.</b>
<b>Type 5</b>	<b>IM associé à un PAC.</b>

## 2-Angor instable (AI)

Alors que l'infarctus du myocarde et l'angor stable sont des entités cliniques connues depuis longtemps, il a fallu attendre **1923** pour qu'apparaisse dans la littérature un syndrome clinique de gravité intermédiaire décrit par Wearn, correspondant à l'angor instable : « attaque d'angine de poitrine » [16].

Ce syndrome clinique est très vaste, hétérogène et souvent mal défini. En outre, diverses appellations successives ont été utilisées pour définir ce syndrome : **syndrome pré infarctus, angor crescendo, angor instable**. A ce jour, l'appellation la plus utilisée pour définir ce syndrome est « **angor instable**

**(AI)** ». Elle fut utilisée pour la première fois par Fowler et Conti en 1971[16].

En 1989 Braunwald, a réalisé une classification clinique de l'angor instable [17], tenant compte :

- De la sévérité : classes I, II, III.
- Du terrain (circonstances cliniques) : Classes A, B et C.
- De l'intensité du traitement nécessaire : Classes 1,2et3.

Au niveau physiopathologique, cette classification est corrélée à l'importance des thrombus et à la complexité des lésions intracoronaires ainsi qu'à un risque accru de progression clinique vers IM.

## **B- Épidémiologie**

L'épidémiologie des SCA est influencée dans ses aspects géographiques et évolutifs dans le temps selon le niveau de développement et de prise en compte des politiques de prévention des différents pays. Les sources de la connaissance sont au nombre de trois : les statistiques nationales de décès, dont on connaît les imperfections car elles sous-estiment les taux de mortalité par méconnaissance des causes réelles des morts subites extrahospitalières et du nombre important des morts de cause inconnue, les études de cohorte qui font le lien entre un facteur de risque et la maladie en cause, et enfin les grands essais cliniques qui achèvent de démontrer le rôle de chaque déterminant en observant la diminution de l'incidence de la maladie avec l'éradication du facteur causal [18, 19].

### **1- Epidémiologie descriptive**

Les SCA représentent une affection qui existe depuis l'Antiquité et probablement depuis les débuts de l'humanité, mais qui est restée méconnue jusqu'au début du XX<sup>ème</sup> siècle. Elle explose telle une véritable « épidémie » dans les pays industrialisés à partir de 1945. Dès 1970, apparaissent des différences évolutives entre ces pays [20].

La première étude internationale dirigée par Keys appelée « étude des sept pays » [21], réunit déjà les conditions d'une comparabilité satisfaisante des résultats et permet de relier de manière indiscutable les facteurs de risque et la survenue d'une maladie coronarienne [22].

La nécessité d'information précise des connaissances épidémiologiques jusqu'au là quasi inexistante, s'est imposée lors de la conférence de Bethesda

[23]. L'organisation mondiale de la santé (OMS) estimant indispensable cette analyse épidémiologique à l'échelle mondiale, recommandait, dans les années 1980, la mise en place d'un programme de recherche et de d'observation appelé Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease (MONICA) [24].

La mortalité coronaire est très variable d'un pays à l'autre (figure 4). Au Japon, malgré un niveau de vie économique élevé, l'espérance de vie est l'une des plus élevée au monde. La mortalité des maladies coronariennes y est chez l'homme de **43/100000** et chez la femme de **22/100000**, soit 4 fois moins élevée qu'en Amérique du nord [25].

En Chine, l'incidence des maladies coronariennes a augmenté depuis 10 ans [26]. La Chine présente le même taux de mortalité cardiovasculaire que les Etats-Unis mais deux fois plus de mortalité d'origine coronarienne. Le taux de mortalité ajusté sur l'âge est, entre 35 et 74 ans, de **100/100000** pour les hommes et **69/100000** pour les femmes. Il existe un gradient de mortalité Nord-Sud, plus élevé au Nord (Pékin) qu'au Sud (Shanghai) et plus élevé en milieu urbain que rural [25].

En Inde, les maladies cardiovasculaires représentent **25%** de la mortalité globale. La fréquence des maladies coronariennes augmente de façon parallèle à l'augmentation de l'espérance de vie qui est passée de 41 ans en 1951 à 64 ans en 1991 et qui devrait être de 70 ans en 2030 [27].

En Amérique, au sein de la population hispanique, qui est surtout présente au Mexique, à Cuba, à Porto Rico et 12,5% de l'ensemble de la population des Etats-Unis, l'incidence de l'infarctus du myocarde est plus grande chez les Mexicains vivant aux Etats-Unis que chez les blancs non hispaniques avec cependant une diminution également observée depuis 20 ans [28]. Au sein de la population noire (Afro-américains), il survient aux Etats-Unis, **1000000** d'infarctus du myocarde par an, les cardiopathies ischémiques y représentent plus de **25%** de la mortalité globale [19]. La population noire représente 12,9% de la population totale et la mortalité des hommes noirs y est comparable à celle des hommes blancs (**224/100000 versus 236/100000**). Elle est en revanche significativement plus élevée chez les femmes noires que chez les femmes d'origine européenne (**160/100000 versus 140/100000**) [29].

À l'échelle européenne, les estimations annuelles sont de **quatre millions** de décès annuels [30]. En fonction des tendances actuelles, les prévisions pour l'an **2020** seraient **de 19 millions de décès** annuels dans le monde. [31]. Les données épidémiologiques reposent essentiellement sur les données de registres nationaux, des travaux de la Société Européenne de Cardiologie (SEC) dans le cadre d'EuroHeart Survey et sur l'étude des grandes cohortes Européennes [32].

En France, plus de **100000** personnes sont victimes chaque année d'un infarctus du myocarde et les statistiques nationales lui attribuent environ **500000** décès par an [33]. La fréquence de ces décès d'origine coronaire est estimée à **200-206/100000** habitants [34]. En Suisse, **30000** personnes sont victimes chaque année d'un SCA [35]. En Espagne, les cardiopathies ischémiques, représentent une cause très importante de décès avec plus de **22072** hommes et

16615 femmes, recensés l'an 2000, soit un taux de **114/100000** hommes et **82/100000** femmes [36].

En Afrique, les données statistiques sont rares et de recueil difficile laissant un doute sur leur qualité et leur fiabilité. Quelques études, limitées et de faible ampleur, montrent une mortalité de **41/100000**, qui ne représente que **3%** de la mortalité globale [37]. En Tunisie, les maladies cardiovasculaires(MCV), constituent la première cause de mortalité, soit 30% de l'ensemble des décès [38]. A l'échelle nationale, les MCV, occupent également le premier rang, avec un taux de mortalité avoisinant les **20,9%** [5].

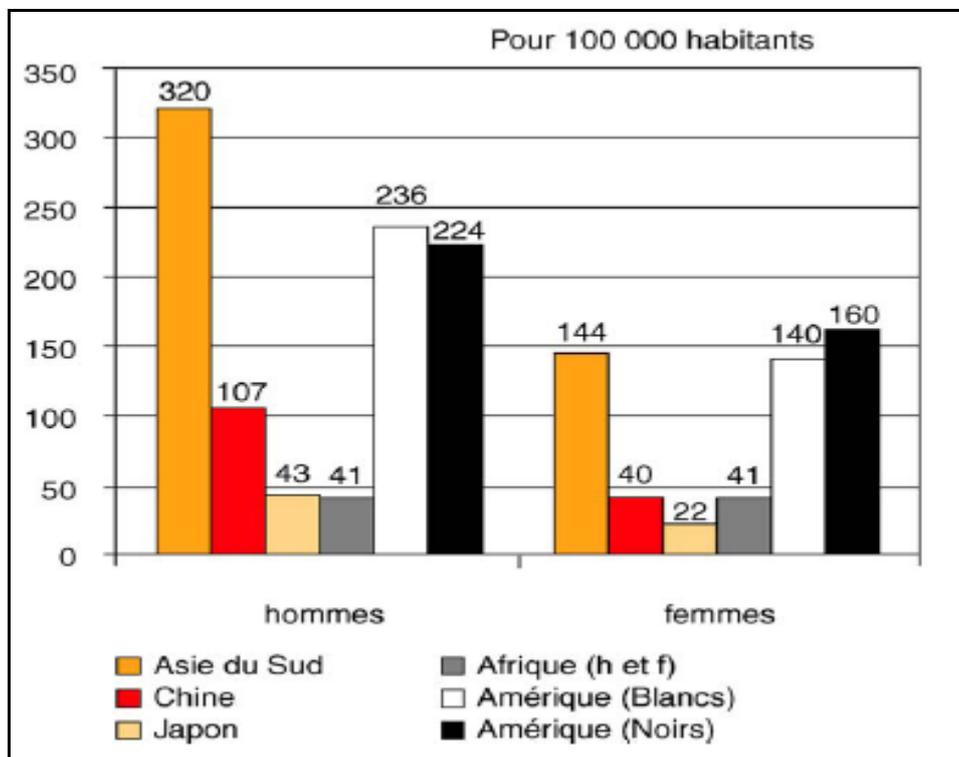


Figure 4 : Mortalité des maladies coronariennes dans le monde [19].

## **2- Epidémiologie analytique**

D'une façon générale, le risque de développer une MCV donnée peut varier en fonction de la présence ou de l'absence de caractéristiques individuelles (âge, sexe, profil biologique et génétique ....) et socio-économiques ou environnementales.

### ***2.1- Notion de facteur de risque***

Les facteurs de risque (FR) sont variés et leur contrôle est devenu la pierre angulaire de la prise en charge de ces maladies grâce à l'institution d'actions de prévention tant primaire (dans la population générale) que secondaire (chez les patients à risque au décours d'une manifestation clinique) [39].

Le terme de facteur de risque (FR), apparaît pour la première fois dans la littérature en 1963 [40]. L'une des premières et plus connues des études prospectives à avoir identifié les principaux facteurs de risque de l'athérosclérose est l'étude de Framingham, imaginée dès 1948. Elle établit le lien de causalité entre le facteur de risque et la maladie [19].

Un facteur de risque (FR), peut se définir comme un état physiologique (l'âge par exemple), pathologique ou encore une habitude de vie (tabagisme) associé à une incidence accrue de la maladie [41]. Les facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV) peuvent se définir comme les caractéristiques constitutionnelles ou comportementales d'un individu qui, potentialisent des susceptibilités génétiques familiales concourant à la formation et/ou la déstabilisation de la plaque d'athérosclérose [42].

## **2.2- Principaux FR prédisposant reconnus**

### **2.2.1 Age**

L'âge influence à la fois la mortalité et la fréquence de survenue d'une maladie coronaire. **75%** des décès des sujets de plus de **75** ans sont liés aux maladies cardiovasculaires, **85%** des décès dus à la maladie coronarienne surviennent chez des sujets de plus de **65** ans [43].

En effet, le myocarde vieillit avec l'âge, les troubles du rythme ventriculaire deviennent plus fréquents, la perte d'élasticité des vaisseaux et la sidération des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques entraînent une diminution des systèmes de régulation. En outre, le patient associé avec l'âge, en quelque sorte de manière quasi physiologique tous les FR de la maladie coronaire [44].

La moyenne d'âge recensée dans les différentes études mondiales (56 ans), est presque similaire (58 ans) à celle retrouvée dans une étude réalisée au sein de l'HMIMV sur une cohorte de 367 personnes [45].

**Tableau II : Résultat comparatif de l'âge moyen de la survenue des SCA dans les différentes études mondiales [45]**

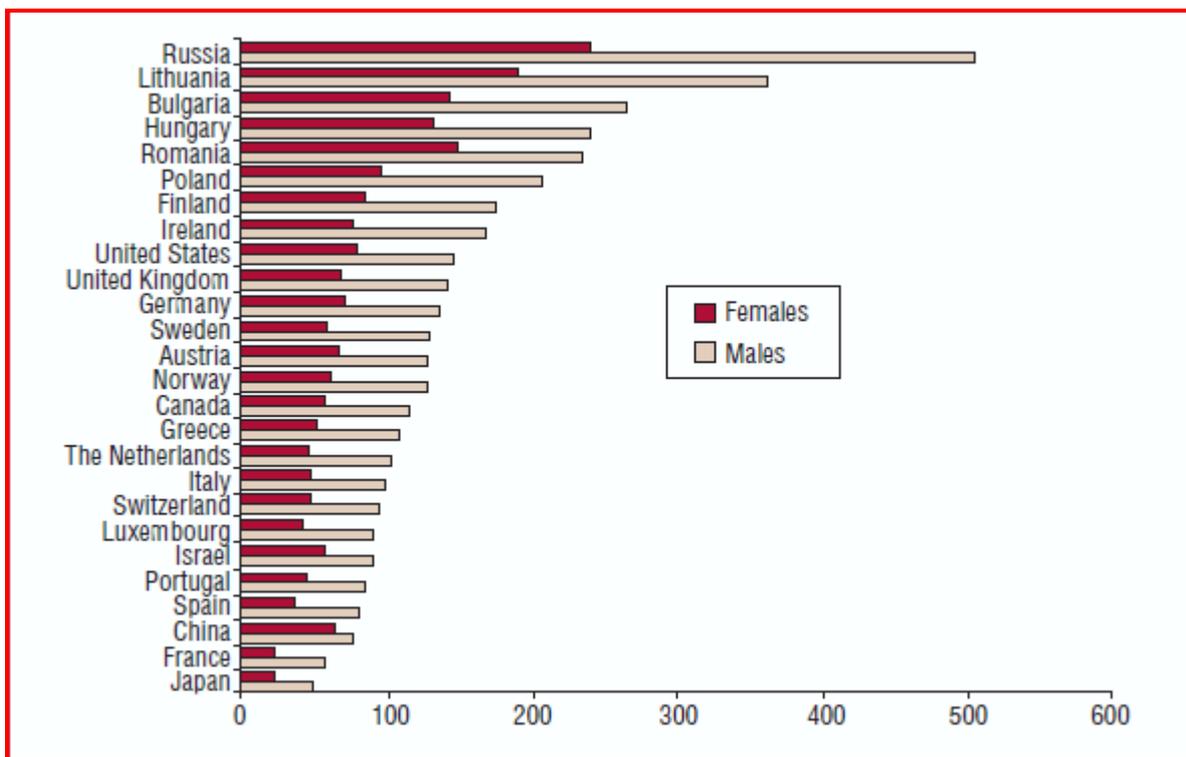
	Notre étude	EUROASPIRE			Etude tunisienne		Etude française	
		I	II	III	2004	2007		
<b>Nombre des cas</b>	367	3180	2975	2392	6901	3455	307	210
<b>Age moyen</b>	58,4 Ans	59 ans	59 ans	60 ans	59,35 ans	60,25 Ans	55,75 ans	65 ans

### 2.2.2 Sexe

Les décès par maladie coronarienne surviennent en moyenne 10 ans plus tard chez la femme mais le nombre absolu est le même que chez l'homme du fait de la longévité plus grande des femmes [46].

L'incidence enregistrée dans les registres des différentes populations, est nettement plus basse chez les femmes que chez les hommes [47] (Figure 5).

Le sexe masculin prédispose aux MCV, les femmes seraient protégées jusqu'à la ménopause. Les œstrogènes sont des agents protecteurs, peut être par un effet direct sur l'intima des artères atténuant la progression de l'athérosclérose.



**Figure 5 : Taux de mortalité par maladie ischémique selon le sexe, par 100000 d'habitants dans les différents pays développés [47].**

### *2.2.3 Hérité*

Les antécédents familiaux de maladie coronarienne augmentent le risque de survenue d'un infarctus dans la descendance comme l'a montré l'étude de Framingham ou des études portant sur des jumeaux [19].

Ces MCV se sont développées précocement chez au moins un parent du 1er degré, avant 55 ans chez un homme et 65 ans chez une femme, mettant en évidence des caractères génétiques de prédisposition [39].

Ainsi, tous les registres confirment la fréquence des antécédents vasculaires chez les patients hospitalisés pour une pathologie ischémique [19]. L'étude de l'European Heart Survey ACS retrouve, pour un âge moyen de 63,4 ans, des antécédents d'infarctus du myocarde dans 22,3%, d'angor dans 56,4%, d'accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire dans 5,9% et une hérité vasculaire dans 27,4% des cas [48] (Tableau III).

**Tableau III: Euro Heart Survey ACS [48]**

Antécédents d'infarctus	22,3%
Angor	56,4%
Pontage	3,4%
Angioplastie	7,3%
Hérité	27,4%
Accident vasculaire cérébral / accident ischémique transitoire	5,9%
Age moyen	63,4 ans

Ces facteurs de risque ne sont pas modifiables, ce qui n'est pas le cas des suivants, qui associent des caractères physiologiques à des paramètres physiques ou biologiques mesurables.

#### *2.2.4 Hypertension artérielle (HTA)*

L'HTA touche entre **400** et **600** millions d'individus dans le monde. Elle représente un facteur de risque modifiable. Le risque de complication cardiovasculaire est d'autant plus grand que la pression artérielle est plus élevée et d'autant plus réduit qu'elle est plus basse. Le risque lié à l'hypertension artérielle est plus élevé pour les accidents vasculaires cérébraux(AVC) que pour la maladie coronaire [19].

La normalisation de la tension artérielle par les traitements, réduit le risque des accidents vasculaires cérébraux. Cet effet bénéfique, paraissait classiquement moins net sur le risque d'infarctus du myocarde jusqu'à la méta-analyse rapportée par Insua qui confirme une réduction des événements coronariens mortels [49]. Ainsi, dans les tranches d'âge moyennes et élevées, il est établi que le niveau de la pression artérielle est fortement et directement corrélé à la mortalité coronarienne.

#### *2.2.5 Dyslipidémies*

Le lien entre l'hypercholestérolémie et la survenue d'une athérosclérose prématurée est connu depuis plus de 70 ans, en particulier à partir des études sur l'hypercholestérolémie familiale [19].

La relation entre des élévations modérées du taux de cholestérol et la survenue de complications cardiovasculaires a été clairement établie dans l'étude de Framingham rapportée par Kannel en 1971 [50]. Ainsi, sur un suivi

de 14 ans de **2282** hommes et **2845** femmes, il a été démontré que le risque de la maladie coronarienne augmente progressivement et indépendamment des autres facteurs de risque du quartile inférieur au quartile supérieur de la cholestérolémie totale [51].

Il a été prouvé également que le low density lipoprotein (LDL)-cholestérol est un marqueur essentiel de l'athérosclérose et de ses complications et toute action abaissant son taux entraîne une diminution du risque cardiovasculaire. Le High Density Lipoprotein (HDL)- cholestérol est également un marqueur important, mais on ne peut affirmer que son augmentation s'accompagne d'une diminution du risque cardiovasculaire [19].

L'hypertriglycéridémie est un facteur de risque des maladies coronariennes à prendre en compte même s'il n'y a pas encore de consensus sur son caractère indépendant. La méta-analyse d'Austin [52] qui regroupe 16 études prospectives examinant la relation entre la concentration plasmatique des triglycérides(TG) et les maladies cardiovasculaires chez 46 413 hommes caucasiens suivis pendant 8,4 ans montre que chaque augmentation de *1mmol/l* de la concentration plasmatique des TG est associée à une augmentation statistiquement significative de **32%** du risque cardiovasculaire [53].

### *2.2.6 Diabète de type 2*

La prévalence du diabète de type 2 est variable, comprise entre 1% et 16% de la population mondiale selon les pays. Elle est de 2% à 5% en Europe, 6% à 8% aux Etats-Unis, 16% dans la population mexicaine, 3 à 4% en France [19] et 5 à 6% à l'échelle nationale [5].

Le diabète de type 2 représente 90% de toutes les formes de diabète. Sa fréquence augmente avec l'âge et constitue une véritable épidémie dans les pays développés, représentant un défi sanitaire à l'échelle planétaire.

Les complications cardiovasculaires du diabète de type 2 représentent 30% de l'ensemble des complications sévères de cette maladie. Les patients atteints ont 2 à 3 fois plus d'incidence des maladies liées à l'athérome et une mortalité plus importante que la population générale, indépendamment des autres facteurs de risque [19].

L'étude United Kingdom Prospective Diabets Study (UKPDS) a été la plus grande étude réalisée sur le diabète. Prés de **5102** patients âgés de 25 à 65 ans diabétiques de type 2, selon les critères de l'American Diabetic Association, ont été suivi pendant **20 ans** [54]. Il a ainsi été démontré que les coronopathies étaient la principale cause de mortalité dans le diabète de type 2 et 11% des patients développèrent un infarctus du myocarde ou un angor sur une médiane de suivi de 8 ans. La prise en charge thérapeutique d'UKPDS montre qu'une baisse de 0,9% du taux d'hémoglobine glyquée entraîne une diminution de 16% du risque de survenue d'un infarctus du myocarde.

Le diabète multiplie par **2 à 3** chez l'homme et par **3 à 5** chez la femme, le risque relatif de maladie coronaire [39].

### *2.2.7 Tabagisme*

L'étude Interheart a confirmé que le tabagisme était le facteur de risque modifiable le plus fortement corrélé avec le risque d'infarctus du myocarde [55].

Elle a montré que le risque d'infarctus du myocarde est proportionnel à la consommation et qu'il n'y a pas de seuil en dessous duquel fumer serait sans

*danger, même pour une cigarette et a fortiori pour quelques cigarettes* (risque augmenté de 60% pour moins de dix cigarettes par jour).

Ces dernières années, de nombreuses publications ont montré que le risque d'infarctus du myocarde concerne également le tabagisme passif [56], avec une augmentation de **24%** du risque pour une exposition d'une à sept heures par semaine et de **62%** pour une exposition de plus de 22 heures par semaine.

En prenant en compte les nombreuses méta-analyses réalisées depuis une vingtaine d'années, il s'avère que le tabagisme passif est corrélé avec un excès de risque d'événements coronaires qui n'est pas loin de celui d'un tabagisme chronique actif. Cela s'explique par le fait que les mécanismes qui sont en cause et, en particulier, l'activation plaquettaire sont activés de façon équivalente pour des expositions même très faibles. De plus, il est maintenant bien démontré que ce type d'interdiction du tabagisme passif est efficace pour faire diminuer le tabagisme actif et protège également la population des non-fumeurs des effets du tabagisme passif [57].

En effet, une étude italienne a mis en évidence une réduction de 11% des admissions pour infarctus du myocarde dans les hôpitaux du Piémont à la suite de l'application de l'interdiction de fumer dans les lieux publics en Italie [58].

Ce résultat est à rapprocher de ce qui avait été observé aux Etats-Unis dans les villes d'Héléna (Montana) [59] et de Puéblo(Colorado) [60] dans lesquelles le nombre d'infarctus du myocarde a diminué, respectivement, de 40% et de 27% après l'interdiction de fumer dans les lieux publics.

### *2.2.8 Facteurs nutritionnels*

La connaissance de l'influence des facteurs nutritionnels sur la maladie coronaire est basée sur des études épidémiologiques et analytiques d'observation [19]. Ferrières a insisté sur les difficultés de réalisation et d'interprétation de ces études qui ont eu le mérite d'établir le lien entre certaines habitudes alimentaires et la survenue des complications précoces de l'athérosclérose [61].

Parmi ces études réalisées, celle des sept pays, qui a montré que l'apport alimentaire en acides gras saturés et en cholestérol a été positivement corrélé à une augmentation du risque de mortalité coronaire [62].

L'étude indo-méditerranéenne, a prouvé également que l'apport alimentaire de fruits, végétaux et graines telles que noix ou amandes, diminue le taux de cholestérol total et de LDL- cholestérol, de la glycémie et des triglycérides ainsi que la pression artérielle et l'indice de masse corporelle (IMC), réduisant, chez les patients aux antécédents d'angor ou d'infarctus du myocarde, le risque de survenue d'événements cardiovasculaires [63].

La consommation excessive d'alcool s'accompagne également d'une surmortalité cardiovasculaire.

Il serait simpliste de considérer les facteurs nutritionnels comme isolément déterminants. Ils sont en effet étroitement intriqués à d'autres modes de vie que sont le nombre de repas quotidiens, le niveau social et économique de la population étudiée, l'activité physique régulière et le contexte géographique [19].

### *2.2.9 Sédentarité et Stress*

Ils aggravent les FR précédents. La correction de la sédentarité et la prise en charge du stress doivent être considérées lors de la prise en charge globale des MCV [39].

