

574.88-01/02

République Algérienne démocratique et populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Aboubekr Belkaid Tlemcen

Faculté des Sciences

Département de Biologie

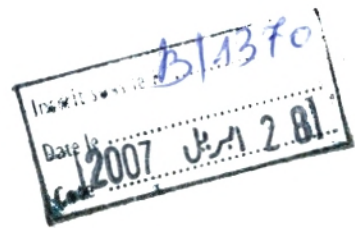
## Thèse de Magister

Présentée par :

**Sari Fadia**

En vue de l'obtention du diplôme  
de magister en Biologie Moléculaire et Cellulaire

### Etude de la valeur pronostique du dosage de la troponine T au cours de l'angor instable



Soutenue le 2004, devant le jury

Président :	MOUSSAOUI A.	Professeur
Examineur :	BERBER N.	Professeur
Examineur :	CHABANE SARI D.	Professeur
Examineur :	ILES F.	Professeur
Promoteur :	MAHI F.Z.	Professeur
Co-promoteur :	DAIB A.	Maître assistant

# Remerciements

Mes vifs remerciements s'adressent à Professeur F.Z. MAHI, professeur à la faculté de médecine, université de Tlemcen , qui m'a permis de réaliser cette étude. Je lui témoigne ma profonde reconnaissance, d'avoir voulu m'encadrer. Pour ses orientations bienveillantes et la compétence professionnelle avec laquelle elle a dirigée ce travail.

Je remercie Dr A. DAIB, cardiologue dans le service de cardiologie CHU de Tlemcen et maître assistant, faculté de médecine, université de Tlemcen, pour avoir pris en charge le co-encadrement de ce mémoire et pour avoir mis a ma disposition tous les moyens scientifiques pour la réalisation de ce travail. Je lui exprime ma profonde gratitude pour son dévouement, sa patience et ses qualités humaines.

Je remercie Mr A. MOUSSAOUI, professeur au département de biologie faculté des sciences, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury. Je lui témoigne mon profond respect et admiration pour ses qualités humaines et scientifiques et mes sincères remerciements.

Je remercie Dr N. BERBER, professeur a la faculté de médecine, université de Tlemcen et chef de service de médecine nucléaire, CHU de Tlemcen, d'avoir accepté de juger ce travail. Je tiens à le remercier de m'avoir permis d'effectuer une partie de ce travail au sein du service de médecine nucléaire, CHU de Tlemcen.

J'exprime ma reconnaissance au Professeur F. ILES, professeur à la faculté de médecine, université ES-senia d'Oran, d'avoir accepté de juger ce travail. Qu'il soit assuré de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

Je remercie Mr D. CHABANE SARI, professeur au département de biologie, faculté des sciences, université de Tlemcen, pour l'attention qu'il a bien voulu porter à ce travail et de le juger.

Je tiens a remercier Mr F. MESLI, professeur à la faculté de médecine, université Es-Senia d'Oran de ses précieux conseils, son aide, de sa disponibilité .Qu'il trouve ici toute ma gratitude.

J'exprime toutes ma gratitude au personnel du service de cardiologie, de médecine nucléaire ainsi que les techniciens du service de biochimie.

## Résumé :

La troponine T cardiaque est un polypeptide de forme allongée, faisant partie de l'appareil contractile du myocarde. Hautement spécifique au myocarde, sa présence dans le sang témoigne d'une ischémie prolongée. Cette dernière étant la conséquence d'une diminution des apports sanguins au myocarde, d'une augmentation des besoins de ce dernier ou bien des deux à la fois. Le développement de l'athérosclérose provoque un rétrécissement des artères coronaires qui irriguent le myocarde et peut être alors à l'origine d'une ischémie. La plaque d'athérosclérose peut se rompre et être à l'origine de différentes manifestations cliniques : angor instable et infarctus de myocarde. Dans l'angor instable, l'examen clinique n'est pas très révélateur. L'ECG reste un moyen diagnostique de référence ; cependant, il reste non contributif dans 50% des cas. Enfin, les micro-nécroses n'entraînent pas de modifications à l'ECG mais peuvent cependant être évolutives ou même de mauvais pronostic. C'est là où l'on apprécie l'aide d'autres méthodes notamment biochimiques, et au premier plan desquelles se positionnent le dosage de la troponine T, lequel est hautement spécifique du myocarde.

Dans la compétition que se livrent les différents marqueurs pour être le **gold standard**, la troponine T cardiaque recueille un grand nombre de suffrages. En effet, selon nos résultats, la troponine T est le marqueur le plus précoce comparé au LDH et TGO, et peut alors nous indiquer dans l'urgence les premiers patients à haut risque. D'autre part, la troponine T possède la meilleure spécificité, la meilleure sensibilité et de bonnes valeurs prédictive dans la détection des sténoses coronaires sévères de l'angor instable comparé aux tests biochimiques (LDH, TGO) et cliniques (ECG). Mieux encore, le dosage de la troponine T a une grande valeur pronostique positive permettant de distinguer les patients à haut risque des patients à faible risque à court terme; ce, afin d'établir une bonne stratégie thérapeutique.

Enfin, nous recommandons un dosage très rapide de la troponine T afin d'orienter les patients à haut risque, à échéance de quelques heures ou de quelques jours de mort subite, soit vers une angioplastie de sauvetage soit vers un pontage coronarien.

## ABSTRACT

The cardiac troponin T is a polypeptid of a stretched form, it is a part of the contractil myocard. Highly specific to it, its presence in blood witnesses a prolonged ischemia. Ischemia is the consequence of a decrease in blood providness in the myocard, or an increase in the needs of this last one or both at a time.

The developpment of atherosclerosis provokes a narrowness of the coronary arteries that irrigate the myocard and can be at the origin of an ischemia.

The atherosclerosis plate can break and be the origin of different clinical manifestations ; unstable angina pectoris, and myocard infarct.

In the case of angina pectoris, the clinical investigation cannot reveal everything. The ECG remains the most credible diagnosis although it is not contributive in 50% of the cases.

The micro- necrosis do not modify at the ECG exam, eventhough they can progress or be of a bad prognosis. That is why the use of other methods such as the biochemistry ones can be of a great help and especially the measurement of the troponin T wich is extremely specific to the myocard.

Among the different markers competing for being the **gold standard**, the cardiac troponin T is the most approbated. In fact, according to our results it is the earliest marker, compared to the LHD and TGO, able to point out the emergencies for patients of high risks.

Also, the troponin T has the best specificity, the best sensibility and proning capacities to detect severe coronary stenosis of the unstable angina pectoris in comparison with the biochemical tests (LHD, TGO) and clinical ECG.

Moreover the measurment of the troponin T has a real value in positive prognosis as it is able to distinguish between patients presenting high risks and patients of lower risks in a short period in order to prone a good therapeutic strategy.

In conclusion, we recommend a quick measurment of the troponin T so that patients of high risks toward a good therapeutic strategy.

## ABREVIATIONS

ATP : Adénosine triphosphate

CHU : Centre hospitalier universitaire

CML : Cellule musculaire lisse

CPK : Créatinine phosphokinase

ECG : Electrocardiogramme

EE : Epreuve d'effort

HDL : High density lipoprotein

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

IL interleukine

INF : interféron

IVG : Insuffisance ventriculaire gauche

LDH : Lactate déshydrogénase

LDL : Low density lipoprotein

LDLox : Low density lipoprotein oxydée

TGO : Aspartate aminotransférase sérique

TNC : Troponine C

TNF : Tumor necrosing factors

TNIc : Troponine I cardiaque

TNTc : Troponine T cardiaque

VLDL : Very low density lipoprotein

# SOMMAIRE

<b>Synthèse bibliographique</b>	<b>Pages</b>
<b>I.Introduction</b>	
<b>II. L'insuffisance coronaire</b>	<b>09</b>
II.2.Mécanisme physiopathologique de l'insuffisance coronaire	10
II.2.1. Ischémie myocardique	10
II.2.2. L'athérosclérose	10
II.2.3. Accidents aigus ; rupture ; érosion ; thrombose	15
II.2.4. Conséquences cliniques de l'athérombose	19
II.2.5.Conséquence biologique de l'athérombose	21
<b>III. Syndrome coronariens aigus (SCA)</b>	<b>21</b>
III.2. Définition de l'angor instable	23
III.2.1. Classification de l'angor instable	23
III.2.2 Différentes causes de l'angor instable	24
III.2.3 Diagnostic	28
III.2.4.Traitement	34
<b>IV Le complexe troponine</b>	<b>36</b>
IV.1.Différentes sous unités du complexe troponine	36
IV.1.1. La troponine T cardiaque	36
IV.1.2. La troponine I cardiaque	36
IV.1.3. La troponine C	36
IV.2. Rôle des différentes sous unités de la troponine dans l'appareil contractile	37
IV.3.Spécificité de la troponine T au myocarde	38
IV.4. Condition physiopathologique responsable de la libération de la troponine T dans le sang	38
IV.5. Cinétique de libération de la troponine T	39
IV.6. Place de la troponineT face à d'autres marqueurs biologiques	39
IV.7.Intérêt clinique de la troponine T	43
IV.7.1. Diagnostic de l'infarctus transmural	43
IV.7.2.Quantification de la taille de l'infarctus	44
IV.7.3. Reperfusion	44
IV.7.4. Chirurgie non cardiaque	45
IV.7.5. Chirurgie cardiaque	45
IV.7.6.Contusion myocardique	45
IV.7.7.Embolie pulmonaire	45

IV.7.8.myocardites	45
IV.7.9.Médicament anticancéreux	45
IV.7.10.Infections bactériennes et chocs septique	46
IV.7.11. Insuffisance rénale	46
IV.7.12. Diagnostic de l'angor instable et des infarctus sans ondes Q	46
<b>Matériel et méthodes</b>	<b>48</b>
<b>I- Caractéristiques d'admission</b>	<b>49</b>
<b>II- Electrocardiogramme</b>	<b>49</b>
<b>III-Prélèvements sanguins</b>	<b>49</b>
<b>IV- Dosage de la troponine T cardiaque</b>	<b>49</b>
<b>V- Dosage du LDH et du TGO</b>	<b>50</b>
V.1- L'enzyme transaminase TGO	51
V.2- Lactate déshydrogénase	51
<b>VI- L'épreuve d'effort</b>	<b>51</b>
<b>VII- La coronarographie</b>	<b>52</b>
<b>VIII- Evaluation de base d'un test</b>	<b>52</b>
<b>Résultats et interprétation</b>	<b>53</b>
<b>I. Caractéristiques de notre population</b>	<b>54</b>
<b>II. Résultats des différents marqueurs cardiaques</b>	<b>56</b>
<b>III. Délai d'apparition des différents marqueurs cardiaques</b>	<b>57</b>
<b>IV. Valeur pronostique de la Troponine T</b>	<b>57</b>
<b>V. Valeur pronostique de l'épreuve d'effort</b>	<b>58</b>
<b>VI. Valeur pronostique de la coronarographie</b>	<b>59</b>
<b>VII. L'association de la valeur pronostique de la troponine T a celle des d'autres examens para-cliniques</b>	<b>59</b>
<b>VIII. Evaluation de chaque examen par rapport à la coronarographie</b>	<b>62</b>
<b>IX. Place de la Troponine T dans la prédiction des degrés d'atteintes coronaires</b>	<b>63</b>
<b>X. Algorithme décisionnel des patients admis pour angor instable</b>	<b>64</b>
<b>Résultats et discussion</b>	<b>65</b>
<b>Conclusion Générale</b>	<b>74</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>76</b>
<b>Annexes</b>	<b>93</b>

# **SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**



## I. Introduction :

Les cellules des différents tissus de l'organisme ne peuvent accomplir leurs fonctions que grâce à un apport de sang permanent. Elles tirent du sang les éléments vitaux, à savoir l'oxygène et les nutriments, et éliminent par le sang leurs déchets. Par ses contractions rythmiques, le cœur assure l'apport de sang à tous les organes. Le myocarde a lui aussi besoin d'oxygène pour pouvoir se contracter. L'irrigation sanguine de ses fibres musculaires dépend des coronaires, qui sont les artères nourricières du cœur. La maladie de artères coronaires est consécutive à un ou plusieurs rétrécissements (ou sténoses) des coronaires, dus à des dépôts de graisse ou à des caillots de sang. En conséquence de l'insuffisance de l'irrigation sanguine et du manque d'oxygène, il se produit des douleurs pectorales (angine de poitrine) qui peut évoluer vers un infarctus du myocarde. Dans près de 50 % des cas, la maladie coronarienne est apparemment inaugurée par la survenue d'un infarctus du myocarde. Dans l'autre moitié des cas, l'infarctus du myocarde survient chez un malade présentant un passé plus ou moins long de douleur thoracique , survenant au repos ou à l'effort , en effet dans l'angor instable l'examen clinique n'est pas très révélateur. L'ECG reste un moyen diagnostique de référence ; cependant, il reste non contributif dans 50% des cas. Enfin les micro-nécroses n'entraîne pas de modification à l'ECG et cependant peuvent être évolutives ou même de mauvais pronostic. C'est alors que l'on apprécie l'aide d'autres méthodes notamment biochimique, et en premier plan, desquelles se positionne le dosage de la troponine T, qui est hautement spécifique au myocarde.

Dans la compétition que se livrent les différents marqueurs pour être le **gold standard** la troponine T cardiaque recueillent un grand nombre de suffrage (FRADIN S., 1996). L'angor instable est un diagnostic avant tout clinique, le dosage de la troponine T dans ce cas a une grande valeur pronostique permettant de distinguer les patients a haut risque des patients a faible risque afin d'établir une bonne stratégie thérapeutique.

## II. L'insuffisance coronaire :

Le cœur qui prélève 10% de l'oxygène consommé par tout l'organisme, a un besoin permanent de sang qui lui apporte oxygène et éléments énergétiques. Il est irrigué par deux artères disposées en couronne, les artères coronaires. Ces artères peuvent se charger de dépôts graisseux qui progressivement conduisent à un rétrécissement du calibre de l'artère (sténose), ce phénomène est appelé « **athérosclérose** ». Il en résulte une insuffisance d'irrigation du cœur qui constitue dans les pays occidentaux la première cause de décès avant le cancer. L'obstruction des artères coronaires produit au niveau du tissu cardiaque une diminution de l'apport sanguin appelé « **ischémie** ». Aujourd'hui, pour des raisons pratiques de démarche diagnostique et de prise en charge thérapeutique, on distingue l'insuffisance coronaire chronique, dont la principale manifestation est l'angor stable, et l'insuffisance coronaire aiguë qui correspond soit à l'angor instable, soit à l'infarctus du myocarde. C'est cette présentation moderne qui est ici adoptée.