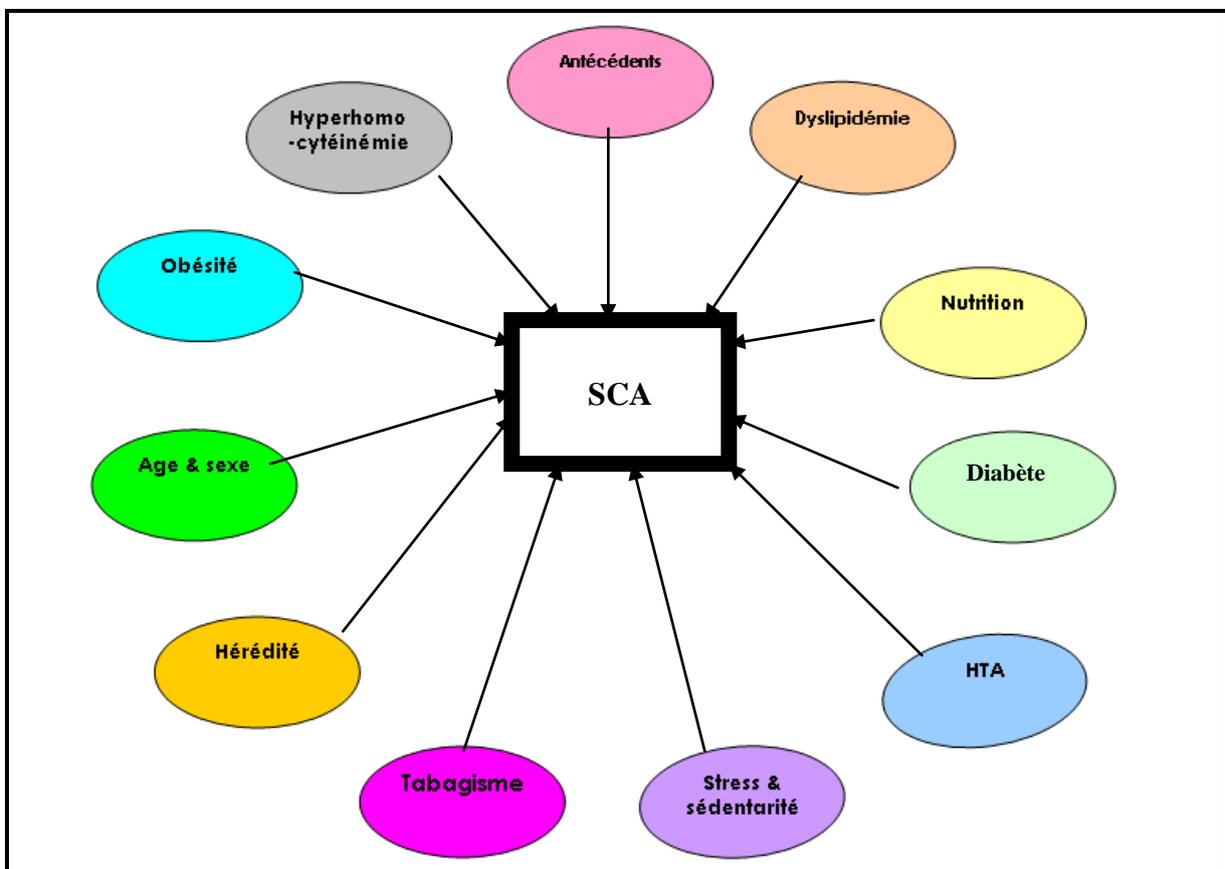
### *2.2.10 Obésité*

La prévalence de la maladie coronarienne augmente chez l'homme (double) et la femme obèses (triple) comparativement au sujet ayant IMC normal. En effet, une corrélation positive existe entre le surpoids et l'incidence des accidents coronariens, ainsi que la mortalité cardiovasculaire. De plus, l'obésité augmente le risque cardiovasculaire par son association aux autres facteurs de risques reconnus: HTA, les dyslipidémies et le diabète [64].

D'un point de vue physiopathologique, le tissu adipeux, notamment viscéral, agit comme un tissu actif doté de propriétés endocrines, capable de synthétiser des facteurs athérogènes pro-inflammatoires. Les sécrétions adipocytaires faisant le lien entre l'obésité et les maladies vasculaires sont représentées par l'adiponectine, l'endothéline, l'angiotensinogène et l'angiotensine II, le tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$ , l'interleukine (IL) 6 et l'inhibiteur de type 1 des activateurs du plasminogène [65]. Les peptides pro-inflammatoires, comme le TNF $\alpha$  ou les interleukines, provoquent des lésions vasculaires diffuses capables d'entraîner à terme une dysfonction endothéliale et des lésions d'athérosclérose. L'IL-6, qui partage les propriétés pro-inflammatoires du TNF  $\alpha$ , potentialise ces dernières en stimulant la synthèse du fibrinogène par le foie et en agissant directement sur les plaquettes pour stimuler leur adhésion.

### *2.2.11 Hyperhomocystéinémie*

L'hyperhomocystéinémie est un facteur athérogène au niveau coronaire et un facteur de risque indépendant de survenue de l'infarctus [66]. De nombreuses études expérimentales et observationnelles, ont établi que l'homocystéine augmente d'une part le stress oxydatif, la dysfonction endothéliale et l'activité pro coagulante (thromboembolique), et d'autre part le risque cardiovasculaire [67]. Cependant, il n'existe pas de données montrant que l'abaissement du taux d'homocystéinémie par vitaminothérapie B diminue la morbidité-mortalité cardiovasculaire [68].



**Figure 6: Les principaux facteurs de risque (FR) prédisposant aux SCA.**

## **C- Rappels physiopathologiques**

Les SCA étant essentiellement secondaires à l'athérosclérose. Nous allons dans cette partie, nous intéresser à la genèse des SCA, qui se décompose en 4 phases :

- ✓ L'athérosclérose ;
- ✓ La rupture de la plaque ;
- ✓ La thrombose ;
- ✓ L'ischémie myocardique.

### **1. Athérosclérose**

#### **1.1 Définition**

L'athérosclérose est l'association d'une sclérose et d'un dépôt lipidique riche en cholestérol (athérome ou cœur lipidique), en foyer (plaque), dans l'intima des artères de gros et moyen calibre, dont font partie les artères coronaires [69] (figure 7).

#### **1.2 Genèse de la plaque**

La plaque d'athérosclérose apparaît comme une lente métamorphose de l'intima artérielle qui semble se dérouler selon les étapes suivantes [70] (figures 8, 9) :

- ❖ Pénétration des LDL dans l'espace sous endothélial ;
- ❖ Oxydation des lipoprotéines dans l'intima ;
- ❖ Activation des cellules endothéliales ;

- ❖ Adhésion des monocytes à l'endothélium et migration au travers de l'intima ;
- ❖ Formation des cellules squameuses ;
- ❖ Migration des cellules musculaires lisses (CML) de la media vers l'intima et prolifération ;
- ❖ Synthèse par les CML des protéines de la matrice extracellulaire et des médiateurs pro-inflammatoires

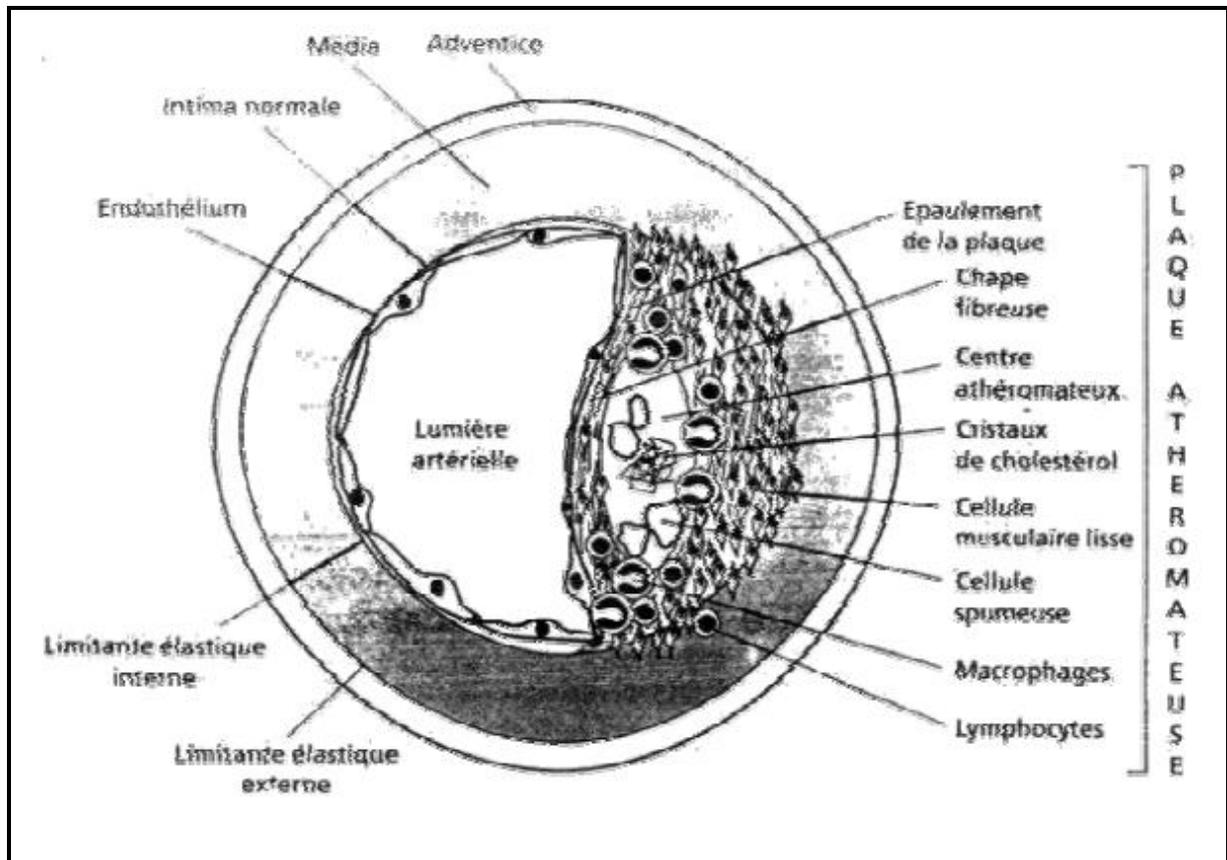


Figure 7 : Plaque d'athérome d'après Emmerich [71].

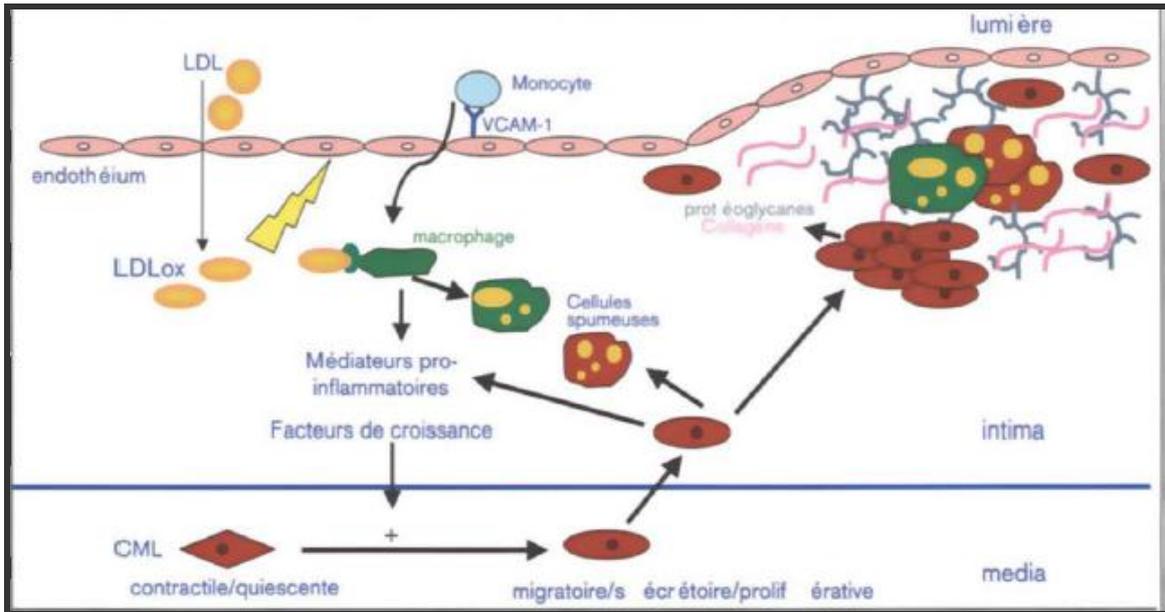


Figure8 : Genèse de la plaque d'athérosclérose [70]

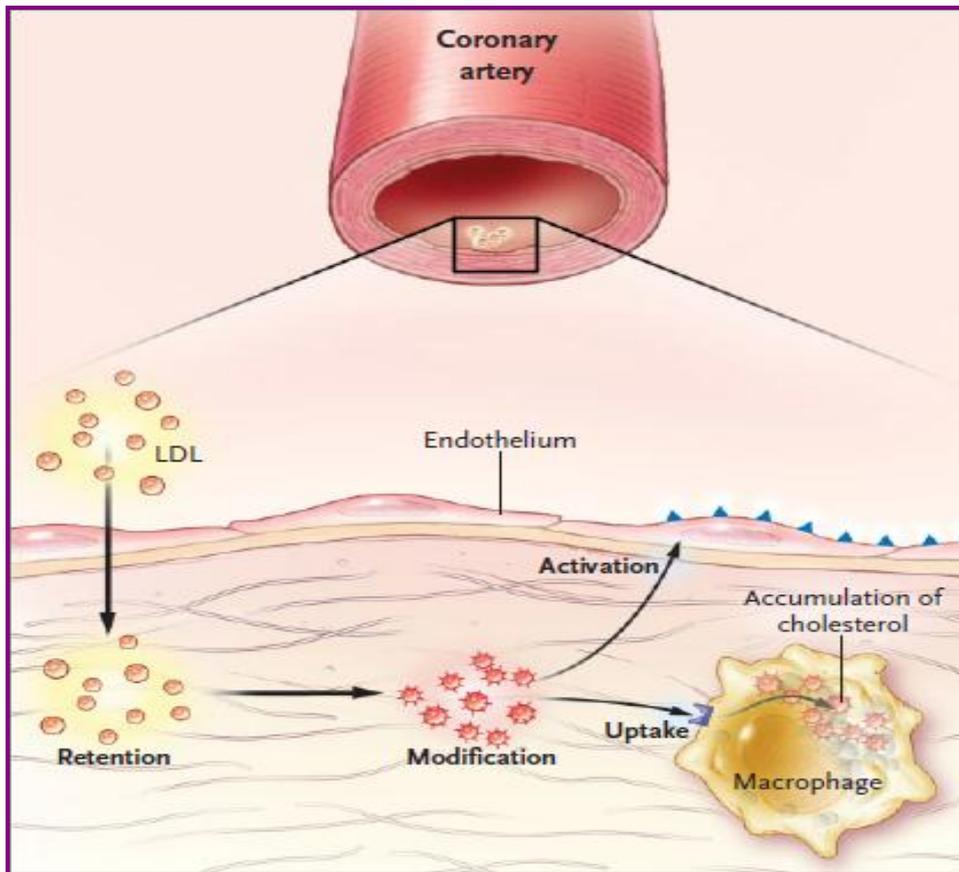


Figure9 : Formation de la plaque d'athérome au niveau de l'artère coronaire [72].

### 1.3 Développement de la lésion athéroscléreuse

Stary a décrit 6 stades évolutifs histologiques de la lésion athéroscléreuse [73], présentés dans le tableau suivant.

### 1.4 Évolutions possibles d'une plaque [74], [75]

Plusieurs cas de figures peuvent se présenter, pour expliquer l'évolution d'une plaque :

-La **sténose**, par évolution et croissance de la plaque, parfois par incorporation de matériel thrombotique formé suite à une rupture de la plaque passée inaperçue ;

**Tableau IV : Classification histologique de Stary [73].**

Nomenclature et type histologique	Stades de progression	Principal mécanisme de croissance	Date de début	Corrélation clinique
Type I : Macrophages isolés spumeux		Par accumulation lipidique principalement	Dès 10 ans	Asymptomatique
Type II : Strie lipidique			Dès 30 ans	
Type III (intermédiaire) : Type II et accumulation de lipides extracellulaires				
Type IV(athéromateux) : Formation d'un centre lipidique sans fibrose		Augmentation du collagène et des cellules musculaires lisses	Dès 40 ans	Asymptomatique Ou symptomatique
Type V : fibro athérome, avec ou sans calcifications				
Type VI : athérosclérose compliquée		Thrombose, hématorne		

- La **régression** des lésions précoces, sous traitement anti-lipémiant comme les statines ou les fibrates ;

- L'**évolution anévrysmale**, due à une désorganisation des éléments de la matrice extracellulaire impliquant les métallo-protéases (enzymes protéolytiques), et à une anomalie du média ;

- Les **anomalies de vasomotricité**, en rapport avec la production moindre du monoxyde d'azote (NO) produit habituellement par l'endothélium et libéré en quantité moindre en cas de lésion de ce dernier. Il en résulte une moins bonne inhibition de la vasoconstriction. Ce phénomène a un rôle dans les spasmes artériels.

- La **rupture et la thrombose**, une complication grave et aigue, responsable selon le niveau atteint d'AVC, d'AI, d'IDM, de mort subite cardiaque (MSC).

## **2. Rupture de la plaque**

La plaque peut se développer longtemps sans altérer le calibre vasculaire : c'est le processus d'adaptation des vaisseaux artérioscléreux, appelé remodelage vasculaire ou élargissement compensateur. Toutefois, lorsque la masse intimale excède 40% de la surface totale de la paroi, le remodelage excentrique de l'artère n'est plus suffisant pour contenir la plaque, son développement se fait alors aux dépens de la lumière artérielle et conduit à son obstruction progressive [76].

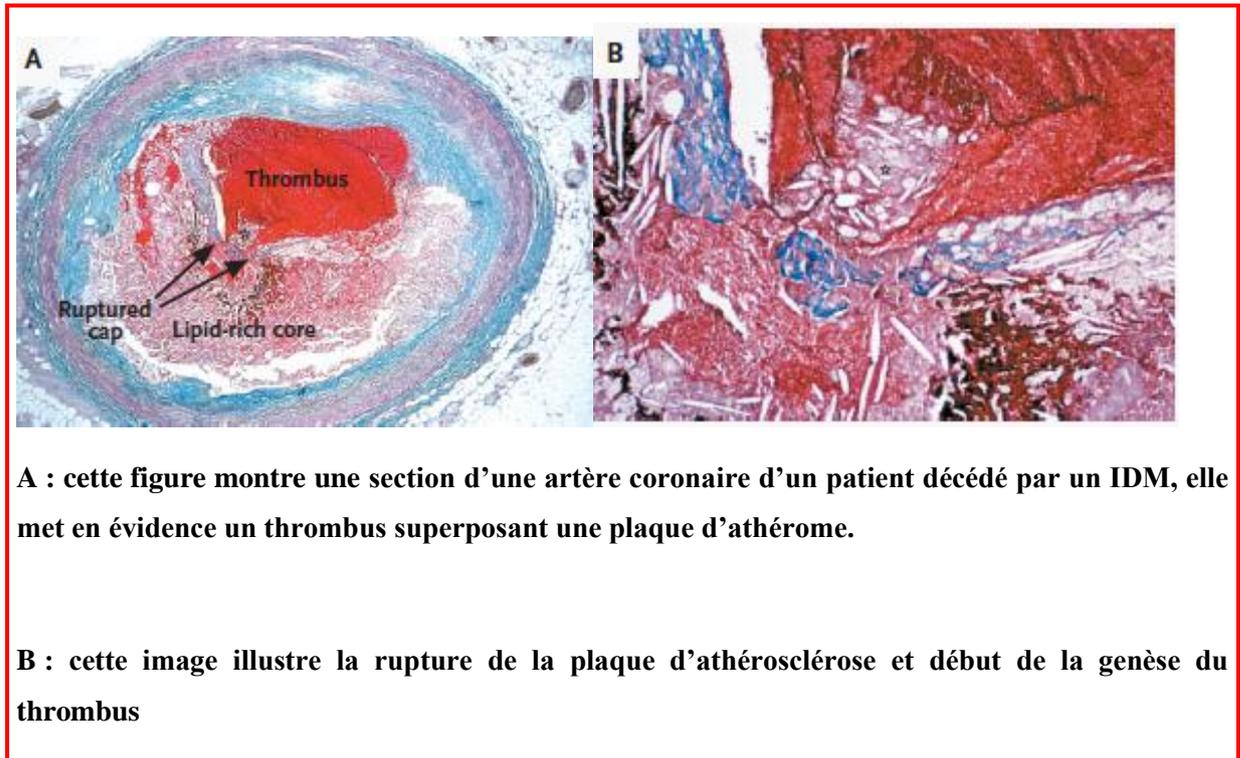
La rupture et érosion sont l'apanage des plaques instables. Elles ne conduisent pas forcément à une thrombose. On retrouve, d'après Davies, 7,7%

de rupture sans thrombus dans les décès d'origine cardiaque et 7,8 % chez les patients décédés d'une cause extracardiaque [74].

Deux types de facteurs entraînent une instabilité de la plaque [77], [78]:

- Facteurs intrinsèques :
  - un noyau lipidique de plus de 40% du volume total de la plaque ;
  - une chape fibreuse fine pauvre en CML et riche en macrophages qui produisent des protéases détruisant le tissu de soutien ;
  - la présence de cellules de l'inflammation, (lymphocytes T, monocytes, macrophages), synthèse de protéines de l'inflammation, présentation par les macrophages d'antigènes aux lymphocytes T.
- Facteurs extrinsèques : dans 50% des cas des SCA, on retrouve une cause déclenchante :
  - Contraintes hémodynamiques exercées sur la paroi des vaisseaux ;
  - Conditions physiologiques : variation de l'activité sympathique circadienne qui joue sur les contraintes hémodynamiques ; variation de l'activité fibrinolytique diminuée le matin ; tonus vasculaire modifié par le dysfonctionnement endothélial créant une vasoconstriction délétère ; néo-vaisseaux colonisant la plaque et qui précipitent la rupture de la plaque lors de microhémorragies.

Suite à une rupture de la plaque, il y a soit une cicatrisation de la plaque, soit formation d'un thrombus (figure 10).



**Figure10 : L'occlusion de la lumière d'une artère coronaire par un thrombus [72].**

### **3. Thrombose**

Certains travaux ont montré que dans plus de 75% des SCA, un thrombus s'était formé sur une rupture de plaque [79].

Le thrombus formé est soit (figure 11):

- Mural, non totalement occlusif habituellement associé à l'angor instable.

Il peut alors :

- ✓ Evoluer vers une cicatrisation par thromolyse physiologique (fibrinolyse) ;

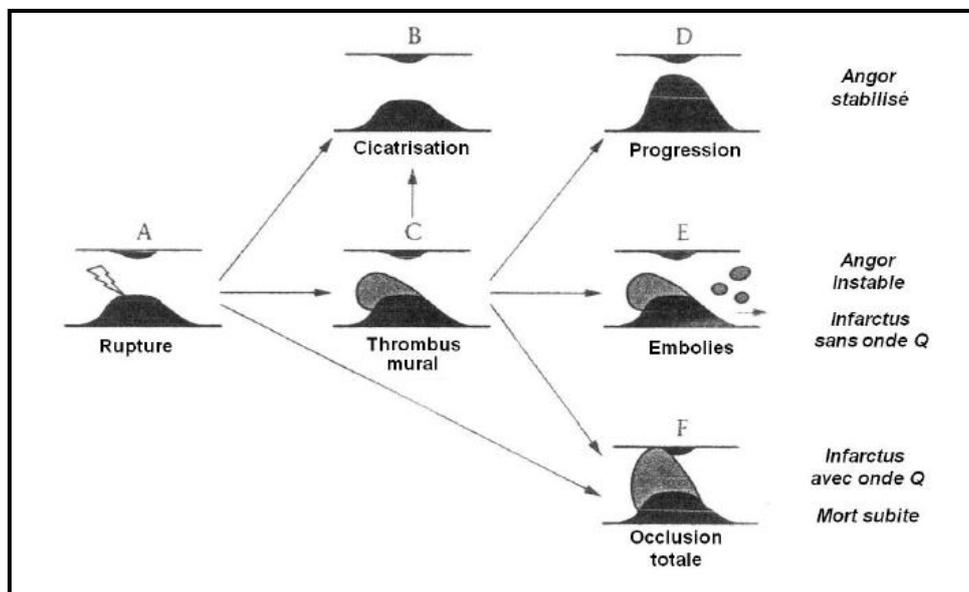
- ✓ Etre incorporé à la plaque, participant à la progression de l'athérome ;
- ✓ Envoyer des emboles distaux ;
- ✓ Devenir totalement occlusif, responsable d'un IDM transmural ou d'une mort subite.

○ D'emblée totalement occlusif responsable d'un IDM transmural ou d'une mort subite.

#### 4. Ischémie myocardique

Dans les conditions normales de repos ou d'effort, il existe un équilibre entre les besoins et les apports en oxygène du myocarde [80].

L'ischémie myocardique résulte du déséquilibre brutal entre besoins et apports. On parle d'ischémie primaire si elle résulte d'une réduction brutale des apports et d'ischémie secondaire si elle résulte d'une augmentation des besoins en oxygène. Ces 2 mécanismes peuvent être intriqués.



**Figure 11 : Evolution du thrombus et implications cliniques, d'après Bauters [74]**

La physiopathologie permet de comprendre :

- ✓ La clinique hétérogène des SCA ;
- ✓ Les éléments favorisant les SCA et donc l'angor instable, qui sont représentés par les facteurs de risque cardiovasculaire que nous avons déjà défini ;
- ✓ L'intérêt croissant des marqueurs cardiaques dans le pronostic et le diagnostic des ischémies myocardiques.

## **D. Complications et évolution des SCA [81]**

Elles sont toujours possibles, même dans les formes initialement peu sévères. Elles peuvent être précoces ou tardives.

### **❖ Les complications précoces**

- Troubles du rythme ventriculaires :
  - ✓ Fibrillation ventriculaire (FV) ;
  - ✓ Tachycardies ventriculaires (TV) ;
  - ✓ Rythme idioventriculaire accéléré (RIVA).
- Troubles du rythme supraventriculaires :
  - ✓ Fibrillation auriculaire.
- Troubles conductifs :
  - ✓ Blocs intraventriculaires ;
  - ✓ Blocs auriculo-ventriculaires.

- Les complications hémodynamiques :
  - ✓ Insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire ;
  - ✓ Choc cardiogénique ;
  - ✓ Infarctus du ventricule droit.
- Les complications mécaniques :
  - ✓ Insuffisance mitrale ischémique ;
  - ✓ Communication interventriculaire ;
  - ✓ Rupture ventriculaire (bord libre).
- Les complications thromboemboliques :
  - ✓ Thromboses veineuses et embolies pulmonaires ;
  - ✓ Thromboses pariétales intraventriculaires pouvant se compliquer d'embolies artérielles.

❖ **Les complications tardives :**

- Insuffisance cardiaque ;
- Anévrisme ventriculaire gauche ;
- Syndrome de Dressier.

III – MARQUEURS  
BIOCHIMIQUES  
DES SCA

## **A- Bio marqueur : définition, critères de choix**

### **1- Définition**

On peut définir un biomarqueur comme un paramètre qui, mesuré quantitativement, peut être utilisé comme indicateur d'un processus biologique normal, d'un processus pathologique ou encore de la réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique [82].

La recherche de biomarqueur a été particulièrement active dans le domaine des maladies cardiovasculaires pour plusieurs raisons : l'intérêt de la prévention d'une pathologie qui reste la première cause de mortalité et de morbidité à l'échelle mondiale, la complexité des mécanismes qui conduisent au développement des lésions athéromateuses, l'installation précoce de la maladie et le caractère évolutif de celle-ci.

Historiquement, le premier marqueur utilisé, était l'aspartate amino transférase (ASAT), décrite en 1954 par **Karmen [83]**. Ce marqueur a ensuite été remplacé par la créatine kinase (CK) décrite en 1965 (**Duma et Seigel**). Avec le développement des méthodes électrophorétiques, les isoenzymes de CK et du lactate déshydrogénase (LDH) ont été reconnues comme de marqueurs de plus haute spécificité (**Roe** en 1972). En 1978, un radioimmunos dosage était développé pour la détection précoce de la myoglobine (**Gilkeson**). L'intérêt de la troponine I est démontré pour la première fois en 1987 (**Cummins**), tandis que celui de la troponine T apparaît en 1989 (**Katus**). Enfin une nouvelle génération de marqueurs commence actuellement à se développer.

## 2. Critères de choix d'un marqueur cardiaque idéal

Un marqueur cardiaque idéal devrait pouvoir répondre à un cahier de charges où les critères analytiques et cliniques sont d'égale d'importance [84] (Tableau V).

**Tableau V : Caractéristiques d'un marqueur cardiaque idéal [84]**

<b>Sensibilité diagnostique élevée</b>
Concentration intracardiaque importante Libération rapide (diagnostic rapide) Demi-vie sanguine longue (diagnostic rétrospectif)
<b>Spécificité diagnostique élevée</b>
Absence des tissus extra-myocardiques Absence dans le sang circulant du sujet sain
<b>Critères analytiques</b>
Réalisation simple Vitesse de rendu rapide Précision et justesse acceptables Rentabilité médico-économique
<b>Critères cliniques</b>
Capacité à influencer la thérapeutique Capacité à augmenter la survie

En effet, le marqueur cardiaque idéal devrait [84]:

1. N'exister que dans le muscle cardiaque et pas dans les autres tissus quelle que soit la concentration ou la pathologie (cardiospecificité totale) ;
2. S'y trouver en forte concentration pour une mesure sensible dans le sang ;
3. Etre relargué rapidement et en grande quantité ;

4. Etre proportionnel à l'étendue de la nécrose ;
5. Persister plusieurs heures pour une bonne fenêtre diagnostique ;
6. Avoir une concentration faible ou nulle chez le sujet sain.

## **B. Quels sont ces marqueurs ?**

Les marqueurs biochimiques du SCA comptent des paramètres contribuant au diagnostic de cette entité pathologique, à son suivi, à l'évaluation de son pronostic ou encore à l'analyse des FRC pour une prévention secondaire éventuelle.

Les premiers marqueurs (*ASAT, ALAT, LDH, CK totale, CK-MB activité*) utilisés dès 1954, manquaient totalement de spécificité, et sont alors jugés obsolètes.

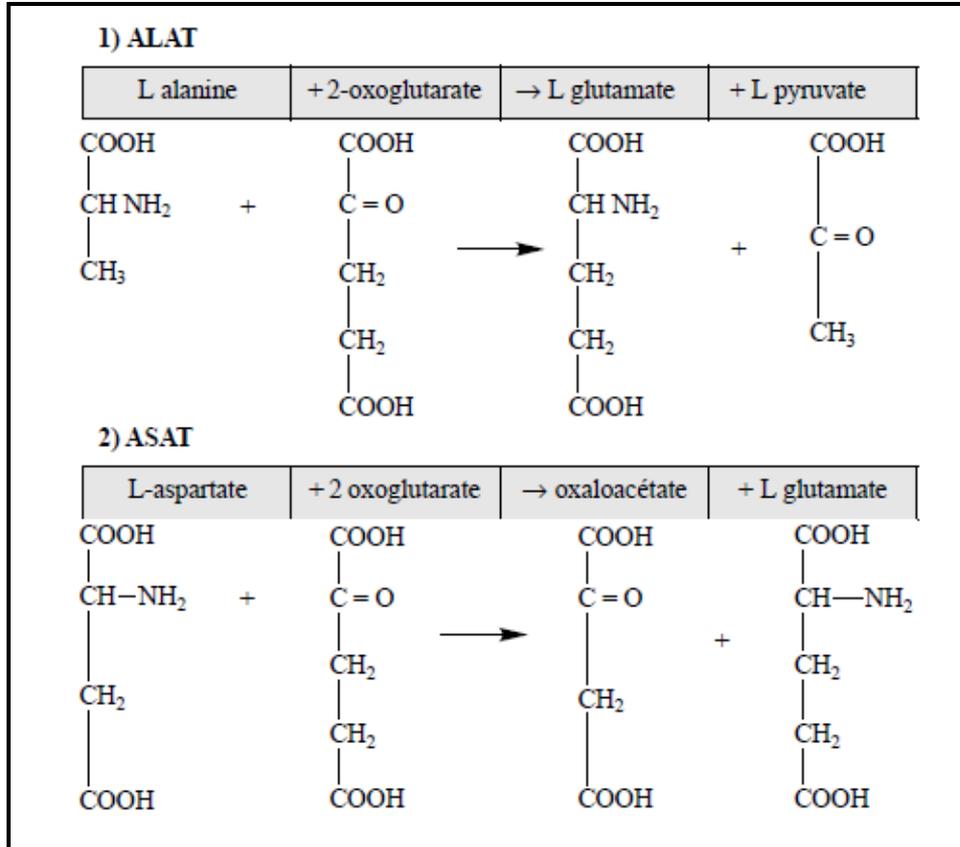
Le développement des méthodes immunologiques a permis de mesurer la concentration pondérale de paramètres traçant la cinétique et l'évolution du SCA. Certains sont actuellement disponibles (*myoglobine, CKMB-masse, troponines I et T cardiaques, BNP, NT pro-BNP, CRP ultrasensible*), d'autres sont en cours de validation.

### **1. Marqueurs jugés obsolètes**

#### **1.1 Transaminases**

Les transaminases ou aminotransférases sont un groupe d'enzymes qui catalysent le transfert réversible du groupe aminé  $-NH_2$  sur les acides  $\alpha$  cétoniques [85]. Les deux enzymes possédant un rôle physiologique et un intérêt clinique sont : l'Alanine Amino Transférase (ALAT ou ALT) ou Glutamate

Pyruvate Transaminase (GPT) et l'Aspartate Amino Transférase (ASAT ou AST) ou Glutamate Oxaloacétate Transaminase (GOT). Les réactions catalysées par ces enzymes sont rappelées dans la figure ci-dessous



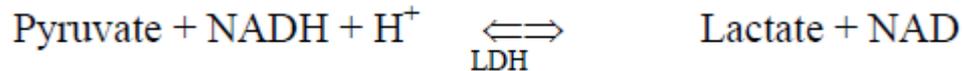
**Figure 12 : Les réactions des transaminases [85]**

L'ALAT est retrouvée en grande quantité dans le foie ce qui la rend pratiquement spécifique d'une cytolysse hépatique. Elle est majoritairement cytoplasmique, sa demi-vie est d'environ 40 heures.

L'ASAT est présente en forte concentration dans le foie, le muscle squelettique et le myocarde. Sa localisation cellulaire est cytoplasmique et mitochondriale. Elle a une demi-vie de 20 heures.

## 1.2 Lactates déshydrogénases (LDH)

Les lactates déshydrogénases (LDH) ou L-lactate NAD<sup>+</sup> oxydoréductases, sont des enzymes qui catalysent, de façon réversible en présence du coenzyme NAD<sup>+</sup>/NADH, la transformation du pyruvate en lactate [86].



C'est un tétramère de masse relative de 145 KDa, composé de l'association de 2 types de sous-unités : M (pour muscle) et H (pour heart).

Il existe 5 isoenzymes, se distinguant par l'association des sous-unités et identifiables selon leur mobilité électrophorétique :

- ❖ LDH<sub>1</sub>(H<sub>4</sub>) ou α HBHD (hydrox butyrate déshydrogénase)
- ❖ LDH<sub>2</sub>(H<sub>3</sub>M)
- ❖ LDH<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>M<sub>2</sub>)
- ❖ LDH<sub>4</sub>(HM<sub>3</sub>)
- ❖ LDH<sub>5</sub>(M<sub>4</sub>)

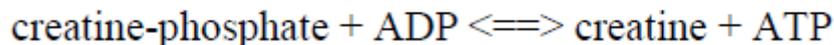
Ces isoenzymes sont présentes en grande quantité dans de nombreux tissus (cœur, reins, érythrocytes, rate, ganglions, poumons, muscles,...) mais il existe une répartition préférentielle selon la structure : on retrouve ainsi les sous-unités H dans les tissus et les organes ayant un apport constant en oxygène et qui consomment du lactate (cœur, cerveau) ; les sous-unités M sont quant à elles plus abondantes dans les tissus susceptibles d'être exposés à une anaérobie transitoire et qui produisent de l'acide lactique (muscle).

La LDH<sub>1</sub> surtout (avec 35% à 70% de l'activité LDH) et dans une moindre proportion la LDH<sub>2</sub>, prédominent au niveau cardiaque, c'est pourquoi on disait auparavant l' $\alpha$  HBHD de façon spécifique.

### **1.3 Créatine kinase (CK totale) et CK-MB activité**

La créatine kinase (CK) ou créatine phosphokinase (CPK) est une enzyme à double localisation cellulaire (cytosolique et mitochondriale) qui catalyse de façon réversible le transfert d'un résidu phosphate entre l'ATP et la créatine [87].

CK



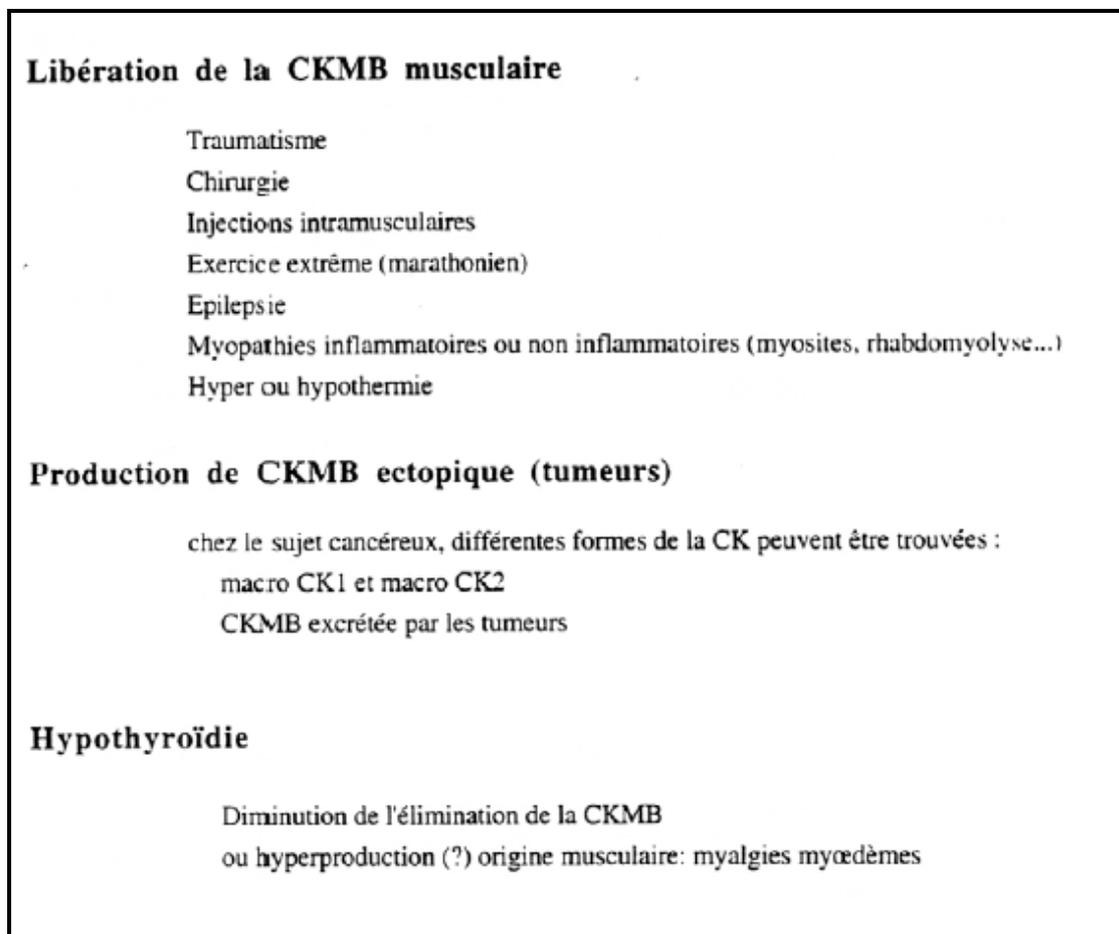
La CK est un dimère constitué de deux sous-unités de 360 acides aminés chacune ; l'activité catalytique de chaque sous-unité est indépendante. Ces sous-unités sont de deux types : M (pour le muscle) et B (pour le brain : cerveau).

L'association de ces sous-unités entre elles permet de constituer les trois iso enzymes de la CK : CK-BB, CK-MB et CK-MM.

La créatine kinase est présente dans de nombreux tissus de l'organisme. Les tissus les plus riches sont les muscles squelettiques, le myocarde et le cerveau, ainsi que le tractus gastro-intestinal et l'utérus en gestation. Au niveau du muscle cardiaque, c'est la CK-MB qui prédomine d'où l'intérêt de son dosage en cas des SCA.

L'isomère MB, prédominant au niveau myocardique, n'est cependant pas spécifique de celui-ci, puisque des taux de 3% peuvent être retrouvés dans le muscle squelettique et de 5% dans la rate et la prostate.

Ainsi, en l'absence de toute lésion myocardique, on trouve dans de nombreuses circonstances (chirurgie, traumatisme, exercice physique intense,...), une élévation des concentrations sériques des CKMB (figure 13). C'est pourquoi certains auteurs ont proposé la détermination du rapport CKMB/CK totales permettant de limiter les faux positifs et de poser le diagnostic d'IDM quand ce rapport est supérieur à 2,5 [88].



**Figure 13 : Les augmentations de la créatine kinase MB en dehors des pathologies cardiaques [83]**

## 2. Marqueurs biochimiques selon l'évolution du SCA

Pour chaque étape de l'évolution du syndrome coronarien, des marqueurs biologiques sont à notre disposition [6] (figure 16). Certains vont témoigner de la constitution de la plaque (*cholestérol, protéine C réactive ou CRP*), d'autres vont refléter l'apparition d'une ischémie myocardique (*ischemia modified albumin ou IMA*) ou d'une nécrose myocardique (*isoforme MB de la créatine kinase, myoglobine, troponines cardiaques T et I*). Certains enfin, vont témoigner d'une activation neuro-hormonale (*brain natriuretic peptide et pro hormone*) et pourront être utilisés comme marqueur pronostique dans les SCA.

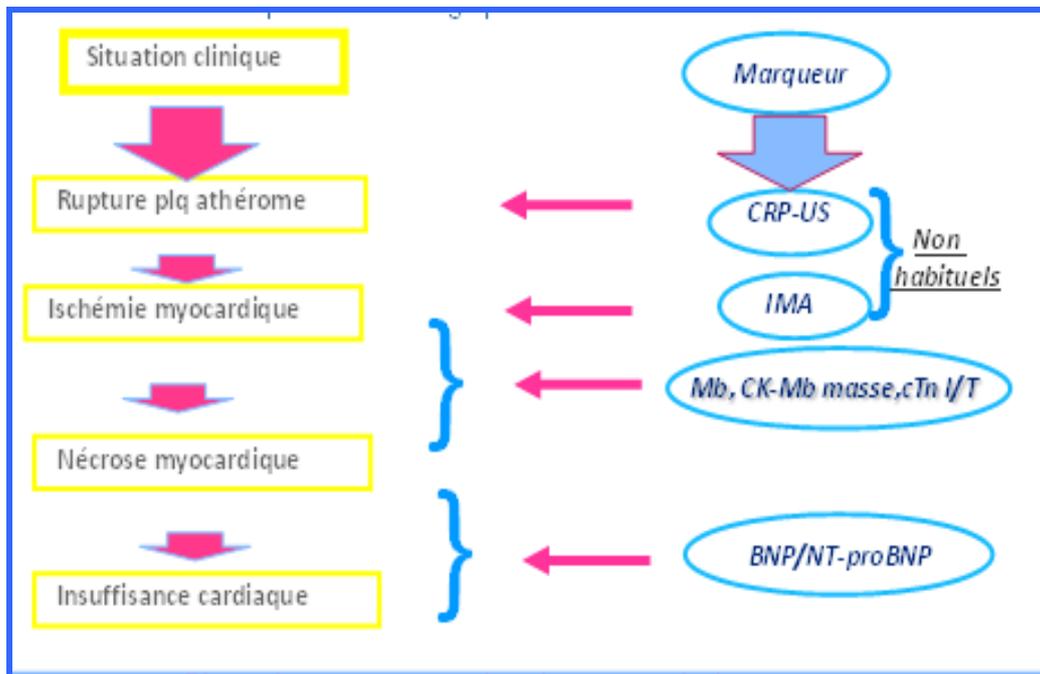


Figure 14 : Les marqueurs cardiaques utilisés dans l'évaluation du risque coronaire

## **2.1 Paramètres biochimiques actuellement disponibles**

### *2.1.1 Créatine réactive protéine CRP ultrasensible*

La protéine C-réactive (CRP) reconnue depuis longtemps comme un bon marqueur biologique d'inflammation systémique, est devenue ces dernières années un marqueur de prédiction de risque d'accident cardiovasculaire [89].

C'est une protéine de la réaction inflammatoire dont le nom est lié à sa propriété d'être précipitable par un polysaccharide pneumococcique de type C en présence de calcium ionisé.

Les rôles physiologiques de la CRP sont l'activation de la voie classique du complément, la mobilisation et l'activation des leucocytes et la stimulation de la phagocytose.

La CRP est une protéine de poids moléculaire de 118KDa, synthétisée sous la dépendance de l'interleukine 6 par les hépatocytes essentiellement, mais aussi par les lymphocytes T et les cellules NK [90].

Des données récentes suggèrent que, outre sa synthèse hépatique, la CRP est aussi produite au sein de la plaque d'athérome par les macrophages et les fibres musculaires lisses [87].

Par sa capacité à se lier à de nombreux ligands, la CRP forme des complexes qui provoquent la progression de la plaque, elle active le complément et la lyse cellulaire qui en résulte aggrave les lésions tissulaires. De plus, l'action procoagulante de la CRP favorise la formation du thrombus [91].

Sa cinétique est d'évolution rapide, avec une demi-vie de 18 heures ; elle augmente 6 à 7 heures après une agression pour atteindre un maximum au bout de 72 heures et son taux retourne à la normale au bout d'une semaine.

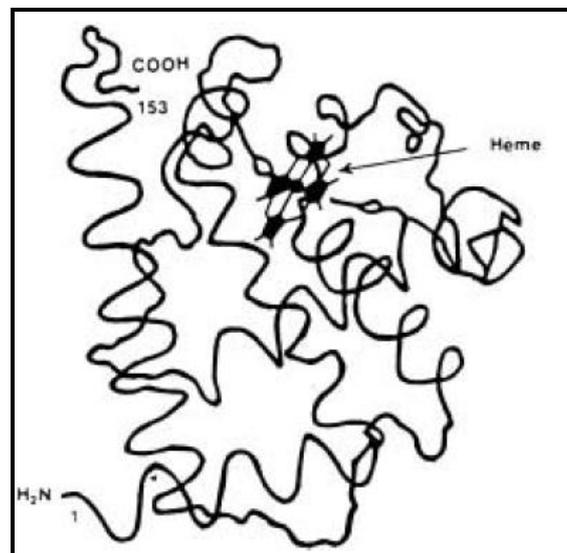
### *2.1.2 Myoglobine*

La myoglobine est une hémoprotéine monomérique de faible masse relative (environ 16,7kDa), capable de lier l'oxygène, est présente dans le cytoplasme des cellules du muscle strié (muscle squelettique et muscle cardiaque). Elle est localisée dans trois régions de cette cellule musculaire, les stries transversales des éléments contractiles, le sarcolemme et les structures fibrillaires intracellulaires [92].

La myoglobine est une métalloprotéine de forme circulaire constituée de deux parties : la globine, chaîne polypeptidique de 153 acides aminés et un groupement prosthétique hémique (figure 15).

La myoglobine a une faible spécificité d'organe et son augmentation peut être retrouvée à la fois lors des pathologies d'origine cardiaque et celles d'origine musculaire.

Dans les cellules musculaires, la demi-vie de la myoglobine est de 80 à 90 jours, tandis que dans la circulation, elle est estimée entre 1 et 3 heures.



**Figure 15 : Schéma de la structure d'une molécule de myoglobine [85]**

### *2.1.3 CK –MB massique*

Les nouvelles méthodes immunométriques pondérales ont permis le dosage de la CK-MB en terme de masse.

L'intérêt de ce dosage réside dans l'augmentation plus précoce de ce marqueur et sa plus grande sensibilité par rapport à la mesure de l'activité CK-MB lors des stades précoces d'IDM.

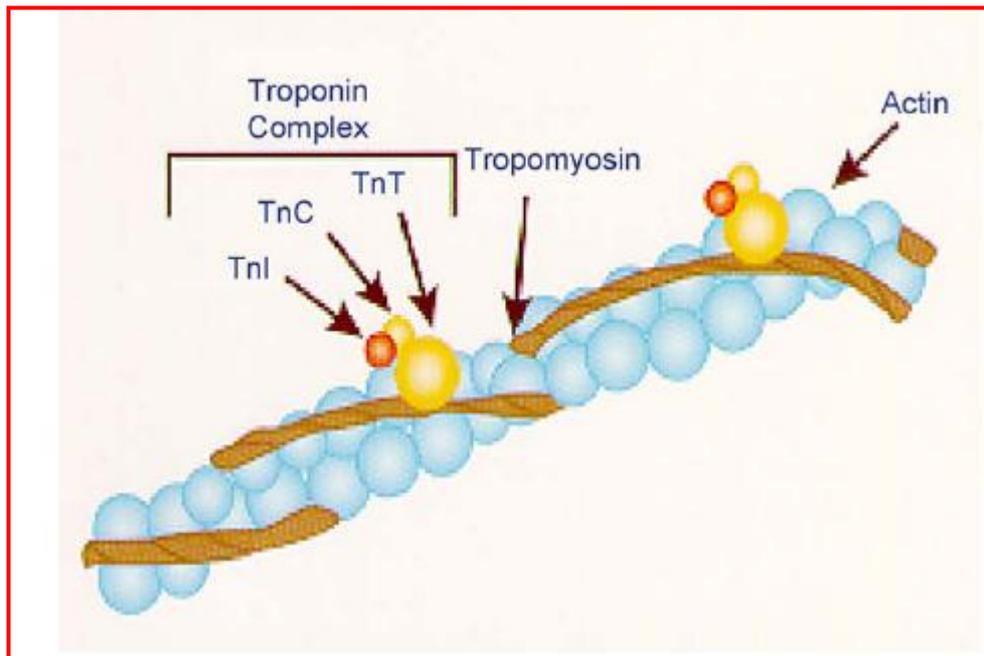
### *2.1.4 Complexe des Troponines*

Les Troponines sont un complexe de trois polypeptides de structures différentes C, T et I [93] (Figure 16).

La troponine C, site de fixation du calcium, est un polypeptide de petit poids moléculaire (18000 Da), qui existe sous forme identique dans le myocarde et dans le muscle strié.

La troponine T(TnT), de poids moléculaire plus important (37500 Da) existe sous de nombreuses formes moléculaires distinctes, avec deux isoformes cardiaques et 12 isoformes musculaires. L'identité de séquence entre les isoformes cardiaques et musculaires est de 90% ; et l'hétérogénéité repose seulement sur 6 à 11 acides aminés.

La troponine I (TnI), inhibitrice de l'activité ATPase de la tête de myosine, existe sous trois formes différentes : deux spécifiques des muscles striés à contraction lente ou rapide et une spécifique du myocarde (TnIc).



**Figure 16 : Complexe des troponines [93]**

Les Troponines sont retrouvées dans tous les types de cellules musculaires striées mais sont absentes des muscles lisses [94].