### II.2.Mécanisme physiopathologique de l'insuffisance coronaire :

La douleur angineuse dans l'insuffisance coronaire est l'expression clinique de l'**ischémie** cardiaque.

#### II.2.1. Ischémie myocardique :

L'ischémie myocardique est classiquement définie comme un déficit de perfusion sanguine responsable du passage d'un métabolisme aérobie à un métabolisme anaérobie.

L'ischémie myocardique résulte d'un déséquilibre entre la consommation d'oxygène du myocarde ( $MVO_2$ ) et les apports d'oxygène au myocarde.

##### II.2.1.1. dans les conditions physiologiques :

Le muscle cardiaque a un besoin énergétique de base important. Cette énergie lui permet d'assurer sa fonction contractile et de subvenir aux besoins de ses systèmes cellulaires énergie dépendants. L'énergie provient principalement de l'oxydation de substrats exogènes apportés au myocarde par la circulation coronaire. Le myocarde normalement oxygéné possède une très grande faculté d'adaptation métabolique vis-à-vis des substrats dont il dispose (acides gras, glucose, lactate, pyruvate, corps cétoniques, acides aminés,...). Pour faire fonctionner cette usine, le cœur est donc capable de consommer les différents substrats énergétiques déjà mentionnés avec la remarquable habilité de choisir son substrat préférentiel dans le courant circulatoire en

fonction des besoins et des circonstances physiologiques et pathologiques. Les substrats préférentiels sont les acides gras utilisés en période de jeûne en fournissant 60 à 70% des besoins caloriques. Cela correspond à des situations d'hypo-insulinisme. Le glucose représente 20 % de la consommation en oxygène du myocarde, c'est à dire du métabolisme énergétique. Ce pourcentage peut néanmoins s'élever jusqu'à 70 % lors d'une ischémie ou lors d'une prise importante de glucides, en raison de l'augmentation d'insuline plasmatique. Les lactates représentent environ 15 à 20 % du métabolisme énergétique mais leur participation peut atteindre 60 % lors d'un exercice physique intense (TAEGMEYER H., 1985)

#### **II.2.1.2. Au cours de l'ischémie :**

La réduction (voire suppression) de débit coronaire et par conséquent la déficience cellulaire en oxygène qui en résulte, ralentit le fonctionnement de la chaîne respiratoire et entraîne une augmentation de coenzymes réduits (NADH, FADH<sub>2</sub>) dans les mitochondries. Celle-ci induit alors l'inhibition de la voie de la  $\beta$ -oxydation des acides gras avec, pour conséquence, une accumulation d'esters d'acides gras à longues chaînes, acyl CoA et acyl carnitine, tandis que les taux d'acétyl CoA, acétyl carnitine, CoA et carnitine libres, diminuent. L'élévation d'acyl CoA, et tout particulièrement d'acyl carnitine est vraisemblablement à l'origine du développement de l'altération. Ces substances sont en effet des composés amphiphiles, qui s'insèrent facilement dans les membranes (membrane cellulaire, membrane du réticulum sarcoplasmique, et membrane mitochondriale) et, s'ils sont présents en concentration élevée, il peuvent modifier leurs propriétés biophysiques et perturber ainsi le fonctionnement de systèmes protéiques membranaires tels que les canaux, « pompes », transporteurs ioniques, etc.). Ainsi, ont été mis en évidence successivement des altérations de l'ultra structure des mitochondries et de la respiration mitochondriale, une diminution de captage de calcium par le réticulum sarcoplasmique, une majoration de la fuite d'enzyme du myocarde ischémique, une inhibition de la pompe sodium, une diminution du courant calcique dépendant du potentiel, et, dans certaines conditions des effets arythmogènes. Dès les premières minutes de l'ischémie, et tout particulièrement lors d'une ischémie sévère, la glycolyse anaérobie est notablement accélérée, essentiellement à partir des réserves de glycogène intracellulaire. L'accélération de la voie glycolytique entraîne une production élevée de lactate et de NADH, dont l'accumulation dans le myocarde est fonction du degré de réduction du débit coronaire. Dans des conditions de flux coronaire extrêmement réduit, la stimulation initiale de la glycolyse conduit rapidement

à l'inhibition de cette voie par accumulation des produits glycolytiques (NADH , lactate), ainsi que par les ions H<sup>+</sup> (ou proton) (NEELY et coll., 1974).

Dans les cellules, diverses réactions liées au métabolisme énergétique produisent ou absorbent des protons. Il a été admis que la principale source de protons dans les cellules ischémiques, est convertie en lactate. La production de protons au cours de la glycolyse serait plutôt une diminution voir une suppression de la synthèse d'ATP mitochondrial. En effet, lorsqu'il y a phosphorylation oxydative, la plupart des protons produits par hydrolyse de l'ATP est formé essentiellement au cours de la glycolyse, les protons produits par l'hydrolyse de l'ATP sont utilisés pour sa resynthèse. En revanche, quand l'ATP est formé essentiellement au cours de la glycolyse, les protons produits par son hydrolyse ne sont pas consommés et se trouvent donc en excès. L'accumulation du CO<sub>2</sub> produit par une respiration mitochondriale résiduelle constitue une autre source d'acidification intracellulaire au cours des premiers instants de l'ischémie. Enfin, plus tardivement au cours d'une ischémie, la dégradation des nucléotides adényliques, peut aussi contribuer à l'acidification intracellulaire (DENNIS SC et coll., 1991).

#### **II.2.1.3. L'ischémie réversible :**

Dans les secondes qui suivent le début de l'ischémie, une diminution très brutale et importante de l'activité contractile se produit : l'épaississement/raccourcissement du myocarde est remplacé par un amincissement/dilatation passif. Pendant les premières minutes de l'ischémie les dommages cellulaires restent totalement réversibles : si l'ischémie est interrompue, il n'y aura pas de nécrose myocytaire. Les cellules qui ont été ischémiques puis reperfusées retrouvent un métabolisme et une fonction normales dans les heures ou les jours qui suivent cette reperfusion.

#### **II.2.1.4. L'agression ischémique irréversible :**

Si l'ischémie est plus prolongée (durée supérieure à 30 minutes en moyenne chez l'homme), les myocytes cardiaques sont irréversiblement endommagés. Le sous-endocarde est le premier touché, car il est le plus sensible à l'ischémie et reçoit moins de perfusion collatérale des territoires adjacents que le sous-épicaire. Chez l'homme la nécrose progresse de l'endocarde vers l'épicaire et du centre vers la périphérie. Mais l'élément majeur est la durée de l'ischémie, la nécrose étant quasi complète à la 6<sup>ème</sup> heure. Cette nécrose se traduit par une perte d'activité contractile (akinésie) irréversible.

Après une nécrose le cœur est dans l'incapacité de se régénérer, comparé au muscle squelettique qui a la possibilité de recouvrer après lésion sa structure antérieure. Ce fait

est dû à l'absence de cellules satellites. La région nécrotique est alors remplacée par du tissu conjonctif (MARC M., 1984).

#### **II.2.1.5. Origine de l'ischémie :**

L'athérosclérose provoque une obstruction des artères coronaires ce qui est à l'origine d'une diminution de l'apport sanguin (ischémie) au niveau du tissu cardiaque. Un autre phénomène plus rare peut provoquer une ischémie cardiaque qui est le spasme.

#### **II.2.2. L'athérosclérose :**

La paroi des artères coronaires est constituée de trois tuniques nommées de l'intérieur à l'extérieur :

**-L'intima** : qui se compose elle même de trois couches : l'endothélium, zone sous endothéliale et la limitante élastique interne.

-L'endothélium : constitué de cellules endothéliales, qui reposent en profondeur sur une lame basal.

-Zone sous endothéliale : d'épaisseur variable, elle est composée de mucopolysaccharides et de protéines. Elle est dépourvue de cellules sauf dans certains endroits, appelés coussinets artériels, où existe des cellules musculaires lisses qui seraient un renforcement pariétal en réponse à un accroissement local des contraintes hémodynamiques.

-Limitante élastique interne : c'est une épaisse lame d'élastine qui sépare l'intima de la média. Elle constitue un filtre au travers duquel, doivent passer les composants du sang qui alimentent la partie interne de la paroi artérielle.

**-La média** : Elle assure les fonctions hémodynamiques de l'artère, composée de couches musculo-fibreuses concentriques. La lame fibreuse est constituée d'élastine, collagène et de mucopolysaccharide, les cellules musculaires lisses sont incluses dans les mailles du réseau fibreux.

**-L'adventice** : Elle est composée d'un tissu conjonctif peu organisé, constitué principalement de fibroblastes, de cellules adipeuses, de collagènes et de mucopolysaccharides.

L'athérosclérose est une maladie de l'intima, selon la définition de l'OMS, 1954 : "L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la média (GIRAL P., 1998)

Les acteurs qui jouent un rôle prépondérant dans la genèse de la plaque sont maintenant connus : les lipoprotéines et 4 types cellulaires : les macrophages, les

cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les lymphocytes. Plusieurs mécanismes s'associent pour aboutir à la formation de la plaque : la pénétration des lipoprotéines dans l'intima artériel ; le recrutement des monocytes et leur transformation en macrophages puis en cellules spumeuses ; la réaction inflammatoire; enfin, la formation de la chape fibreuse (ou fibromusculaire).

#### **II.2.2.1. Pénétration et accumulation des lipoprotéines dans l'intima artériel :**

La toute première étape de l'athérosclérose est l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL ; LDL-cholestérol) dans l'intima. Les LDL sont retenues dans la matrice intimale grâce à la présence des héparanes sulfates produits par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses de la media (PRAILLET C., 1998).

L'oxydation des LDL est une étape déterminante pour la poursuite du processus d'athérogénèse. (JAMES.RW., 1993) ; (PICARD S., 1998 ).En effet, quand elles sont oxydées, les LDL sont reconnues par les récepteurs "éboueurs" (ou *Scavenger Receptors*) des macrophages.

#### **II.2.2.2. Recrutement des monocytes circulants et leur transformation en macrophages puis en cellules spumeuses :**

La deuxième phase implique les monocytes circulants qui adhèrent à la surface de l'endothélium, la traversent et se transforment en macrophages puis en cellules spumeuses.

Après adhésion, le monocyte pénètre dans l'espace sous-endothélial où il se transforme en macrophage. Les LDLox sont capturés par les macrophages (HOFF HF; 1987), par un mécanisme d'endocytose non saturable par le biais des récepteurs "scavengers" Ces récepteurs "scavenger" entraînent les LDL dans un processus athérogène, Ceci conduit à une absorption excessive de cholestérol dans les macrophages. Il y a alors formation de cellules spumeuses (ou *foam cells*).

Divers facteurs de croissance vont permettre la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses depuis la média vers l'intima .Ces cellules vont accumuler dans leur cytoplasme des gouttelettes lipidiques, participant ainsi à la formation de cellules spumeuses qui apparaissent sous forme de stries lipidiques. Les LDLox accumulées au sein des cellules - macrophages ou cellules musculaires lisses- (STEINBERG D., 1997) sont cytotoxiques. Elles aboutissent à la mort des cellules spumeuses et à la formation d'un noyau lipidique acellulaire (DAUGHERTY A., 1995).

#### **II.2.2.3. Réaction inflammatoire :**

Dès l'infiltration de la paroi artérielle par les macrophages, ceux-ci vont entraîner une réaction inflammatoire chronique qui sera d'une importance capitale pour la croissance

de la plaque (véritable phénomène d'auto-amplification). Les macrophages produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires qui augmentent l'activation endothéliale, favorisant l'adhésion de nouveaux monocytes ainsi que leur passage entre les jonctions endothéliales.

#### **II.2.2.4. Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse :**

Les lipides de la plaque sont d'abord essentiellement intracellulaires puis aussi extracellulaires ; à ce stade, ils se regroupent pour former un amas appelé cœur lipidique du centre athéromateux. La plaque athéroscléreuse adulte se caractérise par la formation d'une chape fibromusculaire qui « isole » le centre lipidique de la lumière artérielle. La chape fibreuse est composée de cellules musculaires lisses et de protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes)( LÉONI J., 2001).

#### **II.2.2.5. Conséquence clinique :**

Une ischémie cardiaque par athérosclérose sténosante s'exprime cliniquement par une angine de poitrine stable d'effort. L'obstruction est dite " significative " lorsque l'athérome réduit la lumière artérielle de plus de 50 %.

#### **II.2.2.6. Complication de l'athérosclérose :**

La gravité de l'athérosclérose tient essentiellement au risque permanent d'accident aigu qui fait intervenir un processus thrombotique.

L'origine de l'accident aigu est pratiquement toujours un phénomène mécanique « *rupture ou érosion de plaque* ».

#### **II.2.3. Accidents aigus ; rupture ; érosion ; thrombose :**

La rupture se situe au niveau de la zone d'épaulement -zone de fragilité- (NINNIO N., 2003) de la chape fibreuse et met en contact le sang avec les éléments thrombogènes du centre lipidique ; la conséquence en est un phénomène de thrombose (implication des plaquettes puis du système de la coagulation). Assez souvent, il n'existe pas de réelle rupture de plaque mais simplement une érosion qui met en contact le sang avec l'espace sous-endothélial ; les conséquences en terme de thrombose sont similaires.

Dans d'assez nombreux cas, le processus thrombotique est spontanément résolutif sans survenue de symptômes ischémiques.

Parfois, le thrombus rétrécit significativement la lumière artérielle sans être toutefois complètement occlusif ; dans le territoire coronaire, le syndrome résultant est l'angine de poitrine instable. Malheureusement, la thrombose se développe assez souvent

jusqu'à occlure complètement l'artère, conduisant, lorsqu'il n'existe pas de circulation collatérale suffisamment développée, à une ischémie aiguë du territoire d'aval.

### **II.2.3.1. Facteurs de rupture :**

La rupture de plaque est l'événement le mieux caractérisé pouvant conduire aux accidents thrombotiques aigus. Il existe bien entendu :

- Des facteurs intrinsèques susceptibles de fragiliser la plaque. Ils sont liés à la taille et à la composition de la chape fibreuse, ainsi qu'à l'activité métabolique (et catabolique) qui y règne.