Le dosage de la TnC ne présente pas d'intérêt car elle est non cardio-spécifique ; les troponines I et T possédant des isoformes cardiaques, suffisamment différentes des isoformes musculaires permettent ainsi un dosage particulièrement utile en cas de souffrance myocardique.

Il a été démontré qu'après infarctus myocardique, au moins trois formes circulantes peuvent être retrouvées dans la circulation : une forme libre, une forme binaire (C-I) ou (I-T), forme majoritaire et une forme tertiaire (C-I-T) [95]. Il faut retenir que les formes retrouvées dans la circulation diffèrent selon le délai écoulé depuis la nécrose (forme libre essentiellement au début) et qu'elles se transforment soit au niveau du myocyte soit dans la circulation [96].

### *2.1.5 Peptide natriurétique de type B (BNP)*

Le BNP, peptide natriurétique de type B, est une neuro-hormone cardiaque découverte en 1988 dans le cerveau du porc, d'où sa première appellation de Brain Natriuretic Peptide [97]. Il a été mis en évidence dans le cœur humain par **Mukoyama** en 1990 où il est synthétisé essentiellement dans les myocytes du ventricule gauche [98].

Le BNP fait partie de la famille des peptides natriurétiques qui sont au nombre de trois et qui possèdent en commun une structure semi-annulaire contenant le site fonctionnel (figure 17) [85]. Ces trois peptides sont :

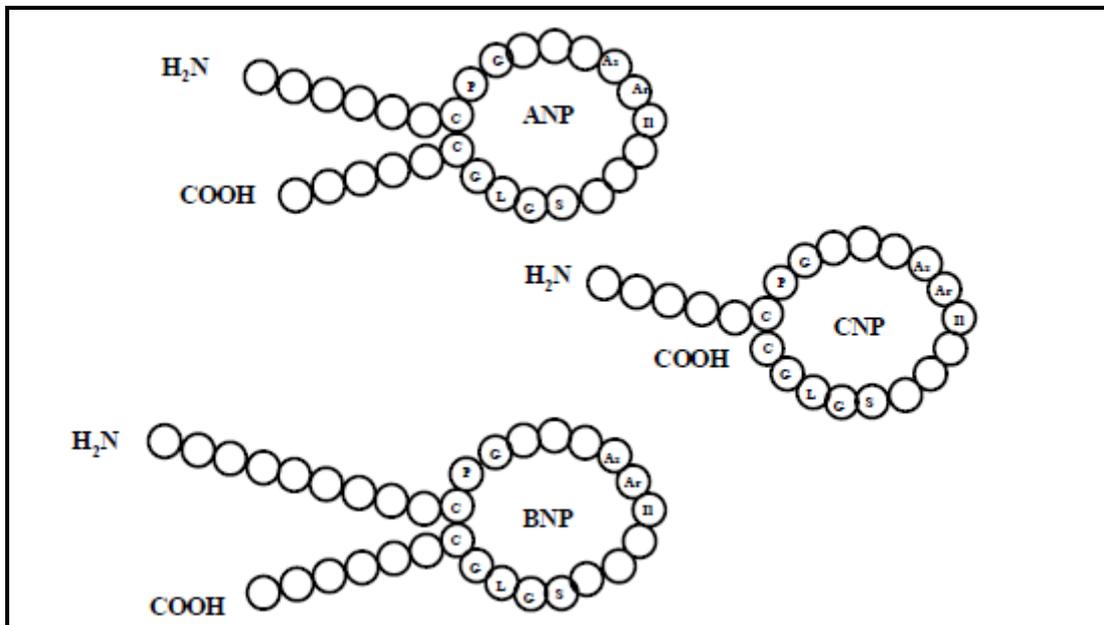
- ❖ L'ANF (atrial natriuretic factor) ;
- ❖ Le BNP (brain natriuretic peptide) ;
- ❖ Le CNP (type C natriuretic peptide).

Plus récemment le peptide de type D a été mis en évidence mais sa structure comme sa sécrétion restent encore mal définies [99].

Le rôle du BNP est de contrebalancer l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, lorsqu'il existe une mise en tension de la paroi du ventricule gauche. Il permet ainsi une relaxation vasculaire, une régulation de la balance hydrosodée en augmentant la diurèse, la natriurèse et la filtration glomérulaire, ainsi qu'en diminuant la rétention sodée [100].

Le BNP est sécrété sous forme de précurseur, le **pro-BNP** clivé secondairement en BNP molécule active et en un fragment N-terminal, le **NT-pro-BNP**, biologiquement inactif [101].

Le BNP, comme le NT-pro BNP est une hormone sécrétée spécifiquement par les myocytes. La sécrétion de BNP est liée à l'étirement des myocytes et à l'augmentation de la pression télé diastolique ventriculaire gauche (PTDVG). Le taux de BNP est un reflet de l'importance du dégât myocardique [102].



**Figure 17 : Structure des peptides natriurétiques [85]**

## **2.2 Marqueurs en cours de validation**

### *2.2.1 Albumine modifiée par l'ischémie (IMA)*

L'ischémie se traduit par une modification et/ou une coupure de l'albumine sérique en donnant une molécule impropre à lier les cations divalents, c'est l'albumine modifiée par l'ischémie (IMA) [103].

L'IMA est rencontrée lorsque l'albumine circulante entre en contact avec un tissu en ischémie, que ce soit le cœur ou un autre organe. Elle y subit deux types de modifications [104] :

- ✓ Il y a libération d'ions cuivre qui sont captés et liés sur sa partie N-terminale, donnant naissance à l'IMA variant « cuivre sur la partie N-terminale » ;
- ✓ Il y a production de radicaux libres qui endommagent cette même partie N-terminale, la rendant incapable de lier les métaux, aboutissant à l'IMA variant « partie N-terminale tronquée de 2 à 4 acides aminés ».

En outre de l'ischémie cardiaque, on peut observer des augmentations de l'IMA chez des patients souffrant d'insuffisance rénale terminale ou de certains cancers, mais pas en cas de traumatisme, de maladies auto-immunes, d'hypoxie ou d'ischémie du muscle squelettique [105].

### *2.2.2 Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A)*

La protéine plasmatique placentaire de type A (PAPP-A), décrite pour la première fois en 1974 [106], est une zinc- métalloprotéinase monomérique ayant une masse moléculaire de 200 KDa.

Elle a été isolée initialement chez la femme enceinte, chez laquelle elle augmente jusqu'au terme et que l'on utilise pour le diagnostic fœtal du syndrome de Down au premier trimestre [107].

Toutefois, au cours des dernières années, l'attention pour cette protéine a dépassé le cadre du dépistage prénatal et s'est tournée vers le domaine cardiovasculaire.

La PAPP-A est un activateur spécifique de l'IGF-1 (Insulin –like growth factor 1), médiateur de l'athérosclérose par son activité de clivage de l'IGF-1, ce qui lui confère une propriété potentiellement proathérosclérosante [108].

Elle serait produite par les cellules activées dans les plaques instables d'athérome et relarguée dans la matrice extracellulaire qu'elle dégrade provoquant la rupture de la plaque [109].

La PAPP-A serait donc un marqueur sensible et spécifique de l'instabilité des plaques d'athérosclérose, indépendant de l'âge, du sexe, des facteurs de risques cardiovasculaires ou des traitements médicamenteux du patient.

### *2.2.3 Heart-fatty acid binding protein (h-FABP)*

Les fatty acidic binding protein (FABP), sont des protéines intracellulaires qui lient de manière réversible et non covalente les acides gras non estérifiés (AGNE). Elles sont retrouvées en grande quantité dans les tissus à métabolisme aérobie (myocarde, foie, intestin) qui utilisent les AGNE comme source d'énergie [110].

La heart (h-FABP), est une petite protéine cytosolique de 132 acides aminés (14,5 kDa), très abondante dans le myocyte cardiaque. Son intérêt en cardiologie a été établi dès 1988 avec la démonstration de sa libération en cas de nécrose myocardique [111].

Sa fonction primaire est de faciliter le transport intracellulaire des acides gras de la membrane vers les mitochondries, lieu de la  $\beta$ -oxydation. Elle assure également une fonction de protection cellulaire vis-à-vis des effets délétères des acides gras libres en forte concentration [112].

La h-FABP possède des caractéristiques biochimiques proches de celles de la myoglobine [105]. Elle est utilisée comme un marqueur de nécrose à cinétique rapide et comme un outil de tri des patients suspects de SCA [113].

### **3. Marqueurs biochimiques évaluant les FRC**

#### **3.1 Homocystéine**

L'homocystéine, acide aminé soufré, est le produit de dégradation de la méthionine, acide aminé essentiel apporté par les protéines animales.

Son métabolisme est intimement lié aux autres acides aminés soufrés et aux vitamines du groupe B. Il fait appel à 3 enzymes [114]:

- ✓ La cystathionine beta synthétase (CBS) utilisant comme cofacteur la vitamine B6 ;
- ✓ La méthylène-synthétase dont le cofacteur est la vitamine B9 ;
- ✓ La méthionine synthétase dont le cofacteur est la vitamine B12.

L'hyperhomocystéinémie peut être primitive, suite à une anomalie au niveau de l'une des enzymes de ce métabolisme, ou acquise, suite à des facteurs nutritionnels, métaboliques, environnementaux, physiologiques, pathologiques ou encore médicamenteux.

L'hyperhomocystéinémie est un facteur athérogène coronaire. En effet, les données épidémiologiques ont montré que les sujets ayant une insuffisance coronaire avaient une concentration d'homocystéine significativement plus élevée que les sujets témoins (+30%), d'où l'intérêt de son dosage [87].

#### **3.2 Bilan lipidique**

Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL), bilan comprenant le dosage du cholestérol total, des triglycérides, du cholestérol des HDL ou de l'Apo A1, cholestérol des LDL ainsi que l'étude de l'aspect du sérum à +4°C [115].

Lors d'un SCA, le profil lipidique est à évaluer dans les 24 heures après l'apparition des symptômes, puis à un à trois mois après l'événement.

La concentration de (LDL)-cholestérol reste le paramètre de référence, tant pour l'initiation du traitement que pour l'évaluation des objectifs thérapeutiques [116].

Chez les patients coronariens, les valeurs anormales des triglycérides doivent être prises en compte, pour mieux maîtriser le risque de récurrence d'événements cardiovasculaires.

### **3.3 La glycémie et l'hémoglobine glyquée A1c**

L'efficacité d'un bon contrôle de la glycémie sur la prévention de la maladie coronaire, ne fait aucun doute. En effet, les complications cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité des diabétiques [117].

L'hémoglobine glyquée A1c, fraction de l'hémoglobine totale, est une hémoglobine résultant d'un processus de fixation du glucose sur l'acide aminé valine (extrémité N-terminale) de l'une des deux (parfois des deux) chaînes polypeptidiques  $\beta$  de la molécule.

Le processus métabolique d'ajout de glucose est non enzymatique : C'est une réaction de glycation à caractère final irréversible [118].

C'est un bon marqueur de l'équilibre glucidique à moyen terme. Certains auteurs l'ont proposé pour le dépistage du diabète. Cependant, cette indication demeure encore discutée même après plusieurs années de débats et de controverses [119], [120], [121].

## **C. Analyse des marqueurs biochimiques du SCA**

### **1. Phase pré-analytique**

La phase pré-analytique correspond à l'étape qui précède la réalisation du dosage. Elle comprend notamment la préparation du patient, le recueil ou le prélèvement de l'échantillon, ainsi que sa transmission au laboratoire.

La maîtrise de cette phase délicate, conditionne la qualité du dosage effectué. Il est recommandé d'accompagner chaque prélèvement d'une fiche médicale du patient qui comprend tous les renseignements nécessaires à une bonne interprétation ultérieure des résultats. Cette fiche doit être correctement remplie par le personnel soignant avant l'affectation des échantillons au service de biochimie.

Le respect des règles suivantes, permet d'assurer une bonne qualité de l'analyse effectuée ultérieurement. D'une manière générale, nous retenons ceci [85] :

- Les dosages se font sur sérum ou sur plasma hépariné après centrifugation du sang total (minimum 15 min, notamment pour la troponine), obtenu par ponction veineuse. Pour le dosage du BNP, le sang doit être prélevé sur EDTA, qui complexe les métaux divalents nécessaires à l'action de protéases empêchant ainsi la dégradation de la molécule du BNP, en une forme non cyclique biologiquement inactive et non reconnue par les anticorps utilisés pour le dosage. Il est également recommandé d'ajouter de l'aprotinine à la dose de 500UK/ml (unité kallikréine), qui est un autre inhibiteur de protéases. Quant à la détermination de la glycémie et du taux de l'Hb

A1C, elle requiert un prélèvement réalisé respectivement sur un tube contenant du fluorure de sodium ; inhibiteur de la glycolyse et un tube contenant de l'EDTA comme anti coagulant.

- Les prélèvements sont réalisés de préférence à jeun (éventuellement pour le dosage de la CRP-us, la glycémie, l'homocystéine ainsi que pour l'exploration d'une anomalie lipidique qui exigent un jeun de 12 heures avant le recueil du prélèvement) ;
- Pour l'exploration d'une anomalie lipidique, l'examen de l'aspect du sérum à + 4°C est préliminaire à toute autre investigation. En effet, l'aspect du sérum découle directement de l'aspect des lipoprotéines en solution. Ainsi, un sérum opalescent ou lactescent correspond à une augmentation des VLDL (Very Low Density Lipoprotein) ou à un défaut d'épuration des chylomicrons. Dans ce cas, un test de crémage peut être réalisé : le sérum est conservé après 24 heures à +4°C, une couche crémeuse, accompagnée d'une phase inférieure limpide, traduit la présence des chylomicrons, révélatrice d'une hyperlipoprotéïnémie de type I ou d'un prélèvement non réalisé à jeun. Une couche crémeuse après 24 heures à +4°C accompagnée d'une phase inférieure trouble traduit la présence conjointe de chylomicrons et de VLDL cholestérol. Un prélèvement trouble sans couche crémeuse est en faveur d'une augmentation des VLDL avec hypertriglycémie. un sérum d'aspect limpide traduit un bilan lipidique normal ou en cas d'hyperlipoprotéïnémie, une augmentation des LDL ou des HDL.

- Il faut éviter de prolonger le temps de pose du garrot ;
- La centrifugation se fait au maximum dans les 2 heures qui suivent le prélèvement pour éviter un contact trop long avec les érythrocytes et le risque d'hémolyse qui peut fausser le résultat ;
- Les modalités de conservation des échantillons varient en fonction de la sensibilité du marqueur. Le tableau ci-dessous résume les conditions de conservation propres à chaque marqueur.

**Tableau VI : Les modalités de conservation des différents marqueurs [85]**

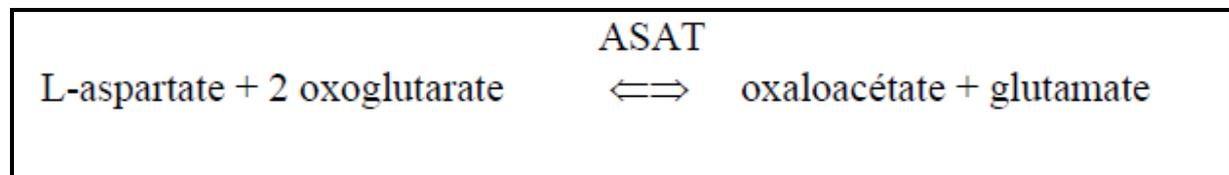
Marqueurs	Les conditions de conservation
ALAT & ASAT	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ à 25°C pendant 48 h</li> <li>➤ à 4°C pendant 1 semaine</li> <li>✓ L'ASAT reste stable plusieurs mois à -20°C.</li> </ul> <p><b>Par contre, la congélation est déconseillée pour L'ALAT.</b></p>
LDH	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 4j à T ambiante et au max 48h à +4°C.</li> <li>✓ Les LDH sont sensibles au froid, les isoenzymes 4 et 5 sont les plus labiles et leur activité disparaît après une nuit à -20°C. Toute congélation est donc déconseillée.</li> </ul>
CK totale et CK-MB	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Conservation à l'abri de l'air et de la lumière</li> <li>✓ La CK se conserve 24h à T ambiante, environ 10j à +4°C</li> </ul>
Myoglobine	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Conservation à l'abri de l'air :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 8h à T ambiante</li> <li>➤ 48h à +4°C</li> <li>➤ Plusieurs mois à -20°C</li> </ul> </li> </ul>
Troponines I/T cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ C'est un paramètre d'urgence, le prélèvement doit être acheminé et analysé immédiatement au laboratoire.</li> <li>✓ Conservation à l'abri de l'air : 24 h à +4°C (Pour un contrôle éventuel)</li> </ul>
CRP ultrasensible	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 3j à +4°C et quelques mois à -20°C</li> </ul>
BNP/pro-BNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Si l'analyse n'est pas réalisée dans les 3 heures qui suivent le prélèvement, le sang doit être centrifugé et congelé ;</li> <li>✓ La conservation dans le plasma est de 1 mois à -20°C, ou de plusieurs mois à -80°C.</li> </ul>

## 2. Phase analytique

### 2.1 Marqueurs obsolètes

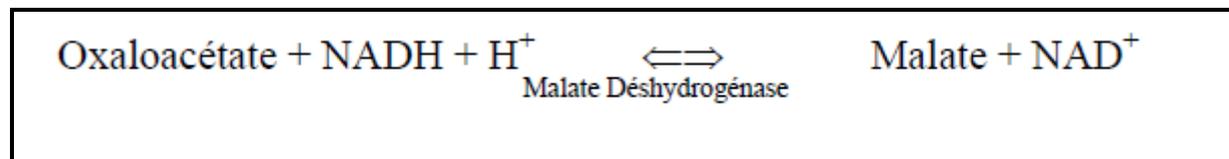
Les marqueurs enzymatiques classiques, ne sont plus d'actualité pour poser le diagnostic de l'IDM. Mais ils figurent encore dans la nomenclature des actes biologiques. Les méthodes de mesure, reposent sur la détermination des différentes activités catalytiques de ces enzymes.

La détermination de l'activité de l'ASAT, fait appel au couplage de la réaction de transamination [122]:

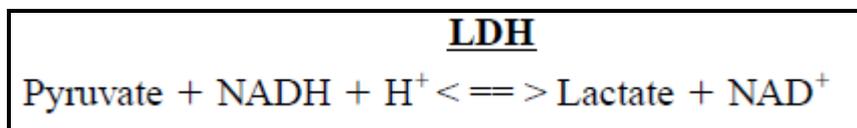


Avec une réaction indirecte mettant en œuvre le système Nicotinamide Adénine Di nucléotide (NAD<sup>+</sup> /NADH, H<sup>+</sup>).

Oxydation mesurée à 340nm.



Dans le cas de la LDH, on mesure la diminution d'absorbance du NADH, H<sup>+</sup>, à 340 nm dans la réaction de formation du lactate à partir du pyruvate [123].

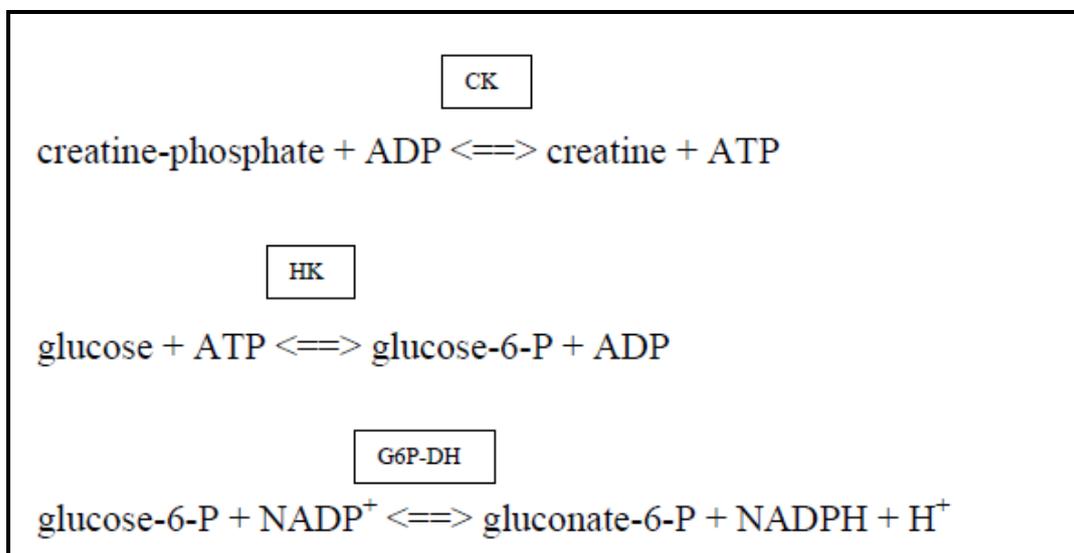


Les isoenzymes ne sont pratiquement plus dosés pour le diagnostic et le suivi d'infarctus. Leur séparation peut se faire par électrophorèse sur acétate de

cellulose ou en gel d'agarose, séparation immunologique (immunoinhibition de la sous-unité M), séparation physique ou à l'aide de substrats spécifiques.

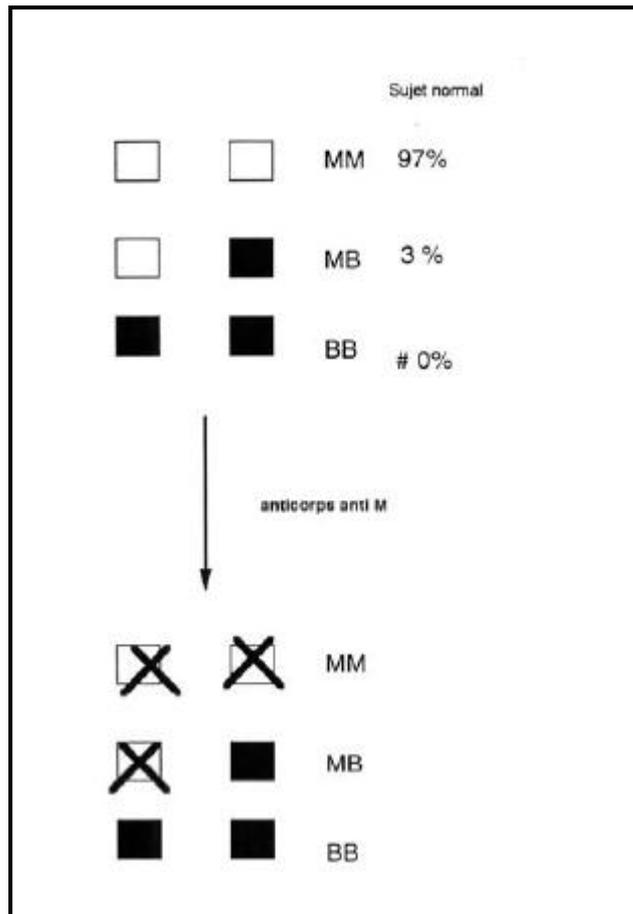
La mesure de l'activité de CK totales, fait appel à des mesures cinétiques. Elles reposent sur une réaction primaire catalysée par la CK, suivie d'une réaction auxiliaire dont l'enzyme est une hexokinase. Enfin, une dernière réaction met en jeu du NADP, catalysée par la G6PDH.

La production de NADPH par minute, est mesurée par la cinétique de l'absorbance à 340 nm [124].



La mesure de l'activité CK-MB, se fait par la méthode d'immuno-inhibition, qui repose sur le principe suivant :

Un sérum traité par des anticorps anti-M (qui inhibent l'activité catalytique des sous-unités M) ne dispose plus que de la seule activité catalytique portée par les sous unités B. En supposant l'activité CK-BB négligeable dans un sérum normal, l'activité enzymatique mesurée après inhibition et multipliée par 2 représente la fraction catalytique supportée par l'isoenzyme CK-MB [125] (figure 18).



**Figure 18 : Principe de dosage de l'activité CK-MB par immunoinhibition [83]**

## **2.2 Marqueurs actuellement disponibles**

### *2.2.1 CRP us*

Compte tenu de l'intérêt récemment démontré pour le dosage de la CRP<sub>us</sub>, notamment en cardiologie, de nouvelles techniques apparaissent visant à obtenir une bonne précision des résultats à des concentrations comprises entre 0,01 mg/l et quelques dizaines de mg/l [126].

Les méthodes actuellement les plus utilisées, peuvent être classées en 2 groupes [127]:

- Méthodes d'immunoprécipitation : Turbidimétrie, néphélémétrie ;
- Méthodes immunologiques avec traceur : réflectométrie, radio-immunologie, immunofluorescence.
- **Méthodes utilisant un traceur : la réflectométrie**

La CRP présente dans l'échantillon se lie au support et à l'anticorps antiCRP marqué à la peroxydase pour former un complexe insoluble.

Après lavage, la peroxydase est révélée par une réaction colorimétrique mesurée à 670nm par réflectométrie.

- **Immunoprécipitation**

Aujourd'hui les méthodes d'immunoprécipitation en gel, sont abandonnées, car peu sensibles, consommatrices de temps et nécessitant un délai de réponse pouvant atteindre 48h.

Les méthodes d'immunoprécipitation en milieu liquide, turbidimétrie et néphélémétrie, sont à l'inverse très utilisées.

Elles consistent à mesurer l'intensité de trouble obtenu par précipitation du complexe CRP-Ac spécifique.

Cette mesure peut se faire en point final, ou en cinétique, avec ou sans mesure de blanc. Les délais de réponse sont de l'ordre de quelques minutes.

### *2.2.2 Myoglobine*

Toutes les méthodes actuelles de dosage de la myoglobine, font appel à des techniques immunologiques, utilisant des anticorps polyclonaux ou monoclonaux [128].

On peut les classer en 3 groupes :

- ❖ Méthodes radioimmunologiques ;
- ❖ Méthodes turbidimétriques et néphélométriques ;
- ❖ Méthodes immunochimiques avec marqueurs.

○ **Les méthodes radio immunologiques**

Le dosage radioimmunologique, a été mis au point dans les années 1950, par les Américains **Berson et Yalow**. C'est une technique très précise de dosage de substances biologiques.

Elle repose sur le principe d'une liaison compétitive, mettons en présence une certaine quantité d'anticorps spécifiques (Ac) d'un antigène (Ag) donné (molécule à doser), et ce même antigène préalablement marqué par un radio-isotope (figure 19) [83].

Après séparation du complexe Ag-Ac par différentes techniques, on mesure la radioactivité qu'on va extrapoler sur une courbe d'étalonnage préalablement effectuée (figure 20) [83].

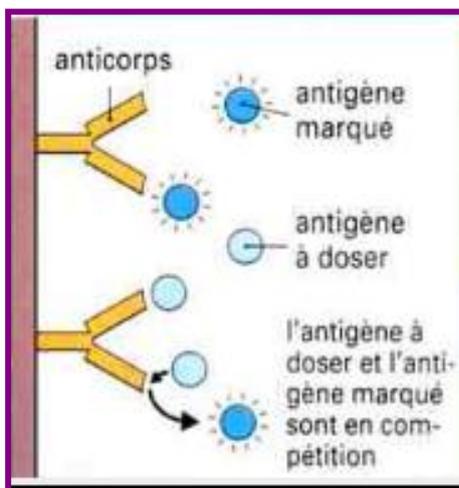


Figure 19 : Principe du dosage par compétition [83]

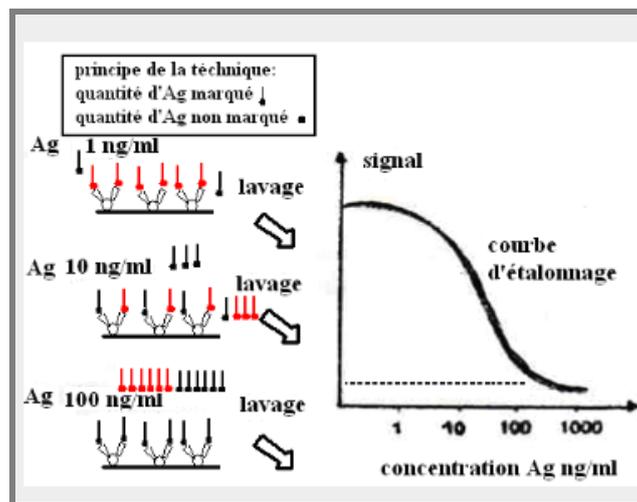


Figure 20 : La courbe d'étalonnage [83]

Le dosage de la myoglobine repose sur la compétition pour un anticorps anti-myoglobine entre la myoglobine de l'échantillon et une myoglobine marquée par l'iode<sup>125</sup>.

Après séparation du complexe Ac-Ag par précipitation, la radioactivité mesurée, est inversement proportionnelle à la concentration en myoglobine de l'échantillon.

Ces méthodes présentent de très bonnes qualités analytiques et sont souvent considérées comme méthodes de référence, mais elles possèdent les inconvénients habituels des techniques utilisant les isotopes : autorisations limitées, équipements spécifiques non adaptés à l'urgence.

#### ○ Méthodes turbidimétriques et néphélométriques

Les techniques immunonéphélométriques ou immunoturbidimétriques utilisent comme réactif des particules de latex ou de polystyrène recouvertes d'anticorps anti-myoglobine humaine.

En présence de myoglobine, la formation des complexes Ac-Ag provoque un trouble du mélange réactionnel.

On mesure la lumière diffusée par le complexe (Néphélométrie) ou la diminution de la lumière transmise (turbidimétrie), dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de la myoglobine présente dans l'échantillon [85].

Ces techniques présentent l'avantage d'être rapides, répondant au concept de l'urgence.

○ **Techniques immunochimiques avec marqueur**

➤ **Marqueurs enzymatiques**

La plupart des techniques, font appel au principe de l'ELISA de type sandwich où la myoglobine de l'échantillon, est captée par un premier anticorps fixé sur le support.

Sur ce complexe se fixe un deuxième anticorps marqué par une enzyme qui est pratiquement toujours la phosphatase alcaline (PAL).

La révélation de l'enzyme peut se faire par :

- ✚ Réaction avec un substrat comme la paranitrophényl phosphate et mesure du paranitrophényl formé par spectrophotométrie ;
- ✚ Fluorimétrie avec un substrat fluorescent, le 4-méthyl-ombelliferyl phosphate ;
- ✚ Mesure d'émission de photons (luminométrie) en présence de dioxétane phosphate (figure 21).

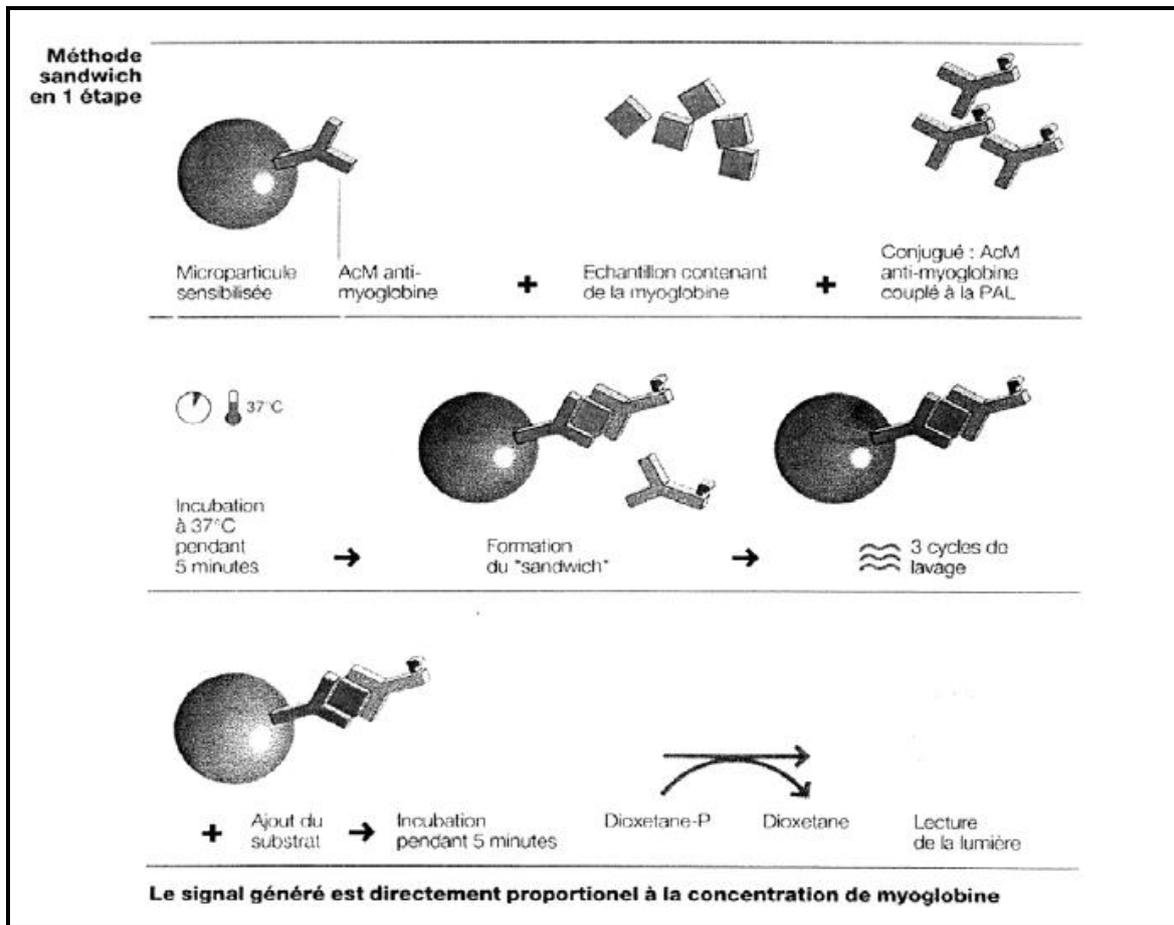
➤ **Marqueurs directement fluorescents ou luminescents**

Le même type de technique est utilisé, *Sandwich ELISA*, mais dans ce cas le deuxième anticorps est marqué avec une molécule intervenant directement dans la production du signal fluorescent ou luminescent [129] :

- Marquage luminescent avec des esters d'acridinium ou avec des sels de ruthénium ;
- Marquage fluorescent.

Toutes ces techniques immunochimiques sont proposées sur des appareils adaptés à l'urgence, les résultats peuvent être obtenus en 10 à 20 mn environ.

Elles sont nettement plus sensibles que la turbidimétrie ou la néphélémétrie, avec une gamme de dosage large, de quelques ug/l à plus de 100ug/l.



**Figure 21 : Schéma réactionnel du dosage de la myoglobine par immunoenzymofluorimétrie [83]**

### *2.2.3 CK-MB massique*

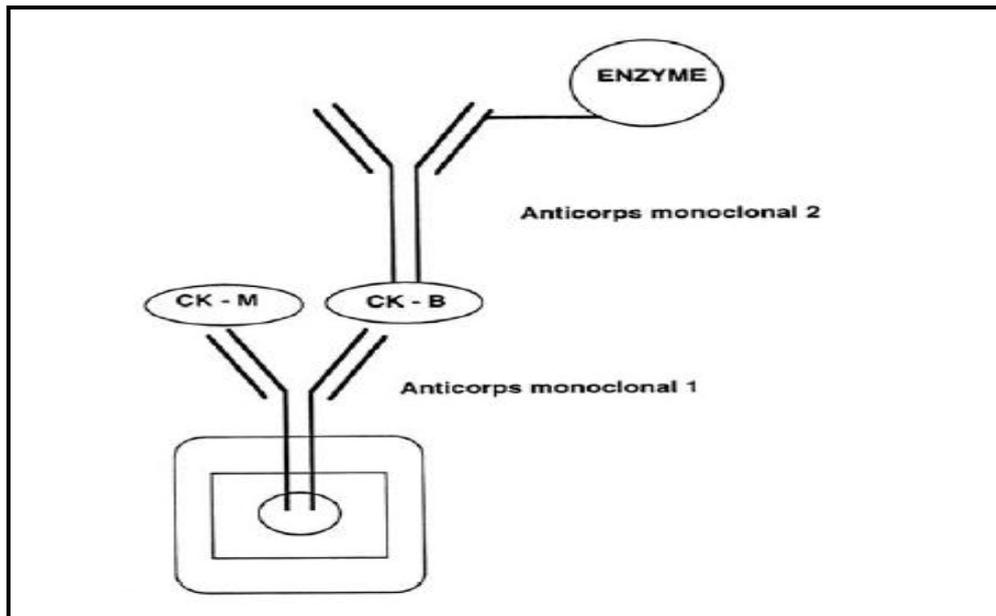
Les nouvelles méthodes immunométriques pondérales ont permis le dosage de la CK-MB en terme de masse.

C'est un dosage immunologique de type ELISA (sandwich) : Deux anticorps monoclonaux distincts sont dirigés contre les épitopes différents de la sous unité MB [130].

Le premier Ac, dit de capture, est spécifique du monomère B, tandis que le second Ac marqué (Ac de révélation) est spécifique du monomère M.

L'intensité du signal émis par le marqueur est proportionnelle à la masse de la CK-MB immobilisée (figure 22).

Les méthodes diffèrent par leur mode de révélation.



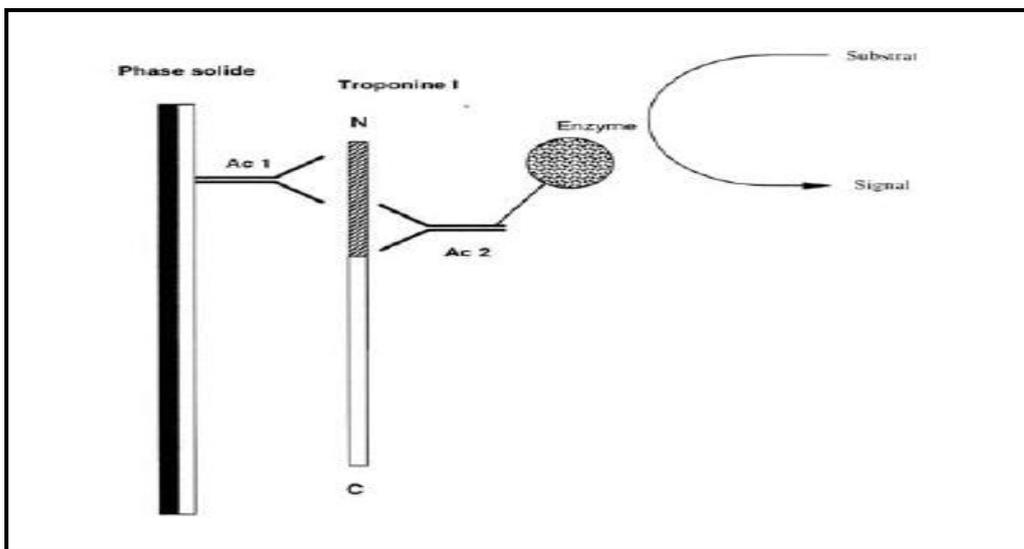
**Figure 22 : Principe de dosage de la CK-MB par enzyme immunoanalyse [83]**

#### *2.2.4 Troponines cardiaques*

Les isoformes cardiaques de la troponine I et de la troponine T, sont dosées par techniques immunologiques ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) type « sandwich », dont le principe est [131]:

- Un premier anticorps anti-troponine est fixé sur une phase solide ;
- Le sérum à doser est mis en contact avec cet anticorps ;

- Un deuxième anticorps monoclonal anti-troponine nommé conjugué sur lequel est fixé un système de révélation;
- Puis il y a élution de la partie du conjugué non fixée à la troponine (en excès) ;
- Enfin révélation grâce à l'addition d'un substrat spécifique qui émettra un signal proportionnel à la quantité d'anticorps donc de troponine retenue en sandwich, c'est-à-dire présente au départ dans le sérum.



**Figure 23 : Principe général du dosage des troponines [83]**

#### *2.2.4.1 Méthodes de dosage des TnTc*

Le dosage de la troponine T, est commercialisé uniquement par la société Roche. Il consiste à prendre en sandwich des épitopes différents de la TnTc par 2 anticorps monoclonaux, l'anticorps de capture conjugué à la biotine et l'anticorps de révélation conjugué à une peroxydase [132].

La première génération de tests pêchait par manque de spécificité pour l'isoforme cardiaque. Depuis plusieurs générations de tests se sont succédées, améliorant cette spécificité et la rapidité d'exécution du dosage [133].

Le tableau VII [133] regroupe des modèles d'automates présents dans le marché qui dosent la TnTc au laboratoire central ou en délocalisé.

**Tableau VII : Principaux automates dosant la TnTc [133]**

<i>Dosage au laboratoire central (appareils de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations)</i>					
Marque	Automate	Détection	Valeurs de référence	Centrifugation	Délai d'analyse
<b>Roche Boehringer Mannheim</b>	ES (Enzymum™) TnT	Colorimétrique	< 0,1 µg/l	10 à 15 min	45 min
<b>Roche Boehringer Mannheim</b>	Elecsys™ (TnT Stat)	Électrochimio- luminescence	< 0,1 µg/l	10 à 15 min	18 min
<i>Dosage en biologie délocalisée</i>					
<b>Roche Mannheim Boehringer</b>	Raid Assay II™	Visuelle	< 0,08 µg/l	non	15 min

#### *2.2.4.2 Méthodes de dosage des TnIc*

Vu l'intérêt clinique de la troponine I, son dosage par contre, est proposé par plusieurs sociétés pharmaceutiques (Tableau VIII). Ce sont des méthodes immunologiques de type sandwich comme précédemment dont la phase finale peut être de nature colorimétrique, fluorimétrique ou luminescente. Ces méthodes se différencient par la nature des épitopes reconnus ou par les

anticorps monoclonaux ou polyclonaux utilisés. Tout cela entraîne une grande diversité dans les limites de détection analytique, de sensibilité et les valeurs des seuils décisionnels.

En outre, ces méthodes ne sont pas standardisées, mais un étalon international a été défini récemment, il s'agit du complexe ternaire TnI-TnT-TnC [134]. Tous les fournisseurs doivent proposer des dosages qui sont traçables à cet étalon international.

**Tableau VIII : Principaux automates dosant la TnIc [133]**

<i>Dosage au laboratoire central</i>					
Marque	Automate	Détection	Valeurs de référence	Centrifugation	Délai d'analyse
<b>Bayer</b>	Immuno 1™	Fluorescence	< 0,1 µg/l IDM ≥ □□□ µg/l	10 à 15 min	23 min
<b>Beckmann</b>	Access™	Chimioluminescence	< 0,1 µg/l	10 à 15 min	15 min
<b>Dade Behring</b>	Dimension RxL™	Amplification enzymatique colorimétrique	< 0,05 µg/l IDM ≥ □ 1,5 µg/l	10 à 15 min	17 min
<b>Dade Behring</b>	Stratus Cardiac System™	Fluorescence	< 0,03 µg/l IDM ≥ 1,5 µg/l	non	13 min
<i>Dosage en biologie délocalisée</i>					
<b>Dade Behring System™</b>	Stratus Cardiac	Immunofluorescence	< 0,03 µg/l IDM ≥ □ 1,5 µg/l	non	13 min
<b>Biomedical Diagnostic</b>	Triage Cardiac™	Immunofluorescence	< 0,4 ng/µl	non	15/20 min

### *2.2.4.3 Dosage des Troponines ultrasensibles*

Les progrès réalisés dans les dosages des troponines se sont concrétisés par l'apparition en **2007** de dosages dits : ***ultrasensibles*** [135].

Actuellement, ils concernent la TnIc et un dosage de la TnTc ultrasensible est en cours de commercialisation. Ces dosages se caractérisent d'un point de vue analytique par des valeurs du 99<sup>ème</sup> percentile très basses et une précision analytique à 10 % pour des valeurs proches voire inférieures au 99<sup>ème</sup> percentile.

Pour le cas de la troponine T, alors que la limite de détection avec la technique classique est de **0,01** µg/L, elle n'est que de **0,001** µg/L avec le dosage ultrasensible [136].

Le recul sur ces dosages demeure faible mais ne remet pas en cause les recommandations actuelles.

### *2.2.5 BNP et NT pro-BNP*

Actuellement les taux plasmatiques de BNP peuvent être mesurés au moyen de deux grands types de méthodes :

#### **✓ La méthode classique immunoradiologique**

Encore appelée « méthode chaude », elle fut la première mise au point par le laboratoire Shionogi [137]. Elle utilise une méthode sandwich sur phase solide : Deux anticorps monoclonaux sont préparés contre deux sites antigéniques (région C terminale et structure annulaire du BNP). Le premier est adsorbé sur la bille et le second est marqué à l'iode 125 qui est utilisé comme traceur. Les molécules présentes dans les échantillons à tester sont prises en sandwich entre les deux anticorps. L'excès du traceur est alors éliminé par

lavage. Il ne reste alors sur la bille que le complexe Ag (BNP)/ Ac adsorbé/Ac marqué.

La radioactivité alors mesurée est proportionnelle à la quantité de BNP initialement présente dans l'échantillon [138].

Cette technique est celle sur laquelle le recul est le plus grand.

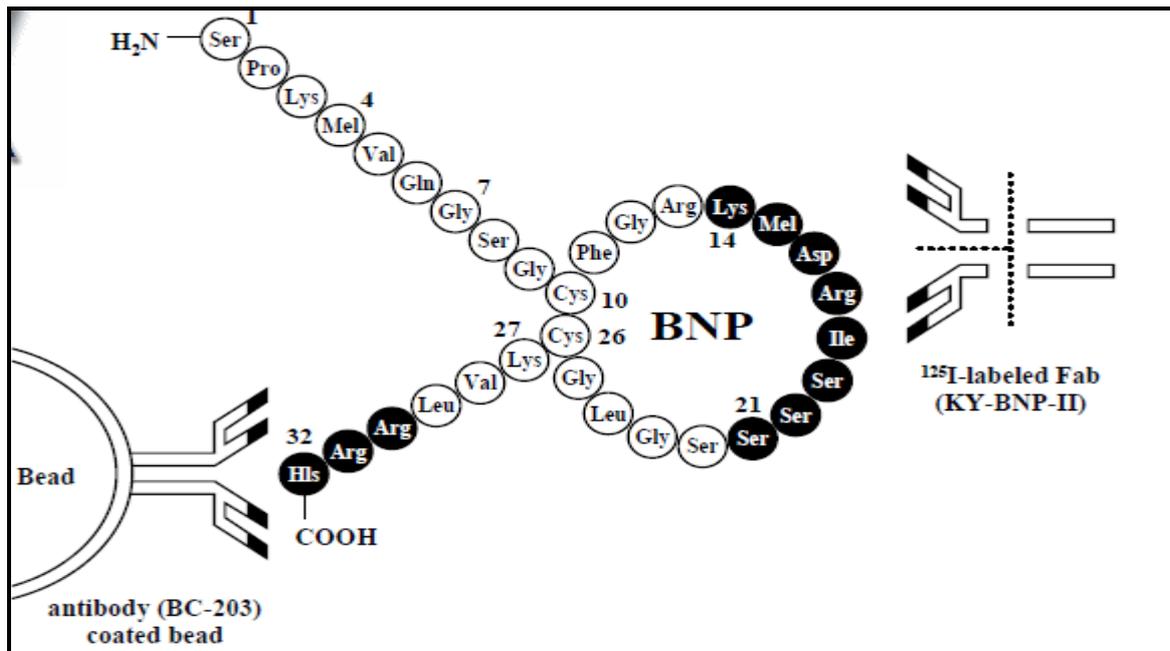


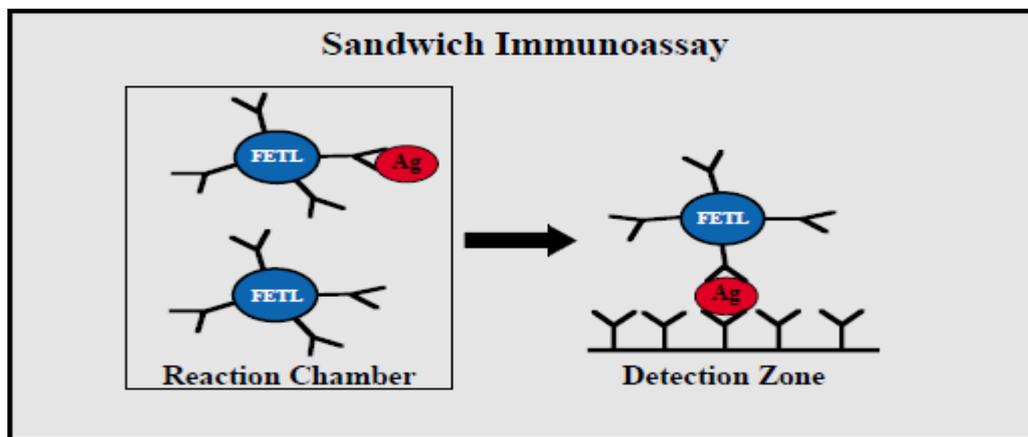
Figure 24 : Principe du dosage immunoradiométrique du BNP [83]

### ✓ **Technique par immunofluorescence**

Encore appelée « méthode froide », elle est de découverte plus récente [139]. Elle est commercialisée par la société Biosite par l'intermédiaire de son système « in time triage ». Il s'agit d'un examen de biologie médicale délocalisée.

La technique utilise une cassette test à usage unique, sur laquelle on dépose une goutte de l'échantillon. Une quantité prédéterminée migre par capillarité dans la chambre réactionnelle et réagit avec un anticorps recombinant de souris conjugué fluorescent. Après un temps d'incubation, le mélange Ag-Ac migre vers une ligne de détection, où il est capturé par un anticorps monoclonal fixé. La fluorescence du complexe, proportionnelle à la concentration de BNP, est mesurée dans un Fluorimétrie [140].

Le résultat est obtenu en 15 minutes. L'avantage de ce système est sa praticabilité et sa rapidité, il utilise un fluorimètre portable, pouvant même être utilisé dans les services cliniques.



**Figure 25 : Principe du dosage immunométrique du BNP triage [83]**

Il est important de noter que chacun des fournisseurs a fait le choix du BNP ou du NT-pro BNP : de ce fait, aucun automate ne dispose de trousse pour doser les deux marqueurs simultanément.

Les tableaux IX et X résument respectivement les différentes techniques utilisées pour le dosage du BNP et NT-proBNP [141].