- Des facteurs extrinsèques pouvant déclencher la rupture de la plaque, et liés aux contraintes mécaniques exercées sur la plaque et à diverses conditions physiopathologiques.

#### **a. Facteurs intrinsèques :**

-Noyau athéromateux : La stabilité de la plaque dépend largement de la taille du noyau athéromateux et de sa composition : Lorsque celui-ci occupe plus de 40 % du volume total de la plaque, le risque de rupture est élevé.

L'amas lipidique, de consistance molle, transmet aux berges de la plaque, les forces exercées par le stress hémodynamique, au sommet de la plaque. Le phénomène est d'autant plus marqué que la consistance du noyau est molle.

-Capsule fibreuse : La capsule fibreuse, composée de cellules musculaires lisses et d'une matrice extracellulaire, conditionne la résistance de la plaque. La vulnérabilité de la plaque va dépendre de la cellularité et de la qualité de la matrice extra-cellulaire de la chape qui la recouvre. La présence de nombreuses protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine) va assurer cette solidité.

-Cellules musculaires lisses : La matrice extracellulaire de la partie fibreuse de la plaque est essentiellement produite par les cellules musculaires lisses. La formation d'une chape fibreuse épaisse et solide, jouant ainsi un rôle stabilisateur de la plaque en minimisant son risque d'évolution vers la rupture.

-Matrice extra-cellulaire : La matrice extra-cellulaire de la chape fibreuse est essentiellement composée de collagène et d'élastine. La diminution de la synthèse et la dégradation de ce tissu de soutien, va fragiliser la capsule fibreuse :

La déplétion cellulaire en CML entraîne une diminution de synthèse des éléments de :

1. la matrice extra-cellulaire, par plusieurs mécanismes : par l'apoptose des CML sous l'action d'IL-1, de TNF $\alpha$  et d'INF et par l'effet inhibiteur du TNF $\alpha$  sur la synthèse de collagène par les CML.



ces facteurs viraux ne semble pas se cantonner aux phases d'évolution aiguës de la plaque. *L'Herpes Simplex Virus* (HSV) aurait une activité pro-inflammatoire au sein des lésions athéroscléreuses, une activité prothrombotique au niveau de l'endothélium vasculaire, et pourrait aussi augmenter l'expression des récepteurs « scavenger » des macrophages (NICHOLSON AC., 1998).

En ce qui concerne les agents bactériens, *Chlamydia pneumoniae* est celui qui a fait l'objet de plus d'études. Comme pour le *cytomégalo virus*, l'infection des cellules artérielles est plus fréquente en cas d'athérosclérose.

La réponse inflammatoire sera alors amplifiée par la présentation de différents antigènes aux lymphocytes T par les macrophages, outre les antigènes LDLox.

#### **b. Facteurs extrinsèques :**

Outre une fragilisation par des facteurs intrinsèques, la plaque subit aussi des contraintes externes qui sont dans 50 % des cas responsables de sa rupture.

##### - Contraintes mécaniques :

Les contraintes mécaniques sont dues aux forces exercées par le flux sanguin (voir la Figure n° 1) (QUILICI J., 1999):

1-Toutes les forces exercées sur la plaque sont redistribuées - par le noyau lipidique - vers la jonction entre la capsule et la paroi saine.

Compression de la plaque.

2-Les forces de tension "circonférentielles" exercent les contraintes les plus importantes impliquées dans la rupture des plaques.

3-Des forces longitudinales ont aussi été décrites,

4-ainsi que des forces de cisaillement.

#### **c. Conditions physiopathologiques :**

Certaines conditions physiopathologiques peuvent aussi favoriser la survenue d'un accident aigu tel que l'activité sympathique et le taux de catécholamines circulantes.

##### **II.2.2.2. Conséquence de la rupture :**

La rupture met en contact le sang avec les éléments thrombogènes du centre lipidique ; la conséquence en est un phénomène de thrombose (implication des plaquettes puis du système de la coagulation).

##### **II.2.2.3. La thrombose :**

Le phénomène initiateur de la thrombose est la mise à nu du tissu conjonctif de la paroi, suite à l'érosion et à la rupture de la plaque. La formation du thrombus repose sur deux

systèmes : la mise en route du système de la coagulation d'une part, l'activation plaquettaire d'autre part.

L'activation de l'un ou l'autre des systèmes se fait selon des conditions environnementales différentes. Les flux sanguins lents favorisent la coagulation plasmatique, alors que les flux rapides favorisent la participation des plaquettes et leur activation. Au cours de l'athérombose, c'est l'activation du système plaquettaire qui prédomine ; la coagulation vient ensuite renforcer le thrombus formé :

Le premier système impliqué repose sur des mécanismes d'activation cellulaire et aboutit à l'agrégation plaquettaire.

Le second système est un système moléculaire qui aboutit à la transformation du fibrinogène en fibrine.

Dans un premier temps, au niveau de la brèche de la paroi, la réponse se fait essentiellement par la voie de la coagulation. L'écoulement à ce niveau est, en effet, très lent, voire nul. On assiste ainsi à la formation d'un premier réseau fibrineux à l'intérieur de la paroi. Lorsque la réaction thrombotique gagne la lumière vasculaire, où le flux sanguin est rapide, le thrombus qui se forme est essentiellement composé de plaquettes. Ensuite, si le thrombus formé atteint une taille suffisante pour perturber significativement l'écoulement, la coagulation reprend et stabilise le thrombus.

C'est ainsi que se construit un thrombus qui pourra soit s'incorporer à la plaque, provoquer une occlusion ou bien aboutir à une embolie.

#### **II.2.4. Conséquences cliniques de l'athérombose :**

En présence d'une obstruction coronaire, une demande accrue en oxygène motivée par un effort, une tachycardie ou une émotion conduit à un déséquilibre entre les besoins et les apports et se traduit par la forme la plus commune de l'angine de poitrine : l'angor d'effort.

Un tonus vasculaire élevé à l'occasion d'un spasme peut s'accompagner d'ischémie myocardique et constitue l'angor dit spastique. Les phénomènes thrombotiques qui s'accompagnent d'agrégation plaquettaire et de thrombus conduisent à l'angor instable et à l'infarctus du myocarde.

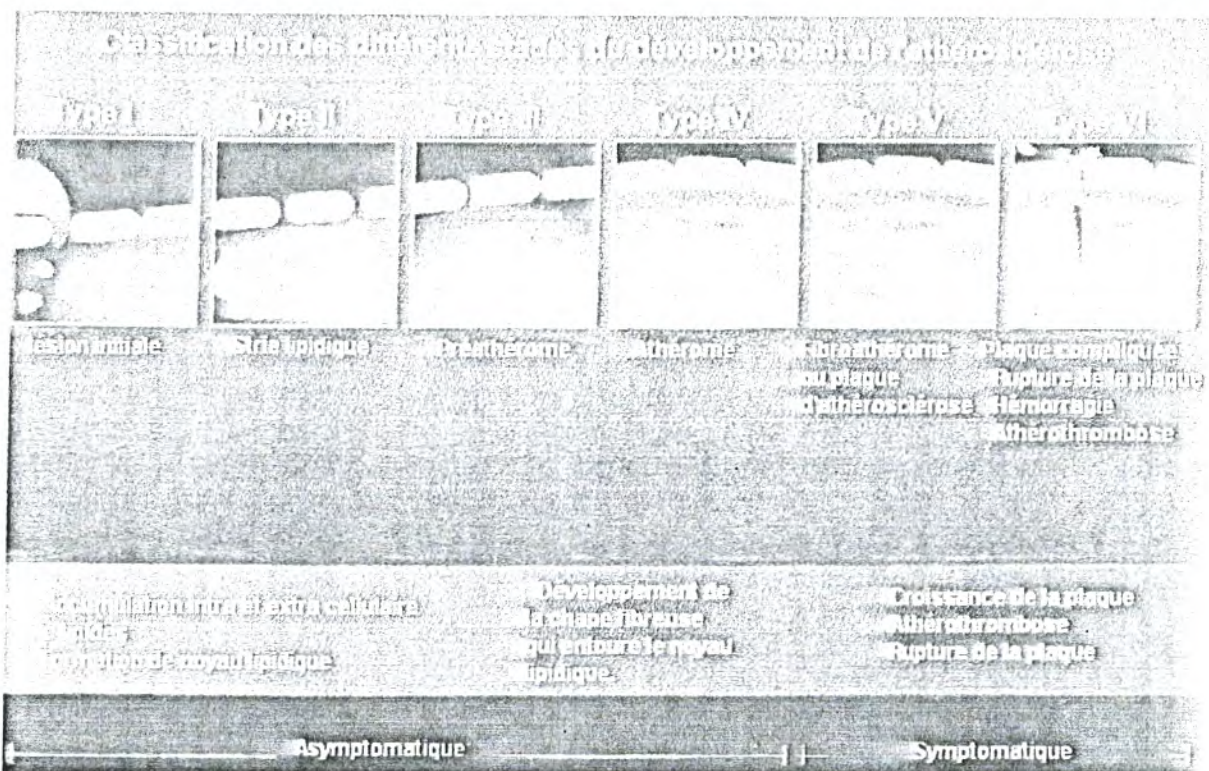


Figure n°2 : Représentation de tous les stades du développement de l'athérosclérose d'après FRUCHART JP., 2002.

La plaque d'athérome est asymptomatique. Les conséquences cliniques de la rupture, de la fissuration ou de l'érosion de la capsule fibreuse qui la recouvre, dépendent principalement des phénomènes thrombotiques et vasomoteurs qui y sont associés. Ces conséquences peuvent être ou non symptomatiques (voir figure n°2).

#### II.2.4.1. Rupture asymptomatique :

La majorité des ruptures de plaque sont asymptomatiques. Ces événements participent à la progression des lésions, avec l'intégration des thrombi muraux à la plaque sous-jacente (QUILICI.J.,1999).

#### II.2.4.2. Rupture symptomatique :

Les manifestations symptomatiques se font soit à la suite de l'obstruction de l'artère par le *thrombus*, soit par libération d'un *embol*. ( BRISTOL M., SQUIB P., 1999). On assiste alors à l'*Angor instable* et *Infarctus du myocarde*: ils sont provoqués principalement par une thrombose des artères coronaires.

-Dans l'*angor instable*, la réaction thrombotique - associée à une réaction vasomotrice - provoque une réduction brutale du flux sanguin coronaire étant alors responsable d'ischémie.

-Dans l'*infarctus*, une période d'occlusion artérielle plus ou moins prolongée provoque une nécrose myocardique.

Cette variabilité de la réponse a un même phénomène initial : la rupture de la plaque peut s'expliquer :

- Par l'existence ou non de circulation collatérale efficace, soit préexistante au phénomène aigu, soit se développant très rapidement en quelques heures après l'initiation du processus de rupture.
- L'importance de la zone de rupture peut également intervenir, plus l'interface entre l'intérieur de la plaque athéromateuse hautement thrombogène et les éléments figurés dans le sang est importante, plus la vraisemblance de la formation très rapide d'un thrombus occlusif est élevée. Dans ce cas là l'occlusion est quasi-complète, le cœur est très peu oxygéné ce qui provoque des nécroses myocardiques qui se manifestent par l'infarctus du myocarde.

#### **II.2.5. Conséquence biologique de l'athérotrombose :**

Suite à une forte diminution du débit sanguin des artères coronaires, les myocytes ischémiés vont subir une acidification intracellulaire responsable alors d'une mort cellulaire « **nécrose** ». La destruction de structures intracellulaires du myocarde et de lésions de la paroi cellulaire qui marquent l'ischémie irréversible ; permet la libération de nombreuses molécules intracellulaires qui apparaissent ainsi dans l'espace interstitiel leur délai d'apparition dans le sérum dépend de leur taille et de leur solubilité. Certaines de ces molécules sont bien spécifiques au myocarde, et sensibles à des micro-nécroses. Ces molécules peuvent être utilisées comme marqueurs biochimiques de la nécrose myocardique. Parmi les marqueurs les plus utilisés : la myoglobine, les CPK-MB , la toponine I et la troponine T. Cette dernière possède une bonne sensibilité et une meilleure cardio-spécificité.

### **III Syndromes coronariens aigus (SCA) :**

Les syndromes coronaires aigus s'opposent à l'angor stable qui est lié à la présence d'un rétrécissement athéromateux réduisant la lumière d'une artère coronaire (diminution du diamètre d'au moins 50 %) et qui est à l'origine d'une ischémie

myocardique uniquement en cas d'augmentation des besoins en oxygène du myocarde (angor d'effort).

On distingue désormais deux catégories de syndrome coronarien aigu :

**Syndromes coronariens aigus avec surélévation du segment ST :** Il s'agit de l'infarctus avec onde Q classique et onde de Pardee qui correspond généralement à une oblitération artérielle complète d'un gros vaisseau épicardique.

**Syndromes coronariens aigus sans surélévation du segment ST :** subdivisé en deux, angine de poitrine instable et infarctus sans onde Q. La présentation clinique de ces deux entités est la même. Il y a des signes de mort cellulaire dans l'infarctus sans onde Q alors qu'il n'en existe pas dans l'angor instable. Il est du reste vraisemblable que l'angine de poitrine instable procède d'un mécanisme physiopathologique différent de celui de l'infarctus sans onde Q. Ces trois pathologies ont une physiopathologie commune : fracture de la plaque suivie de la constitution d'un thrombus plaquettaire. Les conséquences d'une rupture de la plaque ne sont pas univoques ; parfois, éventualité probablement plus fréquente, cette rupture ne se traduit que par une augmentation brutale du degré de sévérité de la sténose au site de la zone rompue sans aucune traduction clinique. A l'autre extrême, la rupture de la plaque entraîne l'infarctus du myocarde ou la mort subite. L'angor instable représente la situation « intermédiaire » où l'augmentation brutale du degré de rétrécissement artériel abaisse le débit coronaire aux limites du seuil critique du débit résiduel nécessaire au maintien de la viabilité myocardique. La thrombose peut être essentiellement plaquettaire (thrombus blanc retrouvé le plus souvent dans l'angor instable et l'infarctus sans onde Q) ou fibrino-cruorique (thrombus rouge classique de l'infarctus avec onde Q). Cette thrombose aiguë, occlusive ou sub-occlusive, entraîne une ischémie myocardique au repos (en dehors de toute augmentation de la consommation en oxygène du myocarde) et par conséquent une douleur angineuse spontanée (par opposition à la douleur d'effort de l'angor stable)( SANTRE CH., 2002).