**Tableau IX : Méthodes de dosage du BNP [141]**

Laboratoire	Analyseur	Méthode
<i>Cisbio</i>	Shionoria BNP®	RIA sandwich
<i>Bayer</i>	Advia Centaur®	Chimiluminescence
<i>Biosite</i>	Triage®	Sandwich immunoenzymatique révélé par fluorescence
<i>Beckman</i>	Synchron LX 725®	
	UniCel DxL 800®	
	Access II®	
<i>Abbott</i>	AXSYM®	Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA)

**Tableau X : Méthodes de dosage du NT-proBNP [141]**

Laboratoire	Analyseur	Méthode
<i>Shionogi</i>		
<i>Roche</i>	Elecsys®	Sandwich électrochimiluminescence
<i>Dade-Behring</i>	Rxl HM®, Xpand HM®, Status CS®	
<i>Synx</i>	Nexus Dx CHF POC®	Compétition/détection enzymatique EIA-MidproBNP EIA-proBNP
<i>DPC</i>	Immulite 2000®	
<i>Biomedica Gruppe</i>		

## 2.3 Marqueurs évaluant les FRC

### 2.3.1 Homocystéine (Hcy)

L'homocystéine circulante est très peu présente sous forme libre, elle est sous forme de dimère d'homocystéine ou sous forme de disulfure mixte (homocystéine-cystéine) liés aux protéines.

Les techniques de dosage quantifient l'homocystéine totale et nécessitent une étape de déprotéinisation [142].

Le dosage peut être réalisé par :

- HPLC avec détection fluorimétrique [143] ;

- HPLC avec détection électrochimique [144];
- Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse [145];
- Méthode radio enzymatique [146] ;
- Technique immunonéphélométrique. Il s'agit d'une méthode par compétition entre la SAH (S-adénosyl-Homocystéine), formé par transformation enzymatique de l'Hcy, et la S-adénosyl-cystéine (SAC) conjuguée, ajoutée au mélange réactionnel, pour se fixer aux anticorps anti-SAH fixés sur les particules de polystyrène.

### *2.3.2 Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)*

La méthode de référence du dosage du cholestérol total, repose sur la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie masse [147]. Cependant, le dosage du cholestérol en routine fait appel à une méthode enzymatique associant une réaction principale à une réaction indicatrice de Trinder.

Pour le dosage du cholestérol des HDL, il existe actuellement des méthodes de précipitation sélectives semi automatisées et des techniques de dosage directes entièrement automatisées.

Les méthodes de précipitation comprennent deux étapes : en premier lieu, une précipitation des lipoprotéines contenant des apoprotéines B (VLDL, LDL, IDL, chylomicrons) puis une quantification du cholestérol HDL, contenu dans le surnageant [148].

Quant au dosage du cholestérol des LDL, la méthode de référence reste l'ultracentrifugation mais différentes méthodes ont été mises au point afin de

déterminer la concentration du cholestérol des LDL, incluant des méthodes de calcul et de dosages directs ou indirects.

Les méthodes de détermination par calcul sont nombreuses. La formule de calcul la plus connue est celle établie en 1972 par **William Friedwald**. Elle permet d'évaluer le cholestérol LDL à partir du cholestérol total, du cholestérol HDL et des triglycérides. C'est une approximation de la concentration de cholestérol LDL mais nécessite trois dosages distincts, dont les erreurs globales se cumulent et entachent le résultat final d'un risque d'erreur non négligeable [149].

Les méthodes par précipitation qualifiées de « méthodes indirectes » consistent à précipiter sélectivement le cholestérol LDL (sulfate de polyvinyle, sulfate de dextran, anions polycycliques). Il peut être évalué après dissolution du précipité ou par calcul.

Les méthodes de dosage des triglycérides comprennent une étape préliminaire commune à toutes les réactions, qui consiste à hydrolyser les triglycérides pour en libérer le glycérol, quantifiée dans une seconde étape. La réaction de dosage du glycérol la plus utilisée est représentée dans la figure ci-dessous. Une autre méthode, moins employée consiste à mesurer l'absorbance à 340 nm du NADH, H<sup>+</sup> formé après action d'une glycérodéshydrogénase [150].

Les apolipoprotéines A1 et B sont dosées par des techniques immunonéphélométriques ou immunoturbidimétriques. Il s'agit de techniques d'immunoprécipitation en milieu liquide par formation d'un complexe antigène-anticorps, où l'antigène est l'apoprotéine et l'anticorps polyclonal est dirigé contre la molécule d'intérêt [151].

### 2.3.3 Dosage de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée A1c

#### 2.3.3.1 Dosage de la glycémie

Les méthodes enzymatiques sont les plus utilisées pour le dosage du glucose. Elles mettent à profit l'action catalytique du glucose oxydase, de l'hexokinase ou du glucose déshydrogénase [152].

##### ➤ Méthode à la glucose-oxydase

La glucose-oxydase catalyse l'oxydation du glucose selon l'équation :



L'oxydation du glucose par la glucose-oxydase peut être évaluée par photométrie.

Dans la mesure photométrique, une réaction peroxydasique, greffée à la réaction de la glucose-oxydase, réduit le peroxyde formé en H<sub>2</sub>O alors qu'un accepteur d'oxygène est oxydé en produit coloré :



##### ➤ Méthode à l'hexokinase

Dans la méthode à l'hexokinase, la concentration du glucose est évaluée par les réactions en chaîne suivantes :

$\text{D-glucose} + \text{ATP} \rightarrow \text{Glucose-6-PO}_4 + \text{ADP}$  (1) catalysée par l'hexokinase.

$\text{Glucose-6-PO}_4 + \text{NAD} \rightarrow \text{6-phosphogluconate} + \text{NADH}_2$  (2) catalysée par Glucose-6-PO<sub>4</sub> déshydrogénase

Comme la production du NADH<sub>2</sub> est proportionnelle à la quantité de glucose, la réaction est suivie par l'augmentation de l'absorption à 340 nm.

➤ **Méthode à la glucose-déshydrogénase**

La glucose-déshydrogénase permet de doser le glucose en une seule étape :



La réaction est suivie en mesurant l'absorbance du NADH<sub>2</sub> à 340 nm.

*2.3.3.2 Dosage de l'hémoglobine glyquée A1c*

L'hémoglobine glyquée A1c peut être dosée soit par [153] :

- Les techniques chromatographiques qui peuvent se présenter sous forme de colonne aussi bien en HPLC qu'en chromatographie liquide basse pression. L'Hb A1c est éluée de façon spécifique par rapport aux autres Hb et elle est quantifiée par calcul des aires des pics d'élution ;
- Les techniques électrophorétiques mais elles sont de moins en moins utilisées ;
- Les techniques immunologiques qui utilisent des anticorps dirigés contre le peptide N-terminal glyquée des chaînes β. L'HbA1c est calculée par rapport à l'Hb totale à l'aide d'une gamme d'étalonnage titrée.

Actuellement le dosage de l'hémoglobine glyquée (Hb A1c) est devenu le gold standard des examens biologiques chez le sujet diabétique. C'est l'un des marqueurs les plus pertinents pour la surveillance et le dépistage des complications du diabète.

Une des principales difficultés d'interprétation de l'Hb glyquée réside dans le fait que plusieurs principes de dosages existent avec des valeurs usuelles différentes. Pour cette raison, les firmes ayant mis au point les différentes techniques de dosage de l'Hb A1c ont essayé avec l'aide des diabétologues et des biologistes de standardiser son dosage. L'aboutissement en est l'homogénéisation des résultats de l'Hb A1c [154].

Le tableau XI présente une synthèse des conditions pré analytiques ainsi que les techniques de dosage des différents marqueurs cardiaques.

**Tableau XI : Synthèse des conditions pré analytiques et des techniques de dosage des différents marqueurs cardiaques**

<i>Marqueurs</i>	<i>Prélèvement</i>	<i>Tube</i>	<i>Techniques de dosage</i>
<i>ASAT</i>	<i>Sérum (tube sec)</i>  <i>Plasma (tube contenant héparinate de Li)</i>	  	<i>-Technique spectrophotométrique UV-Visible</i>
<i>LDH</i>	<i>Sérum (Tube sec)</i>  <i>Plasma (Tube héparinate de Li)</i>	  	<i>-Technique spectrophotométrique UV-Visible</i>
<i>CK totale</i> <i>CK-MB activité</i> <i>CK-MB massique</i>	<i>Sérum (Tube sec)</i>  <i>Plasma (Tube contenant héparinate de Li)</i>	  	<i>- Technique spectrophotométrique UV-Visible (Mesures cinétiques)</i>  <i>- Méthode d'inhibition.</i>  <i>- Méthode immunométriques (Sandwich).</i>
<i>CRP us</i>	<i>- Sérum (Tube sec)</i>  <i>-Plasma (Tube contenant héparinate de Li)</i>	  	<i>-Méthodes d'immunoprécipitation : Turbidimétrie, Néphélométrie ;</i>  <i>-Méthodes immunologiques avec traceur : Réflectométrie, Radio-immunologie, Immunofluorescence</i>
<i>Myoglobine</i>	<i>-Sérum (Tube sec)</i>  <i>-Plasma (Tube contenant héparinate de Li)</i>	  	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Méthodes radio-immunologiques ;</i></li> <li>○ <i>Méthodes turbidimétriques et néphélométriques ;</i></li> <li>○ <i>Méthodes immunochimiques avec marqueur</i></li> </ul>

**Tableau XI : Synthèse des conditions pré analytiques et des techniques de dosage des différents marqueurs cardiaques (suite)**

<b>Troponines I et T cardiaques</b>	-Le prélèvement est réalisé de préférence sur un tube hépariné		- Techniques immunométriques (ELISA, ECLIA)
<b>BNP et Pro-BNP</b>	Le prélèvement doit se faire sur un tube EDTA		- 2 types de méthodes : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Méthode de référence immunoradiologique</li> </ul> Technique froides (immunofluorescence, ECLIA)
<b>Homocystéine plasmatique</b>	-Le prélèvement se fait sur tube hépariné  - Tube contenant EDTA comme anticoagulant	  	-HPLC avec détection fluorimétrique ; -HPLC avec détection électrochimique ; -Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie masse ; -Méthode radio-enzymatique ; -Technique immunonéphélométrique.
<b>Bilan lipidique</b>	- Le prélèvement doit se faire après un jeun de 12 heures  - Sérum (Tube sec)  -Plasma (Tube contenant héparinate de Li)	  	- Méthodes enzymatiques (Cholestérol, Triglycérides)  - Méthodes de précipitation sélectives semi automatisées, ou techniques de dosage directes entièrement automatisées (Cholestérol des HDL)  - Techniques de calcul ou de dosages directs ou indirects (Cholestérol des LDL)  - Techniques immuno-néphélométriques et immuno-turbidimétriques (Apolipoprotéines A1 et B)
<b>Glycémie</b>	- Prélèvement à jeun sur tube contenant le fluorure de sodium		-Méthode enzymatique
<b>Hémoglobine A1c</b>	- Sang total prélevé sur EDTA		-Techniques chromatographiques  - Techniques électrophorétiques  -Techniques immunologiques

### 3. Phase post-analytique

Les valeurs de référence ainsi que les interférences affectant les dosages des marqueurs cardiaques précédemment étudiés sont reportés dans les tableaux XII, XIII.

**Tableau XII : Synthèse des valeurs de références et interférences des marqueurs cardiaques obsolètes**

<b>Marqueurs</b>	<b>Valeurs usuelles</b>	<b>Interférences</b>
<b>ASAT</b>	<p>En fonction de la T° [83] :</p> <p>-10-45 UI /L à 37°C    0-0,75 uKat/L</p> <p>-10-35 UI/L à 30°C    0-0,50 uKat/L</p>	<p>-Hémolyse (présence de cette enzyme dans le GR en quantité relativement importante : ASAT globulaire /ASAT sérique=15) [85].</p>
<b>LDH</b>	<p>Varient en fonction de la technique utilisée [83]. A 37°C :</p> <p>-190-370 UI /L</p> <p>-3,17-6,17 uKat/L</p>	<p>-Hémolyse (activité de LDH augmentée de 17% pour une quantité d'Hb de 15umol/l et de 60% pour une concentration de 60 umol/l [85].</p> <p>-Bilirubine /Lipémie : Résultats par défaut</p> <p>- Certains médicaments (acide p-aminosalicylique / chloroquine) : effet inhibiteur [85]</p>
<p><b>CK totale</b></p> <p><b>CK-MB activité</b></p> <p><b>CK-MB masse</b></p>	<p>En fonction de la T° et de la technique [83] :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 0-2,2 uKat/L à 30°C</li> <li>✓ 15-130 UI/L à 30°C</li> <li>✓ &lt;200 UI/L à 37°C</li> </ul> <p>Les valeurs usuelles de la CK-MB :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mesure de l'activité                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0-10 UI/L à 37°C</li> <li>- 0-0,167 uKat/L</li> </ul> </li> <li>✓ Dosage pondéral                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0-6 ug/L</li> </ul> </li> </ul>	<p>-Hémolyse : Augmentation de l'activité de la CK totale [85], interférence dans les techniques par immunoinhibition pour le dosage de la CK-MB [87].</p> <p>- Pour le dosage des CK-MB par immunoinhibition:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Présence d'isoenzyme BB : les sous-unités B de MB ne sont pas distinguées, ce qui conduit à une erreur par excès ou de formes de CK atypiques (macro CK)</li> </ul> <p>-Interférence des Ac hétérophiles ou des Ac anti souris lors du dosage pondéral de la CK-MB [87].</p>

**Tableau XIII : Synthèse des valeurs usuelles et interférences des marqueurs cardiaques actuellement disponibles**

<b>Marqueurs</b>	<b>Valeurs usuelles</b>	<b>Interférences</b>
<b>Myoglobine</b>	<p>- &lt;70 ug /L [85] (quelle que soit la technique)</p> <p>-Légère augmentation avec l'âge</p>	<p>-Fausses réactions positives : facteurs rhumatoïdes à forte concentration, sérums hyperlipémiques ou troubles qui peuvent conduire à des agglutinations non spécifiques ou en cas d'auto agglutination de la suspension de particules [85].</p> <p>- Fausses réactions négatives : présence d'excès d'antigène ou lorsque les réactifs ne sont pas revenus à t° ambiante.</p>
<b>CRP us</b>	<p>-1 mg/l : Sujets âgés de 25 à 34 ans</p> <p>- 2 mg /l : Sujets entre 65 et 74 ans [83].</p>	<p>-Risque de développer une précipitation non spécifique de protéines faiblement solubles dans l'échantillon [85] :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lipoprotéines ;</li> <li>○ Facteurs rhumatoïdes ;</li> <li>○ Alpha 2 macroglobuline ;</li> <li>○ Ig M ;</li> <li>○ Immunoglobulines monoclonales.</li> </ul> <p> <b>Résultat par défaut</b></p> <p>-Phénomène de prozone observé si excès d'Ag (la CRP peut dépasser 1000 fois sa valeur normale)</p>
<b>BNP et NT-pro-BNP</b>	<p>-Augmentent avec l'âge et chez la femme [85].</p> <p>-Absence de standardisation, les valeurs normales varient selon la technique utilisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pour Shionora BNP, les valeurs pour l'homme de 20 à 60 ans sont de 7-7,3 ng /l</li> <li>✓ Pour Triage BNP :&lt; 50 ng /l</li> </ul>	<p>- Hémolyse importante [141]</p> <p>-Lipémie</p> <p>-Ictère</p> <p>-Biotine</p> <p>-Urémie</p> <p>-Créatinémie</p>
<b>Troponines cardiaques I et T</b>	<p>-La valeur de la troponine circulante sanguine chez le sujet sain est très basse à la limite de détection des différents systèmes de détection</p> <p>-Une valeur seuil de 0,04-0,06ng/ml pour la TnT et une valeur de 0,1 ng/ml pour la TnI peut être envisagée pour la majorité des tests [85].</p>	<p>-Interférence de la fibrine dans la phase pré-analytique, lorsque le sérum est utilisé comme prélèvement [155].</p> <p>- Interférences liées à la présence de facteur rhumatoïde [156] ou d'anticorps hétérophiles [157].</p> <p>- Faux négatif pour la TnI cardiaque observé chez un patient présentant des anticorps anti TnI [158].</p>

**Tableau XIV : Synthèse des valeurs usuelles et interférences  
des marqueurs cardiaques évaluant les RCV**

<b>Marqueurs</b>	<b>Valeurs usuelles</b>	<b>Interférences</b>
<b>Homocystéine totale</b>	♂ :9,6 µmol/l ♀ :8,4 µmol/l [159]	- La pose d'un garrot et la position horizontale font respectivement diminuer l'homocystéinémie de 6,3% et 2,8% [140].
<b>Bilan lipidique</b>	<p>● <b>Cholestérol total</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3,60 - 6,40 mmol/l soit 1,4 - 2,5 g/l.</li> <li>- La cholestérolémie normale ou recommandée correspond en fait à une cholestérolémie optimale pour un niveau de risque donnée. Elle ne doit pas être interprétée isolément mais en association avec les autres FR [160]</li> <li>- La NSFA (la nouvelle société française d'athérosclérose) recommande un cholestérol après 20 ans inférieur à 2g/l [161]</li> </ul> <p>● <b>Cholestérol des HDL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,9 mol/l - 2 mmol/l soit 0,35 - 0,80 g/l [162]</li> </ul> <p>● <b>Cholestérol des LDL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2,6 mmol/l - 4 mmol/l soit 1 - 1,5 g/l [163]</li> <li>- la valeur du cholestérol LDL doit être interprétée en corrélation avec le nombre de FR que présente le patient ainsi [163] : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En absence de FR, la valeur du cholestérol LDL doit être inférieure à 2,2g/l ;</li> <li>▪ En présence d'un seul FR, elle doit être inférieure à 1,9g/l ;</li> </ul> </li> </ul>	<p>-L'impact des interférences : le taux des IDL, l'ictère, l'hypertriglycémie, l'hémolyse sur le taux du cholestérol HDL varie en fonction de la méthode utilisée.</p> <p>- Une concentration de cholestérol HDL supérieure à 3 mmol/l en moyenne permet une surestimation du cholestérol LDL [162].</p> <p>-une triglycémie supérieure à 8 mmol/l n'interfère pas ou peu sur le dosage, quelle que soit la méthode utilisée, ce qui permet de réaliser une détermination du LDL cholestérol chez des sujets non à jeun [164].</p>

**Tableau XIV : Synthèse des valeurs usuelles et interférences des marqueurs cardiaques évaluant les RCV (suite)**

<p><i>Bilan lipidique</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Présence de 2 FR, le taux doit être inférieur à 1,6g/l ;</i></li> <li>▪ <i>En cas d'antécédent de maladie cardio-vasculaire, la valeur doit être inférieure à 1g/l.</i></li> </ul> <p align="center">● <i>Triglycérides</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>0,6 - 1,8 mmol/l soient 0,7 - 2 g/l [162]</i></li> <li>- <i>L'ARCOL préconise des valeurs inférieures à 2,30 mmol/l soit 2,5 g/l [162]</i></li> </ul> <p align="center">● <i>Les apolipoprotéines</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Apoprotéine A1 &gt; 1,2 g/l</i></li> <li>- <i>Apoprotéine B &lt; 1,3 g/l [162]</i></li> </ul>	<p><i>-La présence d'IDL même en faible quantité conduit à une surestimation du cholestérol LDL [162].</i></p> <p><i>- Les HDL riches en ApoE et la lipoprotéine X interfèrent avec certaines méthodes [165].</i></p> <p><i>-Glycogène endogène : surestimation du taux des triglycérides [166].</i></p>
<p><i>Glycémie / Hb A1c</i></p>	<p><i>-La valeur normale de la glycémie varie entre 0,7 et 1,10 g/l</i></p> <p><i>-Le taux de l'hémoglobine glyquée A1c varie en fonction de la technique utilisée, généralement entre 4-9% [167].</i></p>	<p><i>-Hémolyse</i></p> <p><i>-Hémoglobinopathie</i></p> <p><i>-Insuffisance rénale</i></p> <p><i>-Triglycéridémie élevée</i></p> <p><i>-Non respect du jeûne (glycémie)</i></p> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> <span style="font-size: 2em;">}</span> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;"><b>HbA1c</b></span> </div>

## **D. Proposition d'une fiche de suivi médicale et d'un guide de prélèvement des marqueurs biochimiques cardiaques**

Eu égard à l'importance de la phase pré-analytique dans le processus d'analyse de tout paramètre biologique et notamment les marqueurs biochimiques des SCA, nous avons jugés nécessaire d'élaborer une fiche de suivi médicale ainsi qu'un guide de prélèvement concernant ces paramètres.

Il s'agit là d'une obligation réglementaire et d'une exigence des référentiels de la qualité (GBEA, normes ISO 15189).

L'objectif de l'élaboration de ces documents est de mieux maîtriser cette phase du processus analytique extra laboratoire, de sensibiliser le personnel médical et paramédical à l'intérêt d'une meilleure gestion de l'étape pré-analytique dont ils sont les principaux acteurs, enfin de garantir une interprétation adéquate des résultats associée à une meilleure prise en charge du patient.

### **1. Fiche de suivi médicale**

Nous proposons un modèle mis en annexe. Ce document qui comporte des données relatives au patient notamment *nom, prénom, âge, sexe, origine géographique, antécédents pathologiques personnels et familiaux, poids, taille, IMC, habitudes alimentaires et toxiques, le mode de vie et surtout la date et l'heure du prélèvement.*

### **2. Guide de prélèvement**

C'est un document élaboré sous 2 formes : forme papier (petit livret) et support informatique qui seront joints à cette thèse.

## E. Apport des différents marqueurs cardiaques

### 1. Cinétique d'apparition des différents marqueurs cardiaques

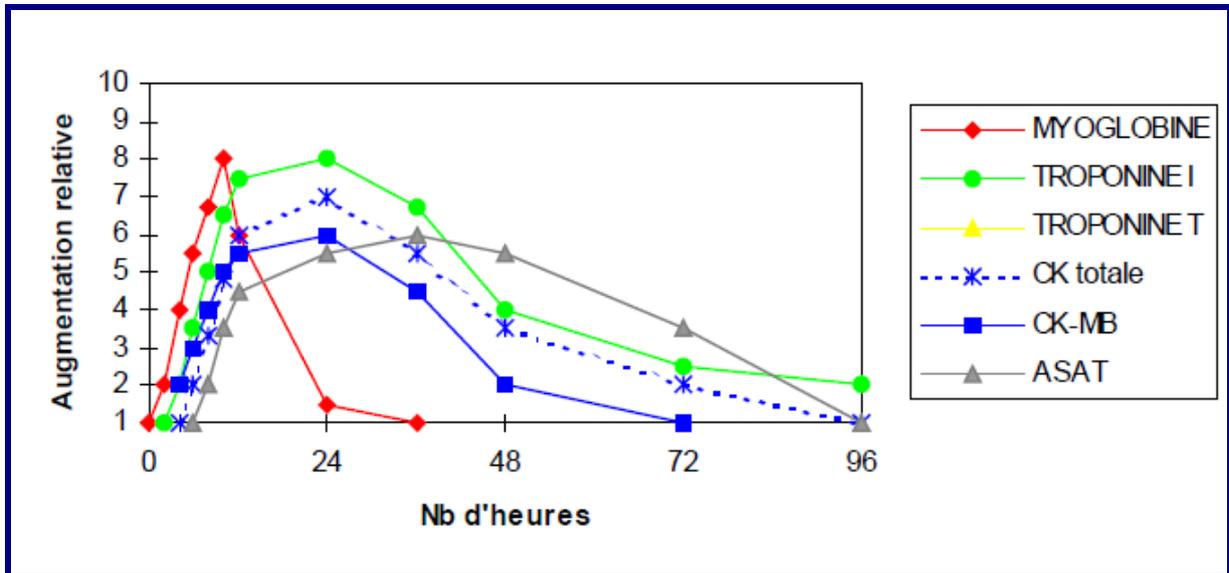


Figure 26 : Cinétique d'apparition des principaux marqueurs cardiaques [83]

Tableau XV : Caractéristiques des principaux marqueurs cardiaques [83]

Marqueurs	PM	Détection	Pic	Normalisation	Valeurs normales
Myoglobine	17800	2-4h	8-12h	24-36h	0,90 ug/l
Troponine I	22500	3-6h	12-24h	5-10j	1,5ug/l
Troponine T	37500	3-12h	12-24h	5-14j	0,10ug/l
CK totale	87000	6-8h	20-24h	3-4j	0-2,20 ug/l
CK-MB	87000	4-6h	12-20h	2-3j	0-6ug/l
ASAT	110000	8-10h	36-48h	4-5j	0-0,60 uKal

## **2. Apport des marqueurs cardiaques non spécifiques**

### **2.1 ASAT**

L'activité ASAT augmente entre la 8<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> heure après le début de l'IDM, le pic se situant entre la 36<sup>ème</sup> et la 48<sup>ème</sup> heure, et le retour à la normale après 4 à 5 jours [168].

Bien qu'elle soit souvent mesurée au laboratoire de Biochimie, son manque de spécificité, son absence de précocité et sa signification limitée expliquent le déclin de son intérêt dans le diagnostic de l'IDM.

En effet, elle augmente dans de nombreuses autres circonstances cliniques :

- ✓ Embolie pulmonaire ;
- ✓ Myocardite ;
- ✓ Cytolyse hépatique ;
- ✓ Atteinte musculaire squelettique.

### **2.2 LDH**

Après une ischémie myocardique, l'activité enzymatique de la LDH1 augmente vers la 20<sup>ème</sup> heure. Le pic se situant vers le 3<sup>ème</sup> jour. Puis les valeurs d'activité décroissent pour se normaliser vers le 10<sup>ème</sup> jour.

La LDH ne permet pas un diagnostic précoce d'IDM à cause de sa spécificité médiocre et sa sensibilité insuffisante [169].

Elle peut permettre tout de même, un diagnostic rétrospectif grâce à sa persistance dans le sérum, il y aurait de plus une corrélation entre l'activité de la LDH et la taille de la lésion ischémique, ce qui en ferait un marqueur non invasif de la masse nécrosée et permettrait la surveillance de l'évolution de l'infarctus.

### **2.3 CK totale et CK-MB activité**

Les CK totales apparaissent dans le flux sanguin à partir de la 6<sup>ème</sup> à la 8<sup>ème</sup> heure, après le début de l'infarctus. Le pic se situe de la 20<sup>ème</sup> à la 24<sup>ème</sup> heure et elles reviennent à la normale après 3 à 4 jours.

La mesure de l'activité des CK totales seule, ne présente un intérêt que pour le diagnostic rétrospectif de l'IDM [170].

## **3. Apport des marqueurs cardiaques actuellement utilisés**

### **3.1 CRP us**

Le dosage de la CRP us est proposé essentiellement dans le dépistage et l'évaluation du risque cardiovasculaire en prévention primaire (sujets sains) [171]:

- Un taux de CRPus inférieur à 1 mg/l est associé à un risque faible de développer un problème cardiaque ;
- Un taux compris entre 1 et 3 mg/l est associé à un risque modéré ;
- Un taux supérieur à 3 mg /l est associé à un risque élevé ;
- Un taux supérieur à 10 mg /l traduit un processus inflammatoire actif, nécessitant de renouveler le dosage 2 à 3 semaines plus tard.

Ces seuils émanent de recommandations américaines (Américain Heart Association, 2003), qui proposent la CRPus aux patients ayant un risque intermédiaire, et non en dépistage du risque cardiovasculaire dans la population générale [172].

La mesure de la CRPus apporte une excellente prédiction concernant le risque de premier infarctus du myocarde, supérieure à celle apportée par les différents marqueurs lipidiques. L'association, LDL-cholestérol et CRPus, a démontré son efficacité dans la prédiction du risque de survenue d'un accident cardiovasculaire dans les 8 ans [173].

La CRP n'a en revanche aucune valeur diagnostique et ne prédit ni la présence ni l'étendue des lésions retrouvées par coronographie [174].

Elle est le reflet dans l'angor instable de l'instabilité des plaques et de l'inflammation de l'ensemble de la vascularisation coronaire et pas du territoire souffrant.

Elle constitue un marqueur indépendant et complémentaire de la troponine concernant la mortalité à deux ans après un angor instable [175].

### **3.2 Myoglobine**

La relation entre la myoglobinémie et l'infarctus du myocarde, a été établie très tôt par KAGEN en 1975 [83].

Aujourd'hui, la myoglobine est le marqueur cardiaque qui répond le mieux à la définition de marqueur précoce car sa sensibilité est très supérieure aux autres marqueurs dès la 2<sup>ème</sup> ou la 3<sup>ème</sup> heure après le début des symptômes et son dosage peut être très rapide.

Elle atteint son maximum en 8 à 12 heures et se normalise en 24 à 36 heures après le début des douleurs [176].

C'est le marqueur négatif de l'infarctus du myocarde : son absence d'élévation entre 3 et 7 heures après le début de la douleur permet d'exclure l'IDM. Mais c'est surtout comme marqueur non invasif de la reperfusion que la

myoglobine est employée, puisque sa cinétique est différente suivant que l'artère est obstruée ou non [177].

La myoglobine peut également présenter un intérêt dans la recherche d'une récurrence précoce. En effet, si une récurrence se produit avant que la concentration sérique du marqueur soit redescendue à son niveau de base, elle peut passer inaperçue. Un marqueur à cinétique rapide comme la myoglobine, dont le retour à la normale se fait généralement en moins de 24 heures, prend alors tout son sens.

### **3.3 CK-MB massique**

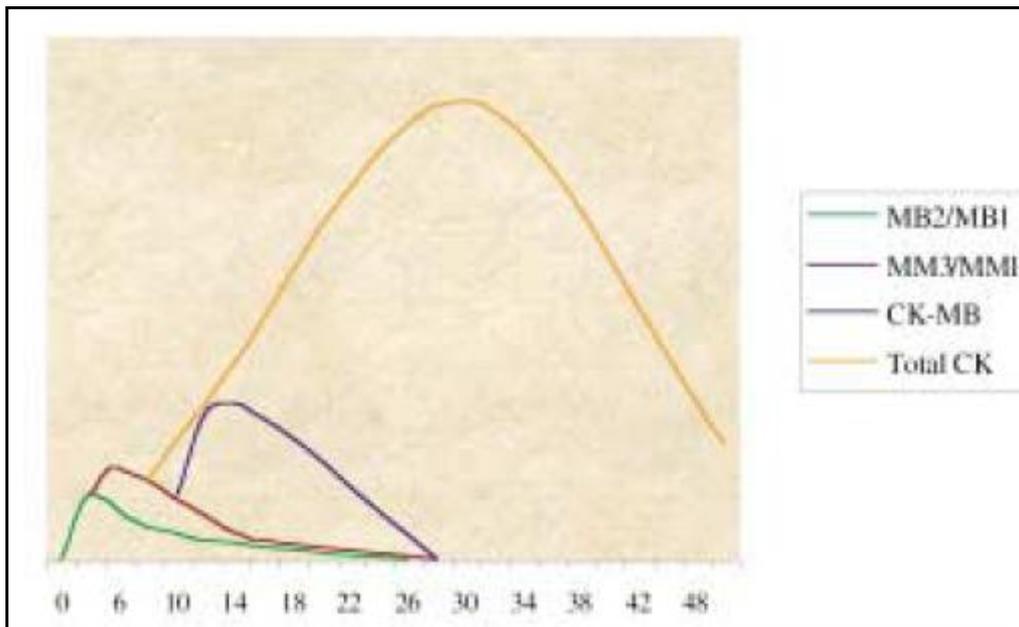
La concentration de CK-MB devient détectable par les techniques massiques dans les 3 à 6 heures qui suivent le début d'un IDM, avec un pic vers les 20 heures et retour à la normale en environ 72 heures.

Elle est plus sensible que la concentration de CK totale, une concentration de CK-MB supérieure à 2 ug/l permet de repérer un SCA avec ou sans onde Q [178].

Cependant, la spécificité cardiaque de la CK-MB, nettement meilleure que celle de la CK totale, n'est pas parfaite, malgré son amélioration par l'usage de l'IR.

Une meilleure spécificité semble apportée par le dosage des isoformes des isoenzymes particulièrement les rapports MM3/MM1 et MB2/MB1 qui s'élèvent 1 à 2 heures après la douleur, donc plus précocement que la CK-MB [179] (figure 30).

Un rapport CKMB2/CKMB1 supérieur à 1,5 semble avoir une bonne sensibilité diagnostique dans les 6 premières heures de l'IDM [180].



**Figure 27 : Cinétique des isoenzymes et des isoformes de la CK après un IDM [85]**

### **3.4 Troponines cardiaques**

Du fait de leur spécificité myocardique, c'est bien évidemment dans les situations de souffrance myocardique, que le dosage des troponines I et T va être particulièrement utile.

Les SCA peuvent être considérés comme un continuum pathologique [181]. Une élévation même modérée des marqueurs définit un patient à risque. L'importance de ce risque est proportionnelle à l'élévation de la concentration en troponines I ou T [182].

Il existe pour les troponines deux seuils diagnostiques :

- ✓ Le premier est défini comme la valeur correspondant au 97,5<sup>e</sup> percentile d'une population indemne de pathologie cardiaque et définit la valeur seuil de la population de référence ;
- ✓ Le deuxième, seuil décisionnel de l'IDM, doit être calculé par la construction des courbes ROC (receiver operating characteristic curve) en comparant une population présentant un IDM à une population de patients indemnes de pathologies cardiovasculaires.

Tout patient présentant une valeur intermédiaire entre les deux seuils, doit être suivi et il est considéré comme présentant des dommages myocardiques [183].

Leur élévation est précoce : 4 heures après le début des douleurs thoraciques. Leur maximum est atteint en 12 heures et se maintient jusqu'à 48 heures. Cette cinétique est assez voisine de celle de CK-MB, mais son taux demeure élevé pendant 10 jours, ce qui permet le diagnostic rétrospectif d'une douleur thoracique [184].

Dans les IDM avec élévation du segment ST, l'élévation de la troponine ne vient que confirmer le diagnostic. À l'opposé, dans les IDM sans élévation de ce segment, l'élévation de la troponine permet de classifier et d'adapter le traitement [185].

En dehors du diagnostic de l'IDM vrai, la troponine permet également de déceler des souffrances myocardiques où la nécrose est moins importante tel l'angor instable [186].

Toute augmentation de troponine doit en effet être classée comme signe de souffrance myocardique, prise en compte et le patient suivi pour la recherche de pathologies sous-jacentes.

Chez les patients en angor instable, la troponine a une valeur prédictive de survenue de complications cardiaques à court et moyen terme : décès, IDM, revascularisation en urgence [187].

Au cours de la reperfusion, on observe un phénomène de Wash-out qui consiste en un lavage interstitiel par la circulation rétablie par la perfusion qui entraîne une libération massive et plus précoce des substances accumulées dans le secteur interstitiel au cours de l'ischémie puis diminution rapide de ce paramètre, témoignant de l'efficacité de la reperfusion.

La reperfusion survient dans un intervalle de 90 à 120 minutes après le début du traitement, c'est pourquoi l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) préconise de mesurer dans 2 prélèvements réalisés à 90 minutes d'intervalle, les valeurs de ces marqueurs cardiaques [188].

### **3.5 BNP/ NT-pro BNP**

Si l'intérêt du dosage du BNP ou du NTproBNP est bien établi dans la surveillance et le diagnostic de l'insuffisance cardiaque, l'utilisation de ces marqueurs dans le pronostic des SCA est plus récente.

Les valeurs de BNP augmentent au cours de l'infarctus du myocarde, mais tardivement (24 heures), et ne peuvent donc servir de diagnostic [189].

En revanche, ce paramètre est un bon marqueur de remodelage cardiaque. De plus, il constitue un indicateur indépendant de survie et il est corrélé au risque d'apparition d'événements graves à 30 jours et 10 mois [190].

Après son augmentation, le BNP revient lentement aux taux de base, en 4 à 5 semaines. Cependant, un second pic peut se dessiner après 5 à 6 jours, cette recrudescence serait de mauvais pronostic au cours de l'évolution de la pathologie, elle est en effet plus élevée chez les patients en récurrence [191].

Donc l'intérêt majeur du BNP, réside dans sa valeur prédictive négative tout en étant bien corrélé avec la sévérité de la maladie [192].

## IV-CONCLUSION

L'urgence coronaire reste un enjeu majeur de santé publique au cours duquel le facteur temps est d'importance vitale. La santé publique au Maroc est compromise par ce genre de pathologie, les chiffres de plus en plus alarmants en témoignent.

La prise en charge des SCA est multidisciplinaire, elle implique plusieurs acteurs où le biologiste joue un rôle indéniable. En effet, les différents marqueurs cardiaques occupent une place essentielle dans les stratégies diagnostique, thérapeutique et pronostique des SCA.

Ces stratégies s'orientent désormais vers la prescription d'un panel de marqueurs cardiaques, chacun amenant une information indépendante. Le choix des marqueurs devra être judicieusement fait en fonction du stade évolutif de la maladie afin d'éviter des prescriptions inutiles et coûteuses.

La nouvelle réforme de la biologie médicale établie en 2010, est là pour nous le rappeler : chacun doit avoir accès à une biologie médicale de qualité prouvée et rémunérée à sa juste valeur.

Cette démarche ne peut réussir que par une bonne concertation clinico-biologique qui doit être faite dans les 2 sens :

- Du Clinicien vers le Biologiste, pour la communication des renseignements cliniques via une fiche de suivi médicale dûment remplie ;
- Du Biologiste vers le Clinicien, pour la mise à disposition de guide d'utilisation des marqueurs biologiques, notamment cardiaques, d'où l'intérêt du présent travail.

# RÉSUMÉS

## **RESUME**

**Titre:** Les marqueurs biochimiques cardiaques des syndromes coronariens aigus (SCA).

**Mots clés :** Biomarqueur-Syndrome Coronarien Aigu- Guide de prélèvement

**Auteur:** ZGANI ASMAA

**Rapporteur :** Pr. OUZZIF ZOHRA

Les syndromes coronariens aigus (SCA), tournant évolutif de l'athérosclérose coronarienne, représentent un continuum de situations cliniques secondaires à une ischémie myocardique aigue s'étendant de l'angor instable à l'infarctus transmural du myocarde.

Cette pathologie représente, à l'heure actuelle, un problème majeur de santé publique. Elle est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde, notamment à l'échelle nationale où les chiffres de plus en plus alarmants en témoignent.

Les marqueurs biochimiques des SCA, comptent des paramètres contribuant au diagnostic de cette entité pathologique, à son suivi, à l'évaluation de son pronostic ou encore à l'analyse des facteurs de risque cardiovasculaires pour une prévention secondaire éventuelle.

Les premiers marqueurs enzymatiques (*ASAT, ALAT, LDH, CKtotale, CK-MB activité*), manquent totalement de spécificité et ne sont plus d'actualité pour poser le diagnostic des infarctus du myocarde (IDM), mais ils figurent encore dans la nomenclature des actes biologiques.

Le développement des méthodes immunologiques a permis le dosage pondéral des paramètres traçant la cinétique et l'évolution des SCA. Certains sont actuellement à notre disposition (*CRP-ultrasensible, Myoglobine, CK-MB-masse, Troponines I et T cardiaques, BNP, NTproBNP*), d'autres sont au cours de validation (*IMA, h-FABP, PAPP-A*).

Dans le cadre de notre travail, nous avons essayé de définir chacun de ces paramètres, de souligner leur intérêt dans la prise en charge de cette pathologie et d'élaborer un guide de bon usage de ces différents marqueurs, regroupant les différents aspects du processus analytiques propres à chacun d'entre eux et qui sera mis à la disposition des cliniciens.

## **SUMMARY**

**Title:** Biochemical cardiac markers of acute coronary syndroms (ACS).

**Key words:** Biomarker - acute coronary syndroms - Blood collection guide.

**Author:** ZGANI ASMAA

**Rapporteur:** Pr. OUZZIF ZOHRA

Acute coronary syndroms (ACS), an evolutive turning point of coronary atherosclerosis, represent a continuum of clinical situations secondary to an acute myocardic ischemia extending from unstable angor to the transmural infarction of the myocardium.

This pathology represents, at the present time, a major issue of public health. It is one of the leading causes of morbidity and mortality in the world, particularly at the national level, where the increasingly alarming figures testify to this fact.

ACS biochemical markers constitute parameters contributing to the diagnosis of this pathological entity, its follow-up, the evaluation of its prognosis as well as the analysis of the cardiovascular risk factors for a possible secondary prevention.

The first enzymatic markers (*ASAT, ALAT, LDH, total CK, CK-MB activity*), completely lack specificity and are no longer under consideration to pose the diagnosis of myocardial infarctions (MI), but they still appear in the nomenclature of biological acts.

The development of immunological methods made it possible to measure the ponderal concentration of parameters tracing the kinetics and evolution of ACS. Some are currently at our disposal (*supersensitive CRP, Myoglobine, mass CK-MB, Troponines I and T, BNP, NTproBNP*), others are being validated (*IMA, h-FABP, PAPP-A*).

Within the setting of our work, we have tried to define each of these parameters, to highlight their importance in the assumption of this pathology and to work out a guide of good use of such various markers, gathering the different aspects of the analytical process relative to each of them.

## ملخص

**العنوان:** علامات القلب البيوكيماوية لأعراض الانسداد التاجي الحاد

**الكلمات الأساسية:** علامة بيولوجية . أعراض الانسداد التاجي الحاد . المرشد إلى أخذ عينات من الدم.

**المؤلف:** زكاني أسماء

**المقرر:** الأستاذة أوزيف الزهرة

إن أعراض الانسداد التاجي الحاد، باعتبارها نقطة تحول في تصلب شرايين تاج القلب، تمثل امتدادا للحالات السريرية الجانبية لنقص الأكسجين الحاد في عضلة القلب، حيث يتراوح بين الذبحة غير المستقرة و احتشاء عضلة القلب عبر الجدار .

وتمثل هذه الحالة المرضية في الوقت الراهن مشكلة كبرى للصحة العمومية. و تعد أحد الأسباب الرئيسية للمرض و الوفاة في العالم، و خاصة على المستوى الوطني كما تشهد على ذلك الأرقام المخيفة بشكل متزايد.

و تمثل العلامات البيوكيماوية لأعراض الانسداد التاجي الحاد عوامل متغيرة تسهم في تشخيص هذه الحالة المرضية و تتبعها و تقييم تشخيصها فضلا عن تحليل المخاطر على القلب و الأوعية الدموية، قصد الحصول على حماية ثانوية في نهاية المطاف.

إن علامات الأنزيم الأولى (الأسبرتات ناقلة الأمين و الأليلين ناقل الأمين و اللكتات نازع الهيدروجين و أنزيم الكرياتين العام، و نشاط أنزيم الكرياتين MB ) تفتقر كليا إلى التحديد و لا يتم اعتمادها حاليا قصد وضع تشخيص احتشاء عضلات القلب، غير أنها مازالت تدرج في إطار ما يصطلح عليه بالأفعال البيولوجية.

مكن تطور الأساليب المناعية من قياس التمرکز الوازن للعوامل المتغيرة التي تستشف حركية و تطور أعراض الانسداد التاجي الحاد . و تتوفر حاليا على بعض هذه البرامترات ( بروتين C التفاعلي البالغ الحساسية و الميوغلوبين و كتلة أنزيم الكرياتين MB و تروبونينات القلب من فصيلة I و T و فصيلة B من البيبتيد مدر الصوديوم و الأمين النهائي من طليعة الهرمون في فصيلة B من البيبتيد مدر الصوديوم ) بينما يجري التحقق من برامترات أخرى (احتشاء عضلات القلب الحاد و بروتين القلب ملزم الدهون و بروتين A للبلازما المقترنة بالحمل).

و في إطار هذا العمل، حاولنا تحديد كل عامل من هذه العوامل المتغيرة، و إبراز أهميتها في هذه الحالة المرضية و بلورة دليل للاستعمال الجيد لمختلف العلامات يتضمن مختلف جوانب العمليات التحليلية الخاصة بكل واحد منها.

ANNEXE



## FICHE DE SUIVI MEDICALE

### **Laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'Hôpital Militaire D'Instruction Mohamed V**

Date et heure du prélèvement :

Nom et Prénom :

Age :

Sexe :

Taille :

Poids :

IMC :

Origine géographique :

Profession :

Antécédants pathologiques personnels et familiaux :

Hygiène de vie :

- Prise d'alcool : oui  non

Quantité : .....

- Tabagisme : jamais  toujours  sevré

Quantité .....P/A (nombre de paquet/jour x nombre d'années)

- Traitements :

- Activité physique : oui  non

RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Batard E, Trewick D, Geuffet J.P, Le Conte P, Potel G.** Le syndrome coronarien aigu sans sus décalage du segment ST aux urgences. Réanimation 2004 ; 13 :507-515.
  
- [2] **Weil E, Assez N, Goldstein P.** Stratégie de prise en charge des syndromes coronariens aigus. Encyclopédie Médicochirurgicale (Médecine d'urgence) 2007 : 25-020-B-20.
  
- [3] **Motreff P.** Facteurs de risque cardiovasculaire. Information diététique 2006 : 1-4.
  
- [4] **Lewis WR.** Chest pain emergency units. Curr Opin Cardiol 1999; 14 :321-328.
  
- [5] **Direction de la Planification et des Ressources Financières (DPRF), Service des Etudes et de l'Information Sanitaire (SEIS).Ministère de la santé publique-Maroc.Santé en chiffres 2007 ; 222p.**
  
- [6] **Lévy P.** Les nouveaux marqueurs cardiaques dans l'exploration des syndromes coronariens aigus. Sang thrombose vaisseaux 2004 ; 16 : 289-294.
  
- [7] **Debierre V, Longo C, Potel G.** Prise en charge du syndrome coronarien aigu à domicile. Urgence pratique 2005 ; 70 :37-39.
  
- [8] **Juliard J.M.** Prise en charge pharmacologique du syndrome coronarien aigu. Réanimation 2010 ; 19 :95-102.

- [9] **Loire R** .Anatomie pathologique de l'IDM.Encyl.Med.Chir cœur vaisseaux 1987 :11030.
- [10] **[10]-Berkow.R** Maladies du cœur et du péricarde. Manuel Merck 2<sup>ème</sup> édition, Editions d'Après Paris 1994 ; chap. 25 :469-478 .
- [11] **Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology /World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature.** Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979; 59:607-609.
- [12] **Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN.** Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T.*Am Heart J* 1997; 133:596-598.
- [13] **The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction.** *JAm Coll. Cardiol* 2000; 36 : 959-969.
- [14] **Tony C, Lee M.D, Monge M.D** .Définition universelle de l'infarctus du myocarde .Cardiologie Conférences Scientifiques 2007 ; 12 :10.
- [15] **ThygesenK, Alpert J.S, White HD.**JoinESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173-2195.

- [16] **Benamer H, Steg P.G.** Angor instable Introduction. Annales Cardiologie Angéiologie 2001; 50 :357-358.
- [17] **Braunwald E.** Unstable angina:Classification .Circulation1989; 80 :410-414.
- [18] **Ferrières J.** Épidémiologie et athérosclérose. Sang thrombose vaisseaux 1998 ; 10 : 339-342.
- [19] **Dujardin J.J, Cambou J.P.** Épidémiologie de l'infarctus du myocarde.EMC-Cardiologie Angéiologie 2005 ; 2 :375-387.
- [20] **Cambou J.P, Ferrières J, Ruidavets JB.** Épidémiologie à l'échelle européenne et française de l'infarctus du myocarde. Données du projet MONICA. Arch. Mal Cœur 1996 ; 89 : 13-28.
- [21] **Keys A.** Seven countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge: Harvard University Press 1980.
- [22] **Ducimentière P.** La fréquence de la maladie coronaire en France et le paradoxe français. Med Sci 2003; 10: 1040-1044.
- [23] **The World Health Organization MONICA Project: A major international collaboration.**J Clin Epidemiol 1988; 41: 105-114.
- [24] **Richard JL.** Le projet MONICA. Un programme OMS de recherché cardiovasculaire.Rev Epidemiol Santé Publique 1998 ; 36 :325-334.

- [25] **Yusuf S, Reddy S, Anand S.** Global burden of cardiovascular diseases. PartII: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001; 104:2855-2864.
- [26] **Woo K, Donnan S.** Epidemiology of coronary arterial disease in the Chinese. *Int J Cardiol* 1989; 24: 83-93.
- [27] **Reddy K, Yusuf S.** Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998; 97:596-601.
- [28] **Goff DC, Nichaman MZ, Chan W.** Greater incidence of hospitalized myocardial infarction among mexican-americans than non- Hispanic whites: the Corpus Christi Heart Project. *Circulation* 1997; 95: 1433-1440.
- [29] **US Bureau of census. Profiles of general demographic characteristics: 2000 Census of population and housing Washington DC: US Bureau of the Census; 2000.**
- [30] **Sans S, Kesteloot H, Kromhout D.**The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe .Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe.*Eur Heart J* 1997; 18:1231-1248.
- [31] **Watson R.** Heart disease rising in central and eastern Europe.*BMJ* 2000; 320: 467.

- [32] **Lorgis L, Zeller M, Beer JC.** Epidémiologie du syndrome coronarien aigu en Europe. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2007 ; 56 :S2-S7.
- [33] **Fayard M, Buttard P, Cusey-Sagnol I.** Le profil de risque dans l'infarctus du myocarde: une évaluation indispensable pour la comparaison des populations. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2009; 58:11-19.
- [34] **Tunstall H, Kuuslasmaa K, Amouyel P.** Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization-MONICA Project. *Circulation* 1994; 90 :583-612.
- [35] **Barbara.** Le symposium du cœur. *Wissenschaft. Science pharma journal* 2009; 11-14
- [36] **O'Callaghan A.C.** The REGICOR registry and the epidemiology of myocardial infarction in Spain: forging a path. *Rev Esp. Cardiol* 2007; 60:342-345.
- [37] **Murray C, Lopez A.** The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press; 1996.
- [38] **Elasmi M, Feki M, Sanhaji H.** Prévalence des facteurs de risqué cardiovasculaires conventionnels dans la population du Grand Tunis. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2009 ; 57 : 87-92.

- [39] **Baudin B, Cohen A.** Données épidémiologiques des maladies cardiovasculaires et prise en charge des accidents cardiovasculaires. *Revue Francophone des Laboratoires* 2009 ; 409 :27-39.
- [40] **Doyle JT.** Risk factors in coronary heart disease. *N Y State J Med* 1963; 63: 1317-1320.
- [41] **Blacher J, Ducimetirke P, Safar M.** Qu'est ce qu'un facteur de risqué cardiovasculaire? *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2002; 5:290.
- [42] **Grundey SM.** Primary prevention of coronary heart disease integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999;10 : 988-998.
- [43] **De Gevigney G, Delahaye F, Roth O.** Epidémiologie de l'infarctus du myocarde chez le sujet âgé. *Lettre Thrombolyse* 2003; 38:77-82.
- [44] **Assez.N, Goldstein.R, Lorian.O, Cuny.J, Gibert.P.**Syndromes coronariens aigus et personnes âgées.*Medecine d'urgence* 2003:87-105.
- [45] **Katiri O.** Etude des facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients admis pour SCA (étude rétrospective sur 367 cas à HMMVI).Thèse de Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, 2009.
- [46] **[McLaughlin M, Cassel C.** Demography and epidemiology of cardiovascular disease in old age. In: Chesler E, editor. *Clinical cardiology in the elderly*. New York: Futura Publishing Company; 1999: 3-16.