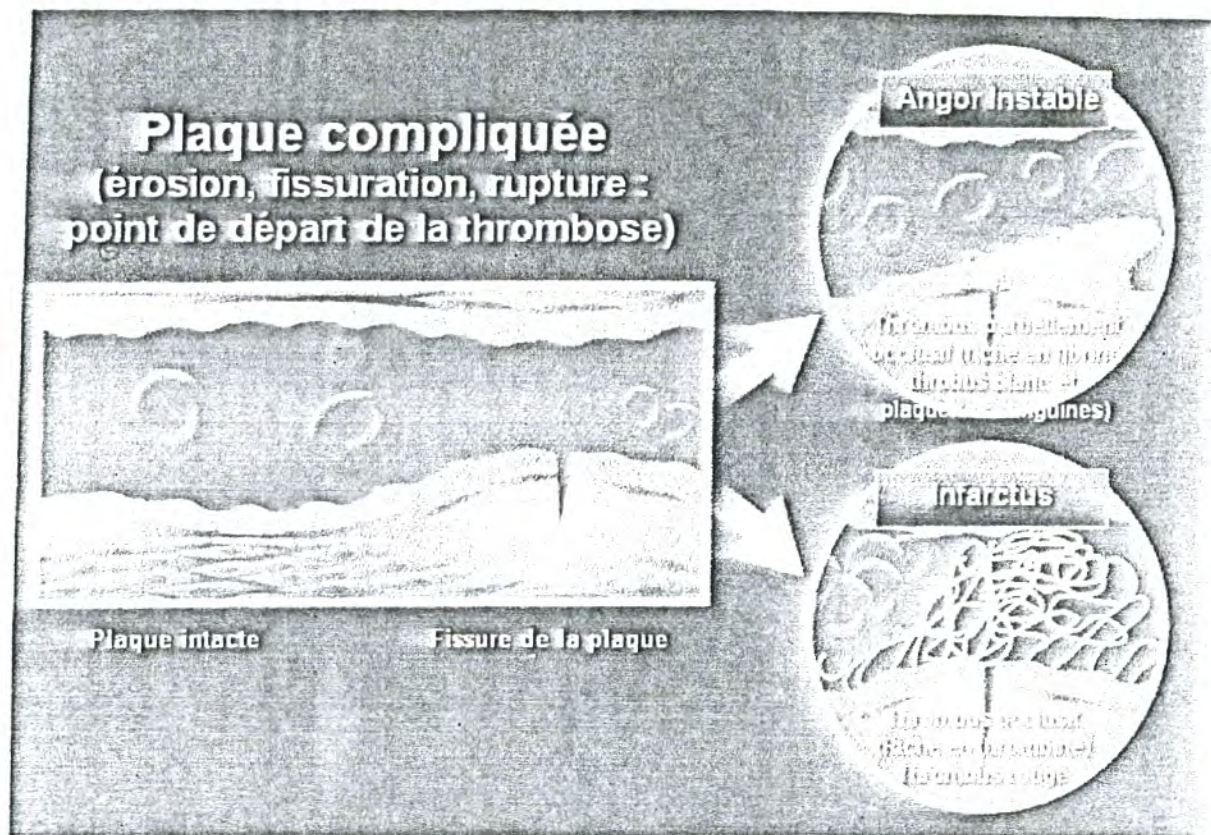


Figure n°3 : représentation de la rupture de la plaque et thrombose occlusive d'après FRUCHART JP., 2002.

### III.2. Définition de l'angor instable :

La définition est difficile ; la meilleure preuve en est la diversité des appellations successivement utilisées pour désigner le même syndrome pré-infarctus, insuffisance coronaire aiguë, syndrome de menace, angor instable... la difficulté vient essentiellement de l'absence d'événements cliniques marqueurs ou d'examen complémentaires qualifiants, permettant de valider de façon indiscutable une telle définition. Il n'y a pas dans l'angor instable l'équivalent de l'onde Q ou de l'élévation des CPK qui permet aisément de « standardiser » le diagnostic d'infarctus de myocarde . D'un point de vue strictement pragmatique, on peut considérer comme angor instable toute situation clinique correspondant à un risque élevé, à échéance de quelques heures à quelques jours, de constitution d'un infarctus de myocarde ou d'une survenue de mort subite. Cette définition est essentiellement utilitaire ayant pour finalité de définir les situations où l'hospitalisation urgente est impérative (WEBER S., 1996).

#### III.2.1. Classification de l'angor instable :

Face à la diversité des situations cliniques pouvant correspondre au diagnostic d'angor instable, une classification a été proposée il y a quelque années par Braunwald :

**Sévérité :**

Classe I : Angor d' apparition récente (< 2 mois), sévère (> 3 crises/jours) ou aggravation d'un angor ancien. Absence d'angor de repos dans les 2 mois précédents.

Classe II : Angor de repos subaigu : Existence d'un ou plusieurs épisodes d'angor de repos durant le mois précédent mais absence de symptômes au repos durant les dernières 48 heures.

Classe III : Angor de repos aigu. Existence d'un ou plusieurs épisodes d'angor de repos durant les dernières 48 heures.

**Circonstances cliniques :**

Classe A : Angor instable secondaire à une affection extracardiaque favorisante (anémie, infection, hypotension, tachyarrhythmie, thyrotoxicose, insuffisance respiratoire).

Classe B : Angor instable primitif

Classe C : Angor instable post infarctus ( dans les semaines suivant un IDM).

**Intensité du traitement :**

1. Absence de traitement ou traitement minimal
2. En présence d'un traitement de l'angor chronique stable
3. En présence d'un traitement anti-angineux oral et intraveineux incluant la trinitrine IV.

On distingue également :

- l'angor de novo: angor d'effort apparu depuis moins de quatre semaines au repos ou provoqué par des efforts minimes.
- l'angor crescendo: angor d'effort se majorant en fréquence et pour des efforts de moindre intensité les crises sont plus fréquentes, plus longues et moins sensible à la trinitrine.
- l'angor de repos: survenue de douleurs angineuses spontanées durant plus de quinze minutes.
- Angor Prinzmetal : caractérisé par une douleur angineuse de repos .Il en est de même de l'angor précoce post-infarctus dont les condition de survenue sont très spécifiques.

**III.2.2. Différentes causes de l'angor instable :**

**III.2.2.1. Présence de facteurs de risque :**

On connaît dans l'hypercholestérolémie, le tabagisme et l'hypertension artérielle, les trois principaux facteurs de risque contrôlables, alors qu'arrivent au deuxième plan le diabète, l'obésité, la sédentarité, et le stress. Quant aux facteurs incontrôlables il s'agit du sexe, de l'âge et de l'hérédité.

**a. Dyslipidémie :**

L'hyperlipidémie se définit comme une élévation des lipides plasmatiques. Ces lipides comprennent le cholestérol sous ses deux formes : libre et estérifié, les phospholipides, les triglycérides et les acides gras. L'excès de LDL et LDL cholestérol sont les principaux facteurs du risque coronarien. On parle de d'hyperlipidémie lorsque le sujet présente un LDLc >2 g/l ; triglycéride >2 g/l ; HDL < 0,45 g/l chez l'homme et < 0,55 g/l chez la femme.

**b. Le tabagisme :** Au cours du tabagisme plusieurs processus pathologiques peuvent s'associer pour aboutir aux lésions évoluées vasculaires induisant des accidents thrombo-emboliques, spastiques ainsi que des troubles du rythme, sans omettre les modifications cardiaques et vasculaires directes. Le tabac est pris en considération lorsque le sujet consomme plus de 10 cigarettes par jours.

Le tabac agit de différentes manières sur le système circulatoire :

**b.1.Par des effets hémodynamiques :** La nicotine provoque une élévation de la fréquence cardiaque et la pression artérielle , une augmentation de consommation d'oxygène du myocarde et une élévation de l'index cardiaque.

**b.2.Par l'effet biologique des composants du tabac :** par son action sur les lipides, en réduisant le taux du bon cholestérol, le dysfonctionnement plaquettaire, l'anomalie de la fibrinolyse, l'insulino-résistance, une hyper-leucocytose et d'une activation plaquettaire qui entraîne des lésions avec dysfonction endothéliale ainsi qu'un remaniement ultra-structural des cellules endothéliales aortiques et pulmonaires.

**b.3.Le tabac est un facteur thrombogénèse et d'athérogénèse :**L'oxyde de carbone précipite la crise d'angine de poitrine mais produit des dégâts endothéliaux qui accélèrent la formation de l'athérosclérose. Le monoxyde d'azote : La fumée de la cigarette inhalée favorise la production de carboxy-hémoglobine qui entraîne une agrégation plaquettaire ainsi que l'élévation du fibrinogène plasmatique.

**c.L'hypertension artérielle :**

L'hypertension est un facteur de risque vasculaire. Toutes les études épidémiologiques retrouvent un lien puissant entre l'élévation tensionnelle et certaines maladies coronaires. En effet l'hypertension accroît considérablement le risque de rupture de la plaque athéromateuse. HTA porte préjudice à l'état de santé lorsque le sujet non diabétique possède une pressions égales ou supérieures à 160/95 mm Hg et que le sujet diabétique possède une pressions égales ou supérieur à 140/80 mm Hg ( ROQUEBRUNE J.P., 1990).



**d. L'obésité :**

La surcharge pondérale représente un risque accru de maladie cardio-vasculaire. L'obésité ne devient un facteur de risque que lorsqu'il s'agit d'une obésité viscérale, encore appelée obésité de ceinture ou androïde.

L'hyperprotéïnémie est fréquente chez l'obèse avec une corrélation positive entre le degré de surpoids et la triglycéridémie, le lien avec le cholestérol est également présent mais de façon moins dominante.

**e. le diabète :**

Le diabète est un facteur de risque indépendant et majeur de la mortalité cardio-vasculaire essentiellement lié à la maladie coronaire qui représente la cause principale de décès prématurés chez les diabétiques de type I et II. Des taux de glycémie > 1,40g/l sont considérés comme anormaux (KEMALI Z et coll., 2001).

Environ 70 % des diabétiques décèderont d'une affection cardio-vasculaire et environ 30% des malades traités dans les centres de soins intensifs cardiologiques sont diabétiques. Cet hyperinsulinisme serait à l'origine de la plupart des facteurs de risque : HTA, anomalies lipidiques, anomalies de fibrinolyse (augmentation du fibrinogène et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène PAI-1 ) .

**f. La sédentarité :**

On estime que la sédentarité est un facteur de risque depuis que certaines études ont indiqué un effet préventif de l'exercice physique vis -à- vis des accidents cardio-vasculaires, surtout coronaires. Il existe de nombreux avantages à l'entraînement physique : diminution de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle, des besoins en oxygène au repos et lors d'effort sous maximaux, augmentation des capacités aérobiques, amélioration des phénomènes d'angoisse et de dépression. La pratique d'une activité physique durant les loisirs réduit de 70 % la mortalité totale et de 63 % les événements cardio-vasculaires. De vigoureux exercices aérobiques réduisent la résistance des cellules à l'insuline, un autre facteur de risque.

**g. Le stress :**

Il est connu que certains individus ont un comportement psychologique « à risque » : de type A caractérisé par des sujets toujours pressés, agressifs, impatient, ambitieux, tempérament volcanique, difficulté à déléguer ou à sortir de son travail, insensible à la logique. On estime cependant que ce sont les composant d'hostilité et de colère qui augmente le risque d'être victimes d'une crise cardiaque ou de souffrir d'une maladie cardio-vasculaire. Ainsi le stress :

- active le système nerveux sympathique, qui, à son tour, provoquera un resserrement des artères et donc l'hypertension ;
- fait travailler le cœur plus vite ;
- augmente le taux de cholestérol et les besoins en acide folique.

#### **h. L'hyperhomocystéinémie :**

L'homocystéine est une sorte d'acide aminé qui est produit dans la plupart des tissus organiques, il est intermédiaire dans le métabolisme de la méthionine et de la cystéine. Les taux anormaux d'homocystéine semblent contribuer à l'athérosclérose par plusieurs façons:

- par un effet toxique endommageant directement sur les cellules de la paroi interne des artères ;
- par un effet d'interférence sur la coagulation ;
- par l'oxydation des lipoprotéines de densité basse (LDL), de plus l'hyperhomocystéinémie serait associée à une diminution de la production de NO (oxyde nitrique) important facteur de protection des cellules endothéliales et considéré comme le facteur de relaxation dérivé de l'endothélium (EDRF)(MALINOWMR.,1993).

#### **i. L'âge et le sexe :**

L'incidence de la maladie coronaire chez la femme a un retard d'une dizaine d'années par rapport à l'homme. Si cette maladie est nettement plus faible chez la femme avant la ménopause par rapport à l'homme, après l'âge de 50 ans les risques chez cette dernière augmentent pour rejoindre ceux des hommes vers la 8<sup>e</sup> décennie. L'effet des œstrogènes sur le tonus artériel a été longtemps étudié avec comme puissant facteur vasodilatateur : l'oxyde nitrique produit localement en réponse à un besoin physiologique endothélial, cette réponse est atténuée après la ménopause et restaurée grâce aux œstrogènes de substitution aux effets vasculaires favorables.

#### **j. L'hérédité :**

Il est évident qu'en dehors de certains facteurs de risque bien connus, dont la transmission génétique est évidente (dyslipidémies, diabète, certaines HTA) , il existe des familles à risque cardiovasculaire prématuré. il faut craindre des troubles coronariens lorsqu'il existe des antécédents familiaux d'IDM avant 50 ans (KANNEL WB et coll., 1990). Pour SLACK et STEVANS 1966, par rapport à la population générale les sœurs et la mère d'un sujet coronarien mâle de moins de 55 ans ont un risque multiplié par 2,5 , les frères et père un risque multiplié par 5.

### **III.2.2.2. Causes organiques :**

C'est dans l'immense majorité des cas l'athérome des troncs coronaires : le calibre de ces vaisseaux y rétréci par des plaques lipidiques plus ou moins remaniées et calcifiées. C'est plus rarement une lésion coronaire due aux radiations ionisantes. Les rétrécissements coronaires ostiaux étaient autrefois créés par la syphilis tertiaire, devenue rarissime. Très rares également sont les atteintes de la maladie de Takayasu, de la périartérite noueuse, du lupus érythémateux disséminé, de la maladie de Buerger.

### **III.2.2.3. les causes fonctionnelles :**

On cite classiquement les valvulopathies aortiques. Au cours du rétrécissement aortique serré, le débit coronaire est abaissé alors que les besoins en oxygène sont accrus par l'hypertrophie du ventricule gauche ; de plus, l'élévation des pressions ventriculaires est responsable d'une ischémie des couches sous endocardiques.

### **III.2.2.4. Certaines situations pathologiques :**

Une tachycardie très rapide, une anémie importante et une intoxication par la cocaïne, peuvent aggraver ou révéler un angor.

### **III.2.2.5. Le spasme :**

Alors même que le réseau coronaire apparaît anatomiquement normal à la coronarographie et en l'absence d'autre cause. Deux grands mécanismes peuvent alors être incriminés : le spasme coronaire et les troubles de réserve coronaire (atteinte de la micro-circulation coronaire). Le spasme s'associe par ailleurs fréquemment à des lésions coronaires athéromateuses, plus ou moins sévères.

## **III.2.3 Diagnostic de l'angor instable :**

Il repose sur trois critères fondamentaux : la reconnaissance de la douleur angineuse ; l'absence d'onde Q de nécrose récente sur l'ECG ; l'absence d'élévation du taux des enzymes cardiaques)( BOUDARIAS JP., 1990).

### **III.2.3.1. La douleur angineuse :**

Il s'agit typiquement d'une douleur rétrosternale en barre, constrictive, quelquefois décrite comme un étai, souvent angoissante. Elle peut s'accompagner d'irradiations dans le bras gauche ou dans les deux bras, la mâchoire et plus rarement dans l'épigastre.

Ainsi le siège, le type, l'intensité, les irradiations des douleurs sont essentiels pour les reconnaître, mais ce sont les conditions de leurs survenues qui sont caractéristiques dans l'angine instable : au repos ou pour un effort minime dans « l'angor de *novo* » ; à l'occasion d'efforts moindres, plus longue et moins immédiatement insensible à la

trinitrine dans l'angor *crescendo* ; au repos et durant plus de 15 minutes dans l'insuffisance coronaire aiguë ; dans la seconde moitié de la nuit ou dans la matinée dans l'angor *prinzmetal* .

### **III.2.3.2. Examens non invasifs :**

#### **a- Electrocardiogramme :**

L'ECG peut constituer un marqueur indépendant d'affection myocardique; il peut refléter des atteintes anatomiques, électrophysiologiques, métaboliques et hémodynamiques (FISCH C.1995). La première conséquence biochimique d'un déficit d'apport en oxygène est le dysfonctionnement mitochondrial, responsable d'une baisse importante des possibilités de synthèse des substrats énergétiques (ATP). Une acidose et une accumulation de potassium extra-cellulaire vont se produire, et être responsables de raccourcissement du potentiel d'action et de modification de l'électrocardiogramme de surface. L'ischémie myocardique provoquée par une sténose coronarienne et responsable de troubles primaires de la repolarisation portant sur le segment ST et sur l'onde T ,une onde T négative devenue symétrique et pointue témoigne d'une ischémie sous épocardique ,un sus-décalage du segment ST transitoire témoigne d'une lésion sous épocardique, s'observe surtout en cas d'angor prinzzmetal ,un sous décalage du segment ST témoigne d'une lésion sous endocardique, l'association de la lésion ( segment ST) et de l'ischémie (onde T) correspond à une lésion ischémie et l'onde Q témoigne d'une nécrose myocardique (BLONDEAU M.,1958).

L'électrocardiogramme de repos reste le test le plus souvent utilisé en routine, chez le coronarien, pour déceler une ischémie myocardique ; cependant sa spécificité et sa sensibilité sont limitées.En fait l'ECG de repos, intercritique peut être normal (ROUAN G et coll.,1989), ce qui ne saurait en aucun cas exclure le diagnostic. Si l'on veut véritablement dépister l'ischémie myocardique résiduelle (qui peut être asymptomatique) chez un patient correctement traité, il est nécessaire d'effectuer régulièrement un test d'effort éventuellement couplé à une scintigraphie myocardique (BLONDEAU M., 1958).

#### **b. Le dosage des enzymes cardiaques :**

L'absence d'augmentation du taux d'enzymes cardiaques est un critère fondamental. Cependant en cas de douleur prolongées et récidivante, le taux des enzymes peut s'élevé discrètement : la limite entre infarctus rudimentaire et angine poitrine instable à été arbitrairement fixée à 50% au-dessus de la limite supérieure de la normale. En fait il existe un continuum entre les deux affections et cette élévation transitoire (20% des

patients) correspond à un foyer de nécrose très limité (toutes le 8 heures)( BOUDARIA JP., 1990).

La libération des marqueurs biochimiques est donc la conséquence de la destruction de structures intracellulaire du myocarde et de lésions de la parois cellulaire qui marquent l'ischémie irréversible ; de nombreuses molécules intracellulaires apparaissent ainsi dans l'espace interstitiel leur délai d'apparition dans le sérum dépend de leur taille et de leur solubilité. Bien que la nécrose soit limitée, il est démontré que l'élévation des marqueurs biologiques a une valeur pronostique défavorable (LINDAHL B et coll., 1997). Les marqueurs de nécrose du myocarde connus à l'heure actuelle sont les suivants :

### **b.1. La créatine phosphokinase ( CPK ) :**

- CPK totale : Lors d'un infarctus du myocarde , l'activité sérique des CPK totale commence à augmenter entre la 4<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> heures , atteint un pic vers la 24<sup>ème</sup> heures et reste élevée pendant 1 à 3 jours avec un retour à la normale vers le 3<sup>ème</sup> jour. Lorsque le dosage est réalisé est réalisé entre la 12<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> heures la sensibilité des CPK est de 95 % , en revanche les faux positive sont fréquent et correspondent aux manœuvres de réanimation cardiaque, chocs électriques externes, injections intramusculaires, et certaines myopathies. Toute élévation des CK totales entraîne une augmentation des iso-formes sans pour cela qu'il s'agisse d'un infarctus. C'est pourquoi certains auteurs ont proposé la détermination du rapport CKMB /CK totales permettant de poser le diagnostic d'IDM quand ce rapport est >2,56 (WU A.,1992).

- CPK-MB : L'iso-enzyme MB est présente dans de nombreux tissus mais le muscle cardiaque est le seul à avoir une proportion importante (PLAVIX BMS, 1999). L'isoenzyme MB représente 10 à 40 % des CPK présentes dans le myocarde. Au cours d'un IDM, les CPK-MB augmentent entre la 4<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> heure, atteignent un pic entre la 12<sup>ème</sup> et la 18<sup>ème</sup> heure et retournent à des valeurs normales vers la 24<sup>ème</sup> heure. Comme pour les CPK totales la fenêtre diagnostique optimale est entre la 12<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> heure après le début de l'infarctus.

### **b.2. Lactate déshydrogénase (LDH) :**

La lactate déshydrogénase est une enzyme qui catalyse la transformation réversible de l'acide de pyruvique musculaire en acide lactique. L'application clinique la plus répandue de la lactate déshydrogénase concerne le diagnostic du myocarde avec des valeurs usuelles situer entre 160-320 U/L.

Le dosage des lactates déshydrogénase facilite le diagnostic différentiel d'un infarctus du myocarde et permet aussi d'appuyer les résultats du dosage de la CK pour diagnostiquer un infarctus du myocarde ou fournir un diagnostic lorsque les échantillons de sang pour le dosage de la CK sont prélevés trop tardivement pour montrer une augmentation (LETELLIER G., 1993).

**b.3. Aspartate aminotransférase sérique (TGO) :**

Aspartate aminotransférase est l'une des deux enzymes qui permettent le transfert de la portion d'azotée d'un acide aminé à un céto-acide. Présente dans le cytoplasme et les mitochondries de plusieurs types de cellules principalement dans le foie, le cœur, le muscle squelettique, les reins et les globules rouges. La valeur usuelle de ce marqueur est < 40 U /ml.

**b.4. Alanine aminotransférase sérique(TGP) :**

Antérieurement connue sous le nom de transaminase glutamique pyruvique ; nécessaire à la production de l'énergie tissulaire en catalysant l'une des réactions de transfert d'un groupe aminé dans le cycle de krebs.

A la différence de l'aspartate aminotransférase, l'alanine apparaît principalement dans le cytoplasme des cellules hépatiques et en quantité moindre, dans les reins, le cœur et le muscle squelettique. Le TGP va aider à distinguer les dommages tissulaires au myocarde et au foie avec l'aide de l'aspartate aminotransférase (LETELLIER G., 1993).

**b.5. La myoglobine :**

La myoglobine est une protéine de faible poids moléculaire issue de l'hème des cellules musculaires. Elle assure le transport de L'oxygène, fonctionnant comme réservoir d'oxygène pour le muscle. Elle constitue un marqueur de nécrose cellulaire irréversible dont le taux sérique augmente précocement après le début de l'infarctus. Sa demi-vie, très brève, lui permet de refléter étroitement l'évolution de l'infarctus.

Au cours d'un IDM, la myoglobine apparaît entre la 2ème et la 4ème heure, avec un pic entre la 9ème et la 12ème heures. Elle reste dosable de 7 à 20 heures après le pic.

La myoglobine existe dans tous les muscles striés de l'organisme. Les faux positifs sont donc les manœuvres de réanimation cardiaque, chocs électriques externes, injections intramusculaires, et certaines myopathies. L'augmentation est habituellement peu importante et le contexte permet souvent de les identifier. Le taux de myoglobine augmente aussi en cas d'insuffisance rénale et dans toute situation induisant une diminution de la filtration glomérulaire, comme l'insuffisance cardiaque évoluée. L'âge, le poids, le sexe ont peu d'influence sur la myoglobinémie. De même, après une épreuve d'effort, la myoglobinémie reste habituellement normale.

**b.6. La troponine I et T** : Ces deux marqueurs seront détaillées dans chapitre IV.

**c. L'épreuve d'effort :**

La consommation en oxygène du myocarde dépend de la fréquence cardiaque, de la contractilité et de la tension pariétale du ventricule qui est elle même fonction de la pression artérielle systolique et de la pression télé-diastolique du ventricule gauche. Ces paramètres augmente tous au cours de l'exercice et des besoins en O<sub>2</sub> du myocarde sont multipliés par 4 ou 5. Sachant que le myocarde ne dispose d'aucune réserve énergétique, qu'il ne fonctionne correctement qu'en aérobiose et que l'extraction d'oxygène est déjà quasi maximale au repos, le cœur ne peut faire face à l'augmentation de ses besoins pendant l'effort que par une augmentation de son débit, donc une vasodilatation coronaire. Chez un individu sain, la régulation métabolique de la circulation coronaire (vasodilatation secondaire à la libération d'adénosine) suffit à assurer l'équilibre entre les besoins et les apports en O<sub>2</sub> au cours de l'exercice. Il n'en est pas de même chez le coronarien, chez lequel le test d'effort peut démasquer une amputation de la réserve coronaire.

En effet, aux conséquences hémodynamiques des sténoses athéromateuses fixes, s'ajoute, chez le coronarien une diminution des possibilités de vasodilatation physiologique des artères coronaires au cours de l'effort qui concerne le site des sténoses, mais également l'ensemble de la circulation coronaire. L'épreuve d'effort, est alors l'examen de choix pour déceler une ischémie du myocarde. La positivité de EE pouvait être clinique: apparition de la douleur qui témoigne d'une ischémie, ou bien électrocardiographique ou bien les deux à la fois. Le résultat électrocardiographique est positive : s'il apparaît un sous-décalage du segment ST, qui témoigne d'une ischémie sous-endocardique, ou bien un sus-décalage du segment ST, qui témoigne d'une ischémie transmurale. Malheureusement ce test est formellement contre indiqué et cela quand l'angor est réfractaire au traitement (STUART R.,1980) et ne peut être réalisé en présence d'une artériopathie invalidante.

**d. Monitoring électro-cardiographique et enregistrement Holter :**

Si l'épreuve d'effort permet dans certains cas de porter le diagnostic d'insuffisance coronarienne ou de détecter une ischémie résiduelle, silencieuse ou non, chez un coronarien avéré, elle connaît certaines limites.

En effet, il peut s'agir de limites « physique » liées au patient lui-même telle qu'une artériopathie invalidante ne permettant pas la réalisation d'un effort. Le Holter permet de détecter une ischémie myocardique, il peut être utilisé :

- dans l'observation d'anomalies transitoires de la repolarisation , ce qui est précieux lorsque la douleur est peut suggestive ou peu fréquente ;
- dans l'identification de l'angor Prinzmetal et chez lequel le test d'effort est classiquement négatif.
- pour constater la très grande fréquence des accès ischémiques indolores, pourtant en tous points semblables aux accès ischémiques douloureux. Dans l'angine instable 75% au moins des accès ischémiques ne sont pas ressentis par le patient.
- dans l'identification des troubles du rythme qui s'observe surtout dans l'angor Prinzmetal.

Les modifications de l'onde T au Holter ont peu de valeur, en revanche les modifications du segment ST traduisent habituellement un phénomène ischémique. Certains auteurs recommandent des enregistrements de 48 h, répétés, afin d'augmenter la sensibilité de l'examen. Les critères de positivité admis sont :

Sous-décalage de ST > 2 mm, pendant au moins 60 minutes sur 48 heures, avec au moins 6 épisodes sur 48 heures (CECCHI AC., 1983).

#### **e. La scintigraphie myocardique :**

La scintigraphie myocardique permet l'exploration de la perfusion du myocarde au repos et en situation de « stress ». Le test de provocation le plus employé est l'effort. Le principe de cet examen isotopique consiste en l'administration intra-veineuse d'un traceur spécifique pour l'organe et /ou d'une fonction métabolique. Sous un détecteur ou gamma caméra qui recueille les photons émis par l'organe examiné. Le traitement informatique des données permet l'obtention d'images représentant une cartographie du fonctionnement de l'organe considéré. La scintigraphie myocardique est un examen qui a une grande valeur diagnostique et pronostique pour décider de la mise en route d'un traitement médial – ou de son interruption – pour poser l'indication d'une coronarographie, pour dépister la re-sténose et plus généralement pour décider d'une stratégie de revascularisation.

Le test d'effort (ECG, scintigraphie au thallium 210), sont contre indiqués chez les patients qui ont des signes objectifs d'ischémie réversible.

### **III.2.3.3 Examen invasif :**

#### **a. La coronarographie :**

La coronarographie constitue un examen diagnostique essentiel dans l'angor instable. Elle permet d'obtenir directement une cartographie précise de l'arbre artériel coronaire ; en permettant tout à la fois de juger de la localisation précise des lésions, de leur étendue et de leur morphologie. Ainsi, en précisant le siège de la sténose sur les gros troncs



(tronc commun de la coronaire gauche, inter-ventriculaire gauche, circonflexe, coronaire droite) et leurs branches de divisions principales, on peut classer grossièrement les malades en mono, bi ou tri-tronculaires.

Les images coronarographiques des lésions responsables d'un angor instable traduisent leurs physiopathologies particulières. Ainsi, pour AMBROSE.,1991 des lésions de morphologie complexe (bords irréguliers, en surplomb, symétrique ou asymétrique ) sont constatées chez 71% des patients avec un angor instable, contre 10 à 20 % seulement des malades dans un angor stable. La coronarographie permet aussi de reconnaître la présence d'un thrombus coronaire, qui augmente le risque de complication lors des procédures d'angioplastie. En dehors des particularités morphologiques des lésions d'angor instable, l'interprétation quantitative des lésions est proche de celle des autres formes de coronaropathie, qu'il s'agisse de l'extension de l'atteinte coronaire ou du pourcentage des sténoses évalué par coronarographie quantitative. L'examen est angiographiquement anormal lorsque le degré de sténose est supérieur ou égale à 70 % par rapport au diamètre de l'artère coronaire adjacente saine.

### **III.2.4.Traitement :**

#### **III.2.4.1. Mesures générales :**

Le repos au lit et l'administration de sédatifs sont des mesures indispensables, de même que la suppression de facteurs aggravants éventuels (anémie, HTA, insuffisance cardiaque, hyperthyroïdie..), l'arrêt du tabac et des médicaments ou toxique ayant une action vasospastique.

#### **III.2.4.2. Traitement de la douleur angineuse :**

Les nitrés induisent simultanément une diminution des besoins en oxygène du myocarde et une augmentation des apports, ce dernier est réalisé grâce à une vasodilatation coronaire.

-A titre curatif : on s'adresse aux dérivés d'action rapide, administrés par voie sublinguale

( trinitrine dinitrate d'isosorbide ).

-A titre préventif : on peut utiliser tous les dérivés nitrés (trinitrine, dinitrate ou mononitrate d'isosorbide) qui peuvent être administrés *per os* (préparation retard), par voie percutanée (*onguent ou patch*) ou la molsidomine.

La trinitrine ou le dinitrate d'isosorbide peuvent être administrés par voie intraveineuse, notamment dans les formes sévères. Par cette voie, leurs effets sont plus rapides et plus réguliers. La dose efficace est obtenue en augmentant par paliers la vitesse de perfusion.

#### **III.2.4.3. Traitement anticoagulant :**

Il est spécialement indiqué dans les formes sévères où le développement d'un thrombus est très probable. Les HBPM, en particulier l'énoxaparine, réduisent de 20 % la morbi/mortalité par rapport à l'héparine non fractionnée (ANTMAN EM. Et coll., 1999).

#### **III.2.4.4. Traitement bêtabloquant :**

Les agents bêtabloquants sont très efficaces car ils diminuent la consommation de l'oxygène du myocarde en atténuant la tachycardie réflexe induite par l'administration de fortes doses de dérivés nitrés. En association avec ces derniers, ils se sont avérés capables de maîtriser la phase d'instabilité chez la majorité des patients (BOUDARIAS JP., 1990).

#### **III.2.4.5. Inhibiteurs calciques :**

En inhibant l'entrée du calcium dans la cellule, les antagonistes du calcium diminuent la contractilité de la fibre cardiaque d'une part et des fibres artérielles d'autre part. Il s'ensuit une baisse de travail cardiaque due à la fois à un effet direct et à la diminution des résistances périphériques (provoquées par l'hypocontractilité artérielle). Par ailleurs une hypocontractilité artérielle entraîne une vasodilatation coronaire et donc améliore l'apport en oxygène au cœur (SWYGHEDA UW B. et coll., 1990). Ils sont réservés que pour l'angor de Prinzmetal.

On dispose de plusieurs médicaments : nifédipine, diltiazem, vérapamil et bépridil, tous efficaces, d'autant plus que la composante spastique est importante.

#### **III.2.4.6. Médication antiplaquettaire :**

En association avec l'aspirine, le clopidogrel, réduit de 30 % la morbi/mortalité par rapport à l'aspirine seule. Cette association permet de bloquer deux voies d'activation plaquettaire, la voie du thromboxane A<sub>2</sub> et celle de l'ADP, médiateurs libérés lors de l'activation plaquettaire.

L'utilisation des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa doit être réservée aux patients à risque élevé.

#### **III.2.4.7. Angioplastie coronaire :**

Elle est habituellement réservée en primo-intention aux patients mono-tronculaires ayant une bonne fonction ventriculaire gauche. Elle réussit dans 90 % des cas, mais les

risque d'infarctus (4 à 6 %) et la nécessité d'une intervention en urgence (8 %) sont plus fréquents que dans l'angine stable. La fréquence de la re-sténose est de 6 à 10 %.

#### **IV. Le complexe troponine :**

Le muscle est constitué d'une structure lisse et une structure striée dans laquelle se trouve la troponine. Dans le muscle striée, il existe deux sorte de filaments : un fin et un épais. Le filament épais est constitué de myosine et le filament fin d'actine, comporte sept monomères d'actine, la tropomyosine et le complexe troponine lui-même composé de trois sous unités, les troponines T, I et C. Le complexe troponine régule la contraction musculaire par l'interaction de l'actine et de la myosine dans le muscle squelettique et cardiaque.

##### **IV.1. Différentes sous unités du complexe troponine :**

La troponine à été découverte par SETSURO EBASHI en 1963. C'est une molécule globulaire constituer de trois sous unités :

###### **IV.1.1. La troponine T cardiaque :**

La troponine T est un polypeptide de forme allongée, d'un poids moléculaire de 3700 kDa. En dehors du caractère structurel de la troponine T, il existe un pool libre cytosolique de cette troponine dont on ne connaît pas les fonctions précises. Ce pool constitue un faible pourcentage de 6 à 7 % de l'ensemble de la TnT au sein de la cellule.

###### **IV.1.2. La troponine I cardiaque :**

D'un poids moléculaire de 24 kDa. La troponine I cardiaque possède une séquence de 31 acides aminés supplémentaires par rapport aux isoformes squelettiques. Cette particularité a permis la mise au point de tests immuno-enzymatiques très spécifiques par utilisation d'anticorps dirigés contre ces 31 acides aminés N-terminaux. Ce marqueur semble très spécifique des lésions myocardiques et ne présenterait que peu de faux positifs.

###### **IV.1.3. La troponine C :**

D'un poids moléculaire de 18 kDa, constituant du complexe sensible au calcium, est composée de domaines homologues. Un domaine globulaire amino-terminal et un domaine globulaire carboxy-terminal sont reliés par une longue hélice  $\alpha$  de huit tours. Ces domaines ont une grande affinité pour le calcium de plus le domaine carboxy-terminal permet la fixation de la troponine T aux autres composants du filament (SZCZESNA A et coll., 1996). La troponine C cardiaque n'a aucune spécificité d'organe.

#### **IV.2. Rôle des différentes sous unités de la troponine dans l'appareil contractile :**

La troponine C fixe le calcium, la troponine I inhibe l'interaction actine-myosine (contraction) en l'absence de calcium, tandis que la troponine T lie le complexe troponine à la tropomyosine. La troponine I inhibe l'activité ATP-asiqque du complexe actine-myosine. Elle empêche la contraction en absence de calcium. Dans le muscle au repos, les sites de haute affinité de la troponine C sont occupés par le calcium, mais ceux de faibles affinité sont libres. Lorsque le calcium est libéré du réticulum sarcoplasmique, il occupe les sites de faible affinité de la troponine C, ce qui induit un changement conformationnel de la troponine I sous une forme plus étirée permettant ainsi le contact de la myosine à l'actine étant alors à l'origine d'une contraction. Il semble probable que la troponine T dont la forme très allongée et qui lie le complexe troponine à la tropomyosine, contrôle la position de la tropomyosine sur le filament fin près de l'interface entre l'actine et la myosine. Lorsque le taux de calcium est bas, la tropomyosine bloque stériquement la liaison de S1 de la myosine à l'actine (STRYER L., 1997).

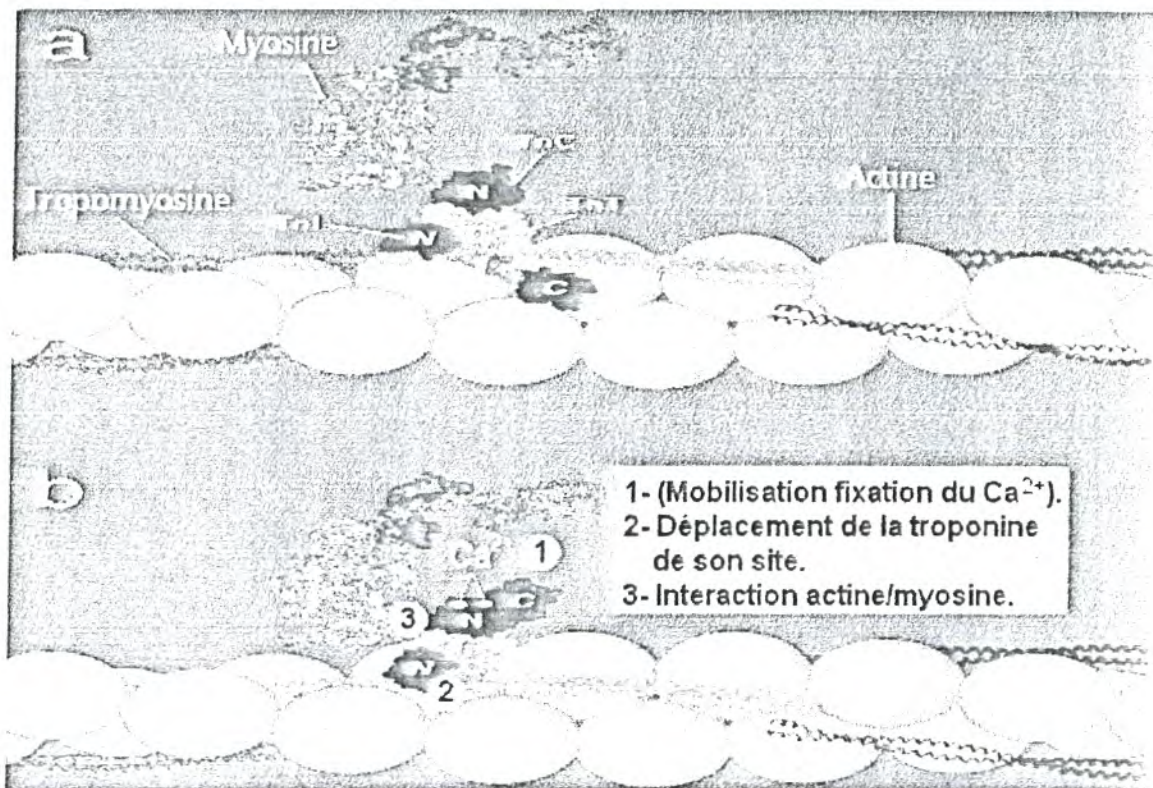


Figure n ° 4 : Schéma représentant l'interaction actine/myosine.

#### IV.3. Spécificité de la troponine T au myocarde :

Selon le type de muscle, muscle strié à contraction rapide, muscle strié à contraction lente, muscle cardiaque, il existe différentes iso-formes de TNlc et de TNTc. L'iso-forme cardiaque de la TNTc comporte 34 acides aminés de plus que les iso-formes squelettiques (du côté N-terminal). Pour la TNlc on retrouve également des iso-formes cardiaques et squelettiques. Ceci a permis de préparer des anticorps monoclonaux parfaitement spécifiques aux iso-formes myocardiques (BODOR G.S et coll., 1992) ; (LARUE C et coll., 1992). Par contre, la structure de la TnC n'a aucune spécificité d'organe. L'immuno-dosage fabriqué va se diriger contre l'isoforme cardiaque de la TnT ; la réaction croisée avec la troponine du muscle squelettique n'existe pas. Une ré-expression éventuelle de la TnT au cours des myopathies chronique et /ou une réaction croisée avec les formes fœtales ne gêne pas l'interprétation clinique.

#### IV.4. Condition physiopathologique responsable de la libération de la TNTc dans le sang :

Le dégagement de la TNTc peut se produire quand les myocytes sont endommagés par une variété de conditions telles que le traumatisme, l'exposition aux toxines, l'inflammation et la nécrose due à l'occlusion d'une partie de la vascularisation coronaire. La majorité de la TNTc présente dans la cellule est liée aux filaments tandis

qu'une petite quantité de cette troponine reste libre dans le cytosol. Quand les myocytes subissent un dommage, la membrane des myocytes perdent leurs intégrités, le pool cytosolique est libéré d'abord, suivi d'un dégagement plus prolongé des TNTc liés aux myofilaments qui sont en pleine détérioration. La TNTc est répandue dans l'interstitium lymphatique, dans la micro-vascularisation cardiaque et par la suite elle est détectée dans la circulation périphérique.

Dans notre travail nous nous intéressons au dégagement de la troponine chez les sujets atteints d'angor instable. Dans cette pathologie cardiaque la TNTc est dégagée suite à une ischémie prolongée due à l'occlusion d'une partie de la vascularisation coronaire.

#### **IV.5. Cinétique de libération de la troponine T :**

La cinétique de dégagement des divers marqueurs biologiques cardiaques dépend en partie de leur localisation dans les myocytes, leurs poids moléculaire et l'itinéraire par lequel elles sont dégagés dans la circulation. La TNTc en fait semble être un marqueur de cinétique intéressante puis ce que sa apparition dans le sang est précoce suite à des micro-infarctus. Après rupture de la membrane sarcoplasmique du cardiomyocyte, le pool cytosolique de la TNTc est d'abord libérée vers la 4<sup>ème</sup> heure suivie d'un dégagement plus prolongé des myofilaments en désintégration avec un pic entre la 12 et la 16<sup>ème</sup> heures qui peut être retardé si le patient n'est pas re-perfusé et avec une disparition entre 5 et 7 jours si le patient a été re-perfusé. Sans re-perfusion, la disparition peut durer plus jusqu'à 14 jours voire plus.

#### **IV.6. Place de la troponine T face à d'autres marqueurs biologiques :**

Lors de l'ischémie, suivie de la nécrose myocytaire, les protéines cellulaires sont libérées dans la circulation sanguine celles ci sont :

-soit localisées dans le cytoplasme (transaminase : ASAT, créatine kinase CK et isoformes, lactico-déshydrogénase :LDH), ou impliquées les fonctions métaboliques (myoglobine).

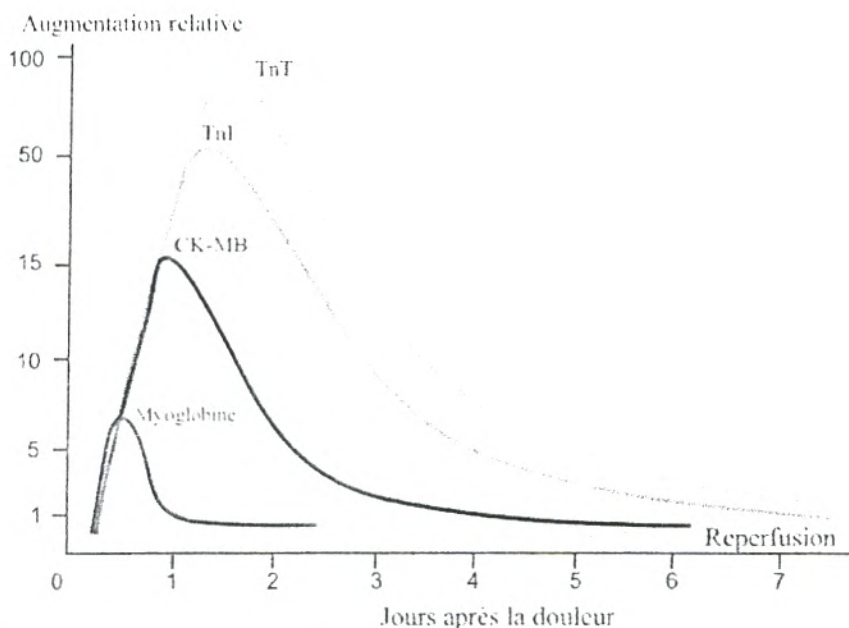
-soit des protéines structurales, myofibrillaires (myosine, troponines).

Les lésions sont réversibles pendant les 15 à 20 premières minutes de l'ischémie puis deviennent irréversibles aboutissant à la nécrose cellulaire. Dès la 40<sup>ème</sup> minute, les éléments de faible poids moléculaires, sont re-largués puis ceux de haut poids moléculaire. La libération des protéines myofibrillaires due à l'action d'enzymes protéolytiques, est lente et continue, ce qui entraîne une large fenêtre diagnostique.

Le développement des méthodes immunologiques a permis de mesurer la concentration pondérale des nouveaux marqueurs biochimiques de la nécrose :

- Myoglobine.
- DK MB masse.
- Troponine I et T.

Le marqueur idéal doit avoir certaines caractéristiques : il doit être cardio-spécifique, il doit être libéré rapidement, son dosage doit être rapide et simple, il doit avoir une sensibilité idéale et une large fenêtre diagnostique. Le choix judicieux des tests à réaliser dans les angines de poitrine et les infarctus du myocarde s'impose tenant compte de leurs cinétiques et de leur spécificité (ODDOZE CH., 2000). (Voir la courbe suivante).



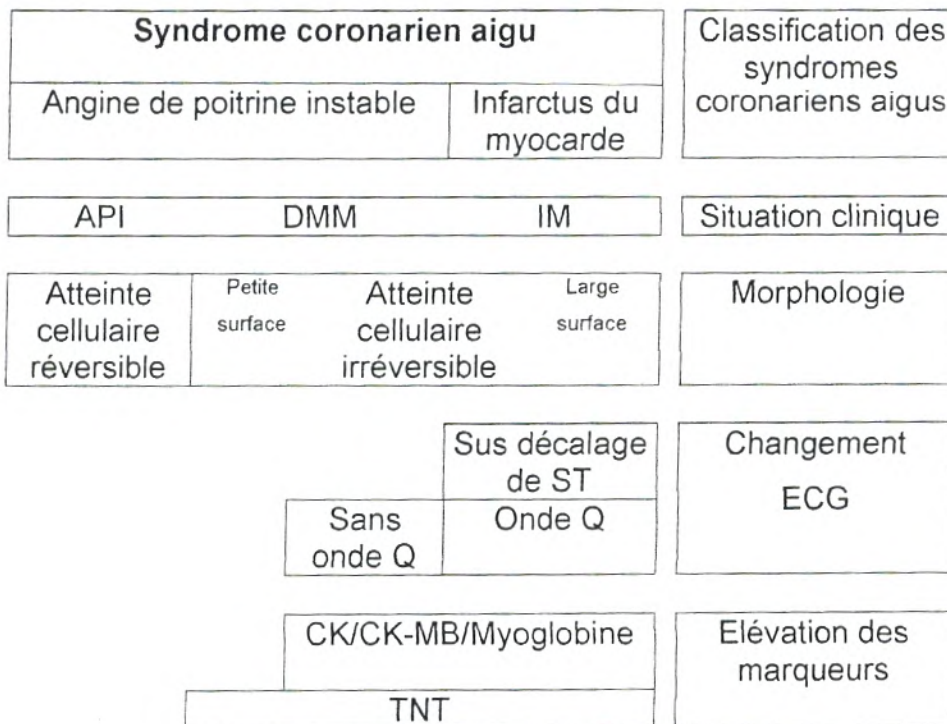
**Courbe n° 1 :** Dégagement des différents marqueurs cardiaques après la douleur angineuse.

Bien que la TNTc est dégagée en troisième position après la myoglobine et CK MB elle a l'avantage d'être cardio-spécifique, et donc son dosage peut affirmer avec une grande certitude qu'il s'agit effectivement d'une nécrose myocytaire. Il s'avère en effet que dans certaines conditions (pathologie musculaire, entraînement intensif) la concentration de CK-MB augmente dans le muscle squelettique, en raison d'une ré-expression du gène codant pour la sous-unité B de l'enzyme. Ce phénomène ne peut se produire avec la TNTc qui n'est jamais exprimé dans le muscle squelettique même pendant la vie fœtale. La TNTc est particulièrement indiquée pour le diagnostic différentiel des lésions cardiaque et musculaire. Un autre point important est la capacité de la TNTc à détecter des lésions myocardiques de faible importance avec une

sensibilité que les CK-MB ne peut atteindre. De plus le dosage des CK MB peut être réaliser par 16 systèmes analytiques différents ce qui rend toute interprétation statistique fragile, mais révèle une reproductibilité inter site inquiétante encore aggravée par le double mode d'expression des résultats ( µg et u/l ) ;tandis que les résultats de la TNTc s'avèrent moins dispersés , mieux interprétables et plus satisfaisants à l'intérieur d'un groupe homogène d'utilisateur .

Concernant la myoglobine, du fait de sa non-spécificité cardiaque, elle est plutôt utilisée comme marqueur d'exclusion de l'IDM dans les 12 heures qui suivent la douleur, malgré sa non-spécificité cardiaque. L'augmentation de la troponine, totalement cardiospécifique, mais d'apparition un peu plus tardive, confirme le diagnostic (voir tableau suivant).

Tableau n° 1 : Représentation de la continuité des syndromes coronariens aigus.



API : Angine de poitrine instable  
 DMM : Dommages myocardiques mineurs  
 IM : Infarctus du myocarde

Troponine I ou bien troponineT ? : Les deux formes de troponines, qui sont intimement liées au sein du même filament d'actine présentent tout de même quelque divergence d'intérêt clinique .L'hétérogénéité de ces deux formes explique cette divergence ;en effet les caractéristiques physico-chimiques de chacune d'entre elles diffèrent(voir le tableau suivant)



L'hétérogénéité des deux formes de troponine (T et I) présentent dans la circulation sanguine :

Tableau n° 2 : Caractéristiques des sous unités du complexe troponine (T et I) d'après (KATRUKHA A., 1999) ; (SHI Q., 1999) ; (LABUFFER R., 2000).

Isoformes	Troponine I	Troponine T
Troponine libre	Petites quantités	Forme prédominante
Complexes binaires	Forme prédominante : grande affinité TNlc/TNC	Faible affinité TNTc/TNC
Formes réduites et oxydées	Les deux formes cohabitent	Pas d'évidence de ces formes
Phosphorylation	Trois formes existe : non, mono ou bi-phos	Pas de phosphorylation aux sites de liaison
Stabilité	Forme libre se protéolyse	Forme libre stable.

Les formes circulantes sont multiples : TNlc libre, TNTc libre, complexes ternaires TNlc-TNTc-TNC, complexes binaires TNlc-TNC, non ou mono- ou diphosphorylées, formes réduites et oxydées, et fragments de TNlc produits par sa protéolyse (KATRUKHA A., 1999) ; (SHI Q., 1999) ; (LABUFFER R., 2000). Leur proportion varie avec le temps après IDM : la forme prédominante à plus de 90 % est le complexe binaire I-C (GIULANI I., 1999). La TNlc libre cytosolique serait présente en plus forte proportion dans le sérum au tout début de l'IDM. Toutes ces formes sont immuno-réactives mais sont diversement reconnues selon les anticorps utilisés dans les systèmes de dosage, ce qui rend (DATTA P., FOSTER K., DASGUPTA A., 1999) ; (WU A.H.B., 1999) difficile leur standardisation.

L'hétérogénéité de la TNlc fait quelle est très instable d'où la possibilité de faux négatifs dans le diagnostic de l'angor instable. De plus pour la TNlc, il existe huit dosages fabriqués par plusieurs laboratoires qui ont chacun des valeurs de positivité différentes car ils ont des anticorps différents. Cela pose à l'évidence un problème de standardisation avec des interprétations différentes. On peut très bien avoir dans la littérature un patient positif avec un taux supérieur à 0,3ng/ml, et ce même patient aura un taux de 0,1 ng/ml avec un autre immuno-dosage, car les huit kit dosent des formes différentes de TNlc qui peuvent être libres, liées, binaires ou ternaires. A l'opposé la TNTc qui à une uniformisation des dosages (BERTICHANT JP., 1990).

Sa demi-vie étant plus longue, la TNTc persiste toutefois plus longtemps dans le plasma que les autres marqueurs biologiques - jusqu'à 14 jours- ce qui permet d'identifier plus facilement des patients ayant présenté des manifestations ischémiques dans les jours qui précèdent le prélèvement sanguin (BUGUGANI MJ., 2000).

#### **IV.7. Intérêt clinique de la troponine T :**

La spécificité myocardique de la TNTc permet d'affirmer, lors de son augmentation dans le sang circulant en présence d'une ischémie ou toute autres causes étant à l'origine de dommage myocardique.

##### **IV.7.1. Diagnostic de l'infarctus transmural :**

###### **a. Diagnostic précoce :**

Ces dernières années la notion d'urgence a modifié la prise en charge des infarctus : urgence de diagnostic, urgence d'orientation des patients soit en soins intensifs coronariens, soit en service de cardiologie, soit vers leur domicile. Ce souci de "triage" se pose en terme d'efficacité thérapeutique, mais également en terme de réduction de coût. Lorsque le diagnostic d'infarctus est caricatural (association de la douleur et des signes électriques à l'ECG) il n'est pas nécessaire d'attendre les résultats des marqueurs biologiques pour prendre une décision sauf si la douleur et l'ECG sont atypiques.

La plupart de ces marqueurs n'offrent pas d'intérêt dans les premières minutes de la crise d'infarctus. Ce diagnostic est possible dès la 2ème ou 3ème heure avec la myoglobine. En effet la sensibilité diagnostique de la myoglobine est de 49 % à l'entrée du patient à l'hôpital et atteint 82 % 90 minutes après (GRAND A., 1994).

L'intérêt de la TNTc réside dans sa cardiospécificité : 4 heures après le début des douleurs la TNTc possède une sensibilité de 59 % et une spécificité de 96 % elle est supérieure aux marqueurs cardiaques comme CK, CKMB et la myoglobine. L'association myoglobine /troponineT offrirait dès les premières heures de l'infarctus le meilleur compromis spécificité-sensibilité

###### **b. Diagnostic de certitude :**

Le diagnostic d'infarctus à la phase aiguë repose d'abord sur la clinique et l'électrocardiogramme. Parfois l'ECG est interprétable (bloc de branche gauche, pace-maker). Les marqueurs biologiques trouvent dans ce cadre tout leur intérêt et plus particulièrement la TNTc de par sa cardio-spécificité supérieure (BERGER CJ., 1992).

### **c. Diagnostic rétrospectif :**

Les marqueurs « traditionnels » se normalisent rapidement, en moins d'une semaine, le plus tardif étant le LDH, les protéines de l'appareil contractile myofibrillaire en particulier la TNTc à une élimination retardée dans le temps d'où sa large fenêtre diagnostique. Ainsi des taux élevés de la TNTc peuvent être détectés dans le sérum jusqu'à 14 jours après l'infarctus, ce marqueur présente donc un intérêt dans le diagnostic rétrospectif chez des patients consultant plusieurs jours après la survenue d'une douleur thoracique caractéristique.

### **IV.7.2. Quantification de la taille de l'infarctus :**

La détermination de la masse nécrosée par l'analyse de la TNTc (calculée par l'aire sous la courbe ou à partir des pics et de la (ou des) constante(s) de distribution et/ou d'élimination de ce marqueur) nécessite des prélèvements très nombreux et pendant plusieurs jours.

Cette contrainte limite son intérêt pratique, des techniques actuelles d'imagerie répondant mieux à ce problème. Par contre la TNTc pourrait avoir un intérêt pronostic car, plus la masse nécrosée est importante, le pronostic sera d'autant plus péjoratif que le taux de la TNTc sera élevé.

### **IV.7.3. Reperfusion :**

Un traitement fibrinolytique administré à la phase aiguë de l'IDM permet d'en réduire la mortalité. Cependant la perméabilité artérielle n'est obtenue que dans 50 à 80 % des cas. Actuellement la méthode de référence pour la détection de l'échec de la thrombolyse est la coronarographie à la 90ème minute, mais elle entraîne des contraintes lourdes en matériel et personnel ( ABE S. et coll., 1993). Parmi les méthodes non invasives permettant de détecter de façon fiable et rapide les succès et les échecs de la thrombolyse, les marqueurs biochimiques en particulier la TNTc et grâce à l'apparition de kits de dosage rapides. Les critères de re-perfusion réussie reposent actuellement sur l'analyse de la pente d'élévation ou l'augmentation relatives des concentrations de la TNTc. En effet les protéines myocytaires sont libérées par la lyse d'autant plus brusquement qu'il y a re-perfusion, cela correspond à un phénomène de lavage de ce marqueur dans la circulation générale lors du brusque rétablissement du flux coronaire ( TANASIJEVIC M.J., 1997). Pour le diagnostic de re-perfusion à la 90ème minute de la thrombolyse, la valeur prédictive positive de la TNTc est de 100%, en prenant une valeur seuil de 0,2µg/l d'après ILLIOU. Un des intérêts de cette

stratégie est de détecter de la façon la plus précoce et la plus précise possible l'échec de la thrombolyse pour proposer dans les meilleures conditions une angioplastie de sauvetage.

#### **IV.7.4. Chirurgie non cardiaque :**

Pour la chirurgie vasculaire, le dosage de la TNTc peut être utilisée comme un instrument de travail pour évaluer la qualité opératoire et la protection myocardique .En effet l'élévation de la TNTc corrélée aux complications cardiaques pendant l'hospitalisation.

#### **IV.7.5. Chirurgie cardiaque :**

En chirurgie cardio-vasculaire y compris la chirurgie extra-cardiaque, très peu d'études utilisent la TNTc par rapport à la TNlc.

#### **IV.7.6.Contusion myocardique :**

Actuellement le dosage de la TNTc est systématiquement pratiqué lors des traumatismes thoraciques. Il est absolument exceptionnel de voir des traumatismes thoraciques sévères ou ouvert, accompagnés de lésions coronaires et d'infarctus transmuraux. En revanche, il faut pouvoir confirmer une contusion, fréquente dans ces traumatismes et quelquefois peu visible. La troponine T constitue un bon indice pour la contusion myocardique car l'électrocardiogramme est très pauvre.

#### **IV.7.7.Embolie pulmonaire :**

L'élévation de la TNTc dans la circulation sanguine est intimement liée à des embolies pulmonaires avec dilatation du ventricule droit.

#### **IV.7.8.myocardites :**

Dans une étude en 1997 sur 80 myocardites suspectées, 28 avaient une troponine élevée.

Dans les péricardites, le péricarde seul ne doit pas donner d'élévation de troponine. C'est l'atteinte du muscle qui cause cette élévation lors des myopéricardites .

#### **IVI.7.9.Médicament anticancéreux :**

En effet, les médicament anticancéreux peuvent élever le taux de la TNTc du fait de leur cardiotoxicité tels que les anthracyclines ou le 5-fluorouracyl ( FINK F.M,1995). Il

serait donc intéressant de vérifier l'état du cœur à chaque fois qu'un anticancéreux est prescrit au malade.

#### **IV.7.10. Infections bactériennes et chocs septiques :**

Une élévation modérée de TNTc a été observée au cours d'infections bactériennes ou d'un choc septique (AMNAN P., 2001). Il existe de manière très précoce une altération de la fonction contractile du myocarde au cours du choc septique. La relation entre l'infection et l'élévation de TNTc n'est pas encore établie. Il semble qu'au cours du choc septique, l'élévation de TNTc corresponde à l'installation d'une insuffisance ventriculaire gauche (MISSOV E., 1997).

#### **IV.7.11. Insuffisance rénale :**

Plusieurs travaux montrent qu'il existe un pourcentage important de patients insuffisant rénaux chronique et notamment chez les hémodialysés qui présentent une élévation de la TNTc. Sachant que la survenue de complications cardiovasculaires graves est fréquente chez ces patients. Des faux positifs avec la TNTc sont donc retrouvés selon des études chez 10 à 15 % des patients, mais la TNTc de 2<sup>ème</sup> génération semble avoir gagné en spécificité.

#### **IV.7.12. Diagnostic de l'angor instable et des infarctus sans ondes Q:**

Le dosage de la TNTc est le paramètre actuellement privilégié. Plusieurs études de ( GALVANI M., 1997) ; ( MORROW D .A., 2000) ; (OOI D.S., 2001), ainsi qu'une méta-analyse effectuée par ( FLEMING S.M., 2001) montrent que le risque d'événement cardiaque ultérieur à court ou moyen terme est supérieur chez les patients ayant un taux de TNTc détectable, et conduit ainsi à une meilleure stratégie de traitement. Par contre, une concentration de la TNTc inférieure à la valeur sensibilité fonctionnelle de plus de 6 heures après la douleur permet d'écarter le diagnostic de syndrome coronarien aigu.

L'angor instable est un diagnostic avant tous clinique, sans « gold standard » actuel pour le diagnostic. En fait, dans cette pathologie, la constitution du thrombus s'accompagne de la migration de petits thrombus dans la micro-circulation et dans les petites branches collatérales, entraînant ainsi des plages de micro-nécrose myocardiques, trop petites pour augmenter les CK ou CK-MB, mais détectable par le dosage de la TNTc. Les valeurs usuelles de TNTc dans l'angor instable est  $< 0.2 \mu\text{g/ml}$  ( HAMM CW. et coll., 1992) ; (RAVKILDE J. et coll., 1993) ; (RAVKILDE J. et coll., 1995)

; ( PETER S ., 1996) ; Chez ces patients en angor instable, une élévation des taux sérique de la TNTc témoigne souvent d'un risque accru d'événement cardiaque péjoratifs (HAMMN.,1992).Plusieurs études ont démontrées que la TNTc possède une grande valeur pronostique (GERHARDT W et coll .,1991) ; (KATUS HA et coll.,1991) ; (MAIR J et coll.,1991) (KATUS HA et coll., 1992) ; (GERHARDT W et coll., 1993) ; (WU AHBet coll.,1995) ; (MULLER-BARDOFF M et coll.,1997) ; D'autre part, dans l'angor instable, les lésions dites responsables, visualisées à la coronarographie, sont plus complexes avec des bords irréguliers et une grande proportion de thrombus, ce qui influence sur le pronostic. Il est possible qu'une partie de la valeur pronostique clinique de la TNTc soit en rapport avec la détection des lésions coronaires les plus complexe, les plus thrombotiques d'où l'intérêt de notre travail .

# **MATERIEL ET METHODES**

### **I- Caractéristiques d'admission :**

Parmi les 100 patients admis au CHU de Tlemcen pour angor instable durant l'année 2002, 40 ont été inclus dans l'étude. Les critères d'admission sont : la douleur thoracique antérieure de type rétrosternale constrictive, souvent irradiant au bras qui. Les patients ayant une myocardite, une péricardite, une anémie sévère, une hypersensibilité à l'héparine, ou bien une maladie concomitante tel que l'insuffisance rénale sont exclus dans notre étude.

Les patients ont été suivis durant la période hospitalière et un mois après leur sortie, ce qui permettait de rechercher la présence d'un infarctus du myocarde ou d'une mort d'origine cardiaque.

### **II- Electrocardiogramme :**

Au moment de la mesure, le sujet doit être allongé sur le dos, torse nu. Différents électrodes seront placées sur le corps du patient, quatre électrodes d'enregistrement sont placées à l'aide de bracelet sur les membres les deux bras (bras droit, bras gauche) et à la cheville (jambe gauche) et au moins 7 sur le thorax. L'enregistrement dure ensuite quelques minutes et le tracé électrique apparaît immédiatement sur le papier. L'enregistrement se fait sur papier millimétré à la vitesse de 25 mm/seconde :

-1mm sur l'axe des X=4/100seconde ;

-1cm sur l'axe des Y=1 millivolt (B.Denis,1979).

### **III-Prélèvements sanguins :**

Le prélèvement sanguin se fera au lit du malade sur tube hépariné. Il sera réalisé d'abord dès le début de l'admission du patient, ensuite toutes les 8 heures et ceci pendant deux jours. Le tube contenant du sang hépariné sera centrifugé à 2000 tours par minute et ceci pendant 20 minutes.

Le plasma recueilli sur héparine peut être conservé 24 heures entre 4°C et 25°C et jusqu'à trois mois à -20°C, le recueil du sérum se fera sur deux aliquots.

Au service de médecine nucléaire : le premier aliquot sera conservé à -20°C et constituera la sérothèque ; le second aliquot est utilisé pour le dosage de la TNTc.

### **IV- Dosage de la troponine T cardiaque :**

Le dosage de la troponine T est commercialisé par une seule firme : BOEHRINGER MANNHEIM utilisant la méthode ELISA sur analyseur ES 300. Les anticorps utilisés de 2ème génération sont cardio-spécifique . L'un des anticorps est fixé sur un support



solide, l'autre est marqué par une enzyme. Le signal généré par la réaction est proportionnel à la concentration de l'échantillon. Réaliser au sein du service de médecine nucléaire, CHU de Tlemcen.

Le dosage de la troponine T consiste à introduire 140 µl de l'échantillon et de 700 µl d'une solution contenant un mélange de tampon d'incubation et d'anticorps anti-troponine T marqué à la peroxydase dans un tube tapissé de streptavidine, une bref homogénéisation est suivie d'une période d'incubation de 30 minutes. Un vidange et lavage simultané de 12 secondes permet d'éliminer les fractions libres d'anticorps anti-troponine T marquer à la peroxydase. Pour la réaction colorer 700 µl de solution substrat chromogène est additionné au mélange précédant suivie d'une deuxième période d'incubation qui dure 15 minutes à une température de 25°C.

La densité optique est mesurée par un photomètre sur une longueur d'onde de 422 nm . Pour calculer la concentration de la troponine une courbe de calibration est tracée grâce au dosage de cinq standards de concentration connue, la courbe obtenue : densité optique en fonction de la concentration des standards permet le calcul de la concentration de la troponine T dans le sérum par la méthode de « Rodbard ».

Deux contrôles constituer de sérum de valeur théorique de la troponine T conforme à l'étiquette est livrée avec le kit de dosage et permet de calculer le risque d'erreur.

Les résultats sont exprimés en µg/ml ou bien en ng/ml. la sensibilité de ce dosage se situe entre 0- 15 µg/ml.

L'ES300 est un analyseur entièrement automatique, multiparamétrique, sélectif pour effectuer des tests immunologiques capable d'exécuter jusqu'à 40 tests. Ce système effectue automatiquement toutes les étapes du test tel que le prélèvement de l'échantillon et du réactif, l'incubation, le lavage, la distribution du substrat chromogène, la mesure photométrique ainsi que le calcul des résultats.

L'ordinateur coordonne les étapes de travail et gère en continu l'analyseur. La capacité de réalisation multi-tâches du programme permet à l'utilisateur d'interroger l'état du système a tout instant d'avoir accès aux résultats en cours de série et de programmer la série suivante.

#### **V- Dosage du LDH et du TGO :**

Le dosage de ces deux enzymes a été réalisés au sein du service de biochimie, à partir des sérum collecté dans le service de cardiologie, CHU de Tlemcen. Le dosage de ces marqueurs cardiaques a été effectué sur automate Technicon de type RA-100.

### V.1- L'enzyme transaminase TGO :

La détermination colorimétrique de l'activité du TGO est réalisée par la méthode de Reitman et Frankel. Le premier réactif contenant un mélange de solution tampon et de l'aspartate et de  $\alpha$ -cétoglutarate doit d'abord être incubée avant l'utilisation pendant 5 minutes à 37 °C. Un volume de 0,2 ml de sérum est mélangé avec 1 ml du premier réactif, une bref homogénéisation est suivie d'une période d'incubation durant une heure à 37 °C. 1 ml de réactif de coloration ( $\alpha$  2,4 dinitrophényl-hydrazine) est incorporé au mélange, suivie d'une homogénéisation et d'une incubation de 20 minutes à température ambiante. Un volume de 10 ml de soude est additionné au mélange. La solution est bien mélanger et suivie d'une période durant laquelle la solution doit reposer 5 minutes avant la lecture photométrique sur une longueur d'onde de 505 nm. La courbe d'étalonnage contenant des concentrations de pyruvate connue permet de déterminer le nombre d'unités de TGO/ml dans le sérum. Les valeurs usuelles dans le sérum sont < 40 U/ ml.

### V.2-Lactate déshydrogénase :

A une température de 30 °C, 30 ml de réactif contenant un mélange de pyruvate et de NADH est mélangé avec 100  $\mu$ l de sérum et suivie d'une homogénéisation et d'une incubation d'une minute. Sur le spectrophotomètre on mesure le degré d'extinction par minute à partir de 1 jusqu'à 3 minutes et on calculant le  $\Delta E$ /minute. La longueur d'onde utilisée est de 340 nm.

Les valeurs usuelles varient entre 160-320 U/L.

### VI- L'épreuve d'effort :

Une épreuve d'effort est préconisée en dehors des contres indications trente jours après stabilisation du patient par le traitement médical.

La plupart des protocoles sur bicyclette démarrent entre 30 et 60 watts et progressent par incréments de 20 ou 30 watts toutes les trois minutes en fonction du sexe et de l'entraînement physique du patient. La coopération du patient est mise à contribution, car il contrôle la charge de travail en maintenant un certain nombre de tours de pédale par minute (Cabane L., 1996). L'enregistrement se fait sur papier millimétré.

L'examen est effectué sous surveillance clinique, tensionnelle et électrocardiographique. Les signes cliniques d'ischémie sont la douleur thoracique. Les signes électriques d'ischémie sont, soit un sous décalage du segment ST, soit un sus décalage du

segment ST. Un sous décalage du segment ST témoigne d'une ischémie sous-endocardique, un sus-décalage du segment ST témoigne d'une ischémie transmurale.

En l'absence de complication, le test est souvent stoppé lorsque le sujet atteint ou approche de sa fréquence maximal théorique ( $FMT=220-\text{âge}$ ) ou dès l'apparition des symptômes limitant, qu'il s'agissent de fatigue musculaire ou de dyspnée ou bien évidemment de signes d'ischémie :

- douleur angineuse ;
- sous décalage du segment ST  $>$  ou  $=$  à 3 mm ;
- sus décalage du segment ST  $>$  ou  $=$  à 1mm.

### **VII-La coronarographie :**

La coronarographie, qui signifie textuellement la « radiographie des artères coronaires », est un examen qui nécessite de ponctionner une artère d'un membre afin de pouvoir introduire un tuyau par lequel sera injecté un produit opaque aux rayons X, directement dans les artères coronaires. Cet examen est généralement indolore. Il dure de 15 à 20 minutes et son résultat est immédiat.

La première étape de ce travail consiste, après anesthésie locale, à ponctionner l'artère fémorale de manière à mettre en place un tuyau de gros calibre qui constitue en fait un introducteur. Une