- [47] **Marrugat J, Sala J, Aboal J.** Epidemiology of cardiovascular disease in women. *Rev ESP Cardiol* 2006; 59:264-274.
- [48] **Hasdai D, Behar S, Wallentin L.** A prospective survey of characteristics, treatments and outcome of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin. *Eur Heart J* 2002; 23:1190-1201.
- [49] **Insua JT, Sacks HS, Lau J.** Drug treatment of hypertension in the elderly: meta-analysis. *Ann intern med* 1994; 121:355-362.
- [50] **Kannel WB, Castelli WP, Gordon T.** Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971; 74 :1-12.
- [51] **Emmerich J.** Anomalies lipidiques: facteur favorisant ou agent étiologique de l'athérosclérose. *Arch Mal Cœur* 1998; 91:13-9.
- [52] **Austin MA, Edwards KL.** Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:167-171.
- [53] **Labrousse F.** Hypertriglycémie. *Encycl. Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier) Endocrinologie-Nutrition*, 10-368-D-10, 2002 :5 .

- [54] **UK Prospective Diabetes Study Group.** Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- [55] **Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S.** effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952.
- [56] **Whincup PH, Gilg JA, Emberson JR.** Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *BMJ* 2004; 329:200-205.
- [57] **Cambou JP.** L'ischémie myocardique: économie de santé et données épidémiologiques. *Médecine Nucléaire* 2008; 32:425-430.
- [58] **Barone-Adesi F, Vizzini L, Mertelli F.** Short term effects of Italian smoking regulation on rates of hospital admission for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 24: 68-72.
- [59] **Sargent RP, Shepard RM, Glantz SA.** Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. *BMJ* 2004; 328: 977-980.
- [60] **Bartecchi C, Alsever RN, Nevin-Woods C.** Reduction in the incidence of acute myocardial infarction associated with a citywide smoking Ordinance. *Circulation* 2006; 114 :1490-1496.

- [61] **Ferrières J.** Épidémiologie nutritionnelle de la maladie coronaire. Arch Mal Cœur 2003;96 :13-29.
- [62] **Kromhout D, Keys A, Aravanis C.** Food consumption patterns in 1960s in seven countries. Am J Clin Nutr 1989; 49:889-894.
- [63] **Singh RB, Dubnov G, Niaz MA.** Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Study): a randomised single blind trial. Lancet 2002; 360 :1455-1461.
- [64] **Galinier M, Pathak A, Roncalli J, Massabuau P.** Cœur et obésité. Encycl. Méd Chir. (Elsevier, Paris) Cardiologie 2006, 11-071-A-20:1-7.
- [65] **Cardillo C, Campia U, Iantorno M, Panza JA.** Enhanced vascular activity of endogenous endothelin-1 in obese hypertensive patients. Hypertension 2004;43:36-40.
- [66] **Delahay F, Bory M, Cohen A, Danchin N et al.** Recommandations de la société française de cardiologie concernant la prise en charge de l'infarctus du myocarde après la phase aigue. Arch. Mal. Cœur Vaiss. 2001 ; 94 :696-725.
- [67] **Vesin C, Horellou MH, Mairesse S, Conard J, Safar M, Blacher J.** Homocystéine et risque cardiovasculaire. Sang Thrombose Vaisseaux 2007; 19, n° 3: 143-9:144.

- [68] **Kaare Harald B.** Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infraction. N. Engl. J. Med. 2006(April); 354:1578-1588.
- [69] **Capron L.** Atherosclérose. Avant-propos. Rev Prat 1999; 49:2079-2080.
- [70] **Glorian M, Limon I.** L'athérosclérose, une maladie inflammatoire. Revue Francophone Des Laboratoires 2007; 389: 43-48.
- [71] **Emmerich J.** Maladies des vaisseaux. Velizy. Doin. 1998 :57-75.
- [72] **Goran K, Hansson M.D.** Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. The New England Journal of Medicine 2005; 352:1685-1695.
- [73] **Stary C, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W.** A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 1995; 15:1512-1531.
- [74] **Bauters C, Amouyel P, Ferrières J.** Athérombose, tome 1. Paris. 2001. 110 pp.
- [75] **Bauters C.** les accidents athérombotiques aigus: rupture de la plaque et thrombose. Arch Mal Cœur 2002 ; 95(VII) : VII 11-VII 13.

- [76] **Paul JL, Baudin B.** Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. *Revue Francophone Des Laboratoires* 2009; 409 : 41-50.
- [77] **Forrester JS.** Role of plaque rupture in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2000; 86:15J-23J.
- [78] **Kinlay S, Ganz P.** Relation between endothelial dysfunction and the acute coronary syndrome: implication for therapy. *Am J Cardiol* 2000; 86(suppl.):10J-14J.
- [79] **Quilici J, Gallo R.** Physiopathologie des SCA. *Ann Cardiol Angéiol* 1999; 48(9-10):611-623.
- [80] **Thaumat O.** Atherosclerose, hypertension, thrombose. Paris. *Med-Line* 2003, 21-58:159-226.
- [81] **De Lorgeil M, Salen P, Martin J, Monjaud I, Delay J, Mamelie N.** Mediterranean diet traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99:779-785.
- [82] **Apple FS, Wu AHB, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J.** Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin. Chem* 2005; 51:810-824.
- [83] **Delagarde V.** Méthodes de dosage de la troponine I cardiaque. Thèse de Pharmacie, Faculté de Nantes, 2004, p22.

- [84] **Lefève G, Laperche T.** Les marqueurs biochimiques du syndrome coronarien aigu (SCA). *Revue Francophone des Laboratoires* 2009 ; 409 : 51-57.
- [85] **Bonnefoy E, Lefevre G, Garbarz E, Devaux JY, Bugugnani MY, Marie PY, Ingrand J, Drouet L, Daunizeau A et Rodriguez-la farsse C.** les marqueurs cardiaques. *Cahier de formation, bio forma n°27* ; 2002.
- [86] **Perrin A, Vassault A.** Lactate déshydrogénase. *Cahier de Formation Biochimie*, 1999, Tome IV : 109-119.
- [87] **Barthet C, Bazin A, Cado S, Costa JM, Cuvelier I, Debruyne M, Lacroix I, Montagnon M, Mossafa H, Nouchy M, Poveda JD, Trombert S, Vinatier I et Olichon D.** Guide des analyses spécialisées. 5<sup>ème</sup> édition, Laboratoire Pasteur Cerba, 2007:329-331.
- [88] **Oddoze Ch.** Marqueurs biologiques de la nécrose myocardique. *Revue de l'ACOMEN*, 2000, vol 6, n°2.
- [89] **Daunizeau A.** Les marqueurs d'instabilité de plaque: la CRP ultrasensible. *Congrès de Lyon ,19<sup>e</sup> Colloque de l'Acorata* 2006.
- [90] **Engler R.** Protéines de la réaction inflammatoire. *Ann.biol.Clin* 1988 ; 46 :336-342.

- [91] **Fichticherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeilher A.** Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102:1000-1006.
- [92] **Bugugnani MJ, Laperche T.** Stratégie d'utilisation des nouveaux marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde, *Lundis de l'Acorota*, 1998.
- [93] **Godet G, Bernard M, Ben ayed S.** Marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde. *Annales d'Anesthésie et de Réanimation* 2009 ; 28 :321-331.
- [94] **Gaze DC, Collinson PO.** Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem* 2008; 45:349-355.
- [95] **Giuliani I, Bertinchant JP, Laprade M, Chocron S, Toubin G et al.** Determination of cardiac troponin I forms in the blood of patients with acute myocardial infarction and patients receiving crystalloid or cold blood cardioplegia. *Clin. Chem* 1999; 45:213-222.
- [96] **McDonough JL, Arrell DK, Van Eyk JE.** Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia reperfusion injury. *Circ Res* 1999; 84:9-20.
- [97] **Sudoh T, Minamino N, Kangawa K.** A new natriuretic peptide in human brain. *Nature* 1988; 332:78-81.

- [98] **Mukoyama M, Kambayachi Y, Nakao K.** Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett* 1990; 259:341-345.
- [99] **Jourdain P, Funck F, Bellorini M.** Brain Natriuretic Peptide et insuffisance cardiaque, de la recherche à la pratique Clinique. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2004 ; 53 :193-199.
- [100] **Collins SP, Ronan-Bentle S, Storrow AB.** Diagnostic and prognostic usefulness of natriuretic peptides in emergency department patients with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2003; 41:532-545.
- [101] **Gobinet A, Valli N, Bouro F, Bordenave L.** L'intérêt Clinique du BNP (brain natriuretic peptide) dans l'insuffisance cardiaque: revue de la littérature et expérience personnelle. *Immunoanal Biol Spéc* 2000;15:161-168.
- [102] **Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Kjaer A, Larsson HB, Hildebrandt PR.** Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohormonal plasma concentrations. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:699-708.
- [103] **Bar-Or D, Lau E, Winkler JV.** A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia: a preliminary report *Emerg Med* 2000; 19:311-315.

- [104] **Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC.** Role of ischemia modified albumin, a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004; 21:29-34.
- [105] **Anwaruddin S, Januzzi JL, Baggish AL, Lewandrowski EL.** Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:140-145.
- [106] **Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Gall S.** Characterization of four human pregnancy associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118:223-236.
- [107] **Spencer K.** Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: does chorionicity impact on maternal serum free beta-HCG or PAPP-A levels?. *Prenat Diagn* 2001; 21:715-717.
- [108] **Belgoudi J, Djemli A, Delvin EE.** La protéine plasmatique placentaire A (PAPP-A): Intérêt Clinique en médecine cardiovasculaire. *Ann Biol Clin* 2004; 62:239-242.
- [109] **Futterman LG, Lemberg L.** Novel markers in the acute coronary syndrome: BNP, IL-6, PAPP-A. *Am J Crit Care* 2002; 11:168-172.
- [110] **Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, Pagani F, Danne O, Jaffe AS.** Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51:810-824.

- [111] **Glatz JF, Blisen M, Paulussen RJ, Veerkamp J, Reneman RS.** Release of fatty acid binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 1988; 961:148-152.
- [112] **Pelsters MM, Hermens WT, Glatz JFC.** Fatty acid binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chem Acta* 2005;352:15-35.
- [113] **Delacour H, Nervale A, Servonnet A, Pagliano B, Dehan C, Gardet V.** Variations des concentrations plasmatiques en h-FABP au cours d'un exercice musculaire intense. *Ann Biol Clin* 2007; 65:27-32.
- [114] **Buyschaert M, Gala JL, Hermans MP.** L'homocysteine: un marqueur essentiel en pathologie endocrinienne. *Feuillet Biol* 2004;45 :47-53.
- [115] **Farnier M.** Quel bilan lipidique et comment l'interpréter chez les patients ayant une maladie coronaire ? *La presse médicale*, volume 38, issue 6, 2009 :958-963.
- [116] **Le Feuvre C.** Maladie coronaire chez les patients diabétiques. *La presse médicale*, volume 36, issue 6, 2009 :964-972.
- [117] **Marre M.** Le rationnel physiopathologique des risques vasculaires chez les diabétiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*, volume 3, Issue 2, 2009 :133-136.

- [118] **Naudin C.** Hémoglobine glyquée « HbA<sub>1c</sub> ».Revue Francophone des Laboratoires 2009 ; 406 :29-30.
- [119] **Papoz L, Favier F, Sanchez A, et al.** L'HbA<sub>1c</sub> peut être utilisée par le praticien pour le dépistage du diabète. Diabètes Metab. 2002, 28: 72-77.
- [120] **Roszky L, Faye B, Sapin V et al.** Glycated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>): today and tomorrow. Annals of Endocrinology 2007, 68: 357-365.
- [121] **Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al.** defining the relationship between plasma glucose and HbA<sub>1c</sub>: analysis of glucose profiles and HbA<sub>1c</sub> in the Diabetes Control and Complication Trial. Diabetes Care 2002, 25: 275-278.
- [122] **Thomas L.** Alanine aminotransférase, Aspartate aminotransférase in: Clinical Laboratory Diagnostics, L. Thomas Ed, TH.Books, 1998, 55-65.
- [123] **Wu AHB,Apple FS,Gibler WB,Jesse RL,Warshaw MM,Valdes R.** National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice:Recommandations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases.Clin.Chem 1999;45:1104-1121.
- [124] **Onraed B, Richard L.**Marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde. Spectra Biologie 1995; 6:52-59.
- [125] **Horder M,Elser RC,Gerhardt W,Mathieu M,Sampson EJ.**Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes Part 7. IFCC methods for creatine kinase.Eur.J.Clin.Chem.Clin.Biochem 1999; 29:435-456.

- [126] **Rifai N, Ridker PM.** High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin.Chem* 2001; 47:403-411.
- [127] **Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N.** Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2, *Clin.Chem.* 2001; 47:418-425.
- [128] **Wu A.H.B, Laios I, Green S, Gornet TG, Wong SS, Orlando R.** Immunoassays for serum and urine myoglobin. *Clin.Chem.* 1994; 40:796-802.
- [129] **Panteghini M, Pagani F.** Biological variation of myoglobin in serum. *Clin.Chem.* 1997; 42:2435.
- [130] **Christenson RH, Vaidya H, Landt Y, Barrer RS, Green SF, Apple FS, Jacob A, Wu AHB, Azzary HME.** Standardization of creatine kinase MB (CK-MB) mass assays: the use of recombinant CK-MB as a reference materials. *Clin.Chem* 1999; 45:1414-1423.
- [131] **Benoit MO.** La biologie des marqueurs cardiaques. *Cardiologie* 2000 ; 13 :9-12.
- [132] **Berroeta C, Provenchère S, Mongredien A, Lasocki S, Benessiano J, Dehoux M, Philip I.** Dosage des isoformes cardiaques des troponines T ou I: Intérêt en cardiologie et en anesthésie –réanimation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2006;25:1053-1063.

- [133] **Tate JR.** Troponin revisited 2008: assay performance. Clin Chem. Lab. Med 2008; 46:1489-1500.
- [134] **Sauval P, An K, Djoudrez M, et al.** La troponine en pratique quotidienne. Enseignement supérieur Médecins **2003** ; 3 : 29-44.
- [135] **Panteghini M, Bunk DM, Christenson RH, Katrukha A, Porter RA, Schimmel H, Wang L, Tate JR.** Standardization of troponin I measurements : an update. Clin Chem. Lab Med 2008; 46:1501-1506.
- [136] **Guillaume L, Thierry L.** Marqueurs biochimiques du syndrome coronarien aigu (SCA). Revue Francophone des Laboratoires 2009.
- [137] **Fischer Y, Filzmaier K, Stiegler H, Graf H, Fuhs S, Franke A.** Evaluation of a new, rapid bedside test for quantitative determination of B-type natriuretic peptide. Clin Chem. 2001;47:591-594.
- [138] **Bugugnani MJ, Leroy G.** Peptide natriurétique de type B (BNP) et troponine. Interet du dosage au cours de l'insuffisance cardiaque et des syndromes coronaires aigus. Immuno-analyse et Biologie spécialisée 2002 ; 17 :90-103.
- [139] **Vogeser M, Jacob K.** B-type natriuretic peptide (BNP) validation of an immediate response assay. Clin Lab 2001; 47:29-33.
- [140] **Bugugnani MJ, Leroy G, Detaint D, Uzan L.** Interet diagnostique du dosage rapide du peptide natriurétique de type B sur sang total dans un service de cardiologie. Immunoanal Biol Spéc 2001 ; 16 :312-315.

- [141] **Ruppé E, Aubert C, Capeau J, Lefèvre G.** Dosage du BNP et du NT-proBNP : Influence de l'étape préanalytique. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* 2005 ; 20 : 78-85.
- [142] **Fayol V.** Données récentes sur l'homocystéine. *Revue Générale et Analyses Prospectives* 2000 :78-86.
- [143] **Feussner A, Rolinski B, Weiss N, Deufel T, Wolfram G.** Determination of total homocysteine in human plasma by isocratic high-performance liquid chromatography. *Eur J Chem. Clin Biochem* 1997 ;35 :687-691.
- [144] **Maragon K, O'Byrne D, Devarej S, Jialal I.** Validation of an immunoassay for measurement of plasma total homocysteine. *Am J Clin Pathol* 1999;112:757-762.
- [145] **Drouillard I, Adam F, Zagnoli F, Chianea D, Corbe H.** Un nouveau facteur de risque cardiovasculaire? Connaissances actuelles et mise au point d'une technique de dosage au laboratoire. *Feuillets de biologie* 1998; 39:47-52.
- [146] **Refsum H, Helland S, Ueland PM.** Radioenzymatic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem.* 1985;31:624-628.
- [147] **Afssaps.** Prise en charge du patient dyslipidémique .Recommandations. Mars 2005;p11.
- [148] **Luc G, Bard JM.** Les hyperlipoprotéïnémies. *Biochimie structurale métabolique et clinique*, éditions Groupe Liaisons SA, 2001,451-470.

- [149] **Legrand A, Casson C, Vassault A.** Méthodes d'exploration des lipides et résultats des évaluations externes de la qualité. Cahier de formation de biologie médicale, éditions BIOFORMA, 1997, n°8 :49-64.
- [150] **Bayer P, Veinberg F, Couderc R, Cherfils C, Cambillau M, Cosson C.** Evaluation multicentrique de quatre méthodes de dosage directes du cholestérol LDL. Ann Bio Clin 2005 ; 63 :27-42.
- [151] **Clavey V, Brousseau T, Lestavel S.** Structure et métabolisme des lipoprotéines plasmatiques. Biochimie structurale métabolique et clinique, éditions Groupe Liaisons SA, 2001,171-192.
- [152] **Doré D.** Biochimie clinique. Les éditions Le Griffon d'Argile 1994.
- [153] **Afssaps.** Dosage de l'HbA1c : Bilan du contrôle national de qualité 2006 ; 5 :1-4.
- [154] **Bouزيد K, Bahlous A, Hamdane Y, Chelbi A, Mohsni A.** Dosage de l'hémoglobine glyquée dans une population tunisienne : valeurs de références chez les non diabétiques et corrélations avec les glycémies à jeun chez les diabétiques. Immuno-analyse et Biologie spécialisée 2010.
- [155] **Nosanchuk JS.** False increases of Troponin I attributable to incomplete separation of serum. Clin Chem 1999; 45: 714.
- [156] **Katwa G, Komatireddy G, Walker SE.** False positive elevation of cardiac troponin I in seropositive rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001; 28: 2750-2751.

- [157] **Fitzmaurice TF, Brown C et al.** False increase of cardiac troponin with heterophilic antibodies. Clin Chem 1998; 44: 2212-2214.
- [158] **Plebani M, Mion M, Altinier S, et al.** False-positive troponin I attributed to a macrocomplex. Clin Chem 2002, 48: 677-679.
- [159] **Housé P, Dussaucy M, Coutties Y, Bousquet B.** Evaluation de la technique Bio-Rad pour le dosage de l'homocysteine plasmatique totale par chromatographie liquide haute performance. Ann Biol Clin 1999 ; 57 :611-616.
- [160] **Legrand A, Beucler I.** Les méthodes utilisées dans l'exploration des lipides et lipoprotéines : méthodes standardisées et recommandées. La revue du biopathologiste 2000 ; 2 :23-28.
- [161] **Turpin G, Colomes M, Paillard F, Luc G, Burckert E, Fossati P.** Hyperlipidémies-50 situations pratiques, éditions John Libbey Eurotext, 1999, Paris.
- [162] **Hejl-Garcia C, Chellak S, Garcia C, Eljahiri Y, Bigaillon C, Ceppa F, Burnat P.** Méthodes d'exploration du métabolisme lipidique au laboratoire. Diabétologie 2005 ; 91 :49-58.
- [163] **ANAES.** Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire. Rapport de l'ANAES, Octobre 2000.70 pp.

- [164] **Fei H, Maeda S, Fujii H, Wada H, Saita K.** Homogenous LDL-C assays in LP-X positive serum. *Clin Chem* 2000;49:1351-1356.
- [165] **Nauck M, Warnick GR, Rifai N.** Methods for measurement of LDL-cholesterol a critical assessment of direct measurement by homogenous assay versus calculation. *Clin Chem* 2000;48:236-254.
- [166] **Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Hannon WH.** International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. Comparability of apolipoprotein B values by use of International Reference Material. *Clin Chem* 1994;40:586-592.
- [167] **Mario N, Lasanier E.** Les difficultés d'interprétation du dosage de l'hémoglobine A1c. *Revue Francophone des Laboratoires* 2006 ; 382 :39-43.
- [168] **Stasia MJ, Surla A, Renversez JC, Pere F, Morel-Fesselez A, Maul F.** Aspartate aminotransferase macro enzyme complex in serum identified and characterized. *Clin. Chem* 1994 ;40 :1340-1343.
- [169] **Siest G, Henny J, Schiote F.** Lactate deshydrogénase. Références en biologie Clinique, collection option bio-Ed scientifiques Elsevier 1997;353-367.
- [170] **Rosalki SB.** Low serum creatine kinase activity. *Clin. Chem* 1998; 44:905.

- [171] **Leblanc RM.** Dosage de CRP en cardiologie ? Option Bio 2006 ; 365 :17-18 .
- [172] **Torres JL,Ridker PM.** Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events.Curr.Opin.Cardiol 2003 ;18 :471-478 .
- [173] **Ridker PM,Rifai N,Rose L,Buring JE,Cook NR.**Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events.N Engl J Med 2002;347:1557-1565.
- [174] **Amar J, Mulazzi I, Richard L, Bouhanick B, Chamontin B.**C-réactive protéine et risque cardiovasculaire. STV 2005 ; 17 /1 :33-38.
- [175] **Lindahl B,Toss H,Siegbahn A,Venge P,Wallentin L .**Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary artery disease.N Engl J Med 2000;343:1139-1147.
- [176] **Lefèvre G, Graine H.** Les nouveaux marqueurs de la nécrose cardiaques. Aspects analytiques et diagnostiques. OPTION BIO 1998 ; supplément au n° 211-212 :3-9.
- [177] **Grand A, Laperche T, Fruchaud J, Fournis Y, Sauser E.** Intérêt des dosages précoces de la concentration sérique de myoglobine pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde en voie de constitution. Arch.Mal.Coeur 1999 ; 87 :729-735.

- [178] **De winter RJ, Koster RW, Van Stralen JP, Gorges JP, Hoek FJ, Sanders GT.** Critical difference between serial measurements of CK-MB mass to detect myocardial damage. *Clin.Chem* 1997;43:338-343.
- [179] **Yang XS, Meng QY.** Serum isoforms of creatine kinase MM isoenzyme in acute myocardial infarction. *Clin.Med.J* 1993; 106:410-414.
- [180] **Laurino JP, Fischberg-Benden E, Chang J.** An immunochemical mass assay for the direct measurement of creatine kinase MB2. *Ann.Lab.Sci* 1995; 25:252-263.
- [181] **Christenson RH, Azzazy HME.** Biochemical markers of the acute coronary syndromes. *Clin.Chem* 1998; 44:1855-1864.
- [182] **Luschert MS, Thygesen K, Ravkilde J.** Applicability of cardiac troponin T and I for the early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96:2578-2585.
- [183] **Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Wu AH.** Proposals from IFCC committee on standardization of markers of cardiac damage: Recommendations on use of biochemical markers of cardiac damage in acute coronary syndromes. *Scan.J.Lab.Invest* 1999; 59:103-112.
- [184] **Lindhal B.** Markers of myocardial damage in acute coronary syndromes-therapeutic implications. *Clin.Chim.Acta* 2001; 311:27-32.

- [185] **Frank W, Peacock IV, Demarco T, Wu AHB, Apple FS.** Cardiac Troponin and outcome in acute Heart Failure. The New England Journal of Medicine 2008; 358:2117-2126.
- [186] **Quillard M, Koning R, Andres H.** Dosage de la troponine I cardiaque sur l'automate Stratus: évaluation prospective dans l'angor instable. Ann. Biol. Clin 1996:359-363.
- [187] **Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B.** Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med 1999; 54:359-363.
- [188] **Apple FS, Voss E, Lund L, Preese L, Berger C, Henry TD.** Cardiac troponin, CK-MB, And myoglobin for the early detection of cardiac infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. Clin. Chem. Acta 1999; 237:59-66.
- [189] **Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M.** Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1999; 88:82-91.
- [190] **Crilley JG, Farrer M.** Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction. Heart 2001; 86:638-642.
- [191] **De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS.** The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Eng J Med 2001; 345:1014-1021.
- [192] **Dehoux M.** Les peptides natriurétiques de type B. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2010 ; 25 :166-169.

# *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.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

## قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَسْأَلُ اللَّهَ الْعَظِيمَ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزول 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 إلي 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"

## علامات القلب البيوكيماوية لأعراض الانسداد التاجي الحاد

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**الآنسة: أسماء الزكاني**

المزادة في: 09 أبريل 1986 بالداخلة

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: علامة بيولوجية – أعراض الانسداد التاجي الحاد – المرشد إلى أخذ عينات من الدم.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد اللطيف بولحية

أستاذ في جراحة القلب والشرايين

مشرف

السيدة: زهرة أوزيف

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية

أعضاء

السيد: بدر الدين ميموني

أستاذ في علم الطفيليات

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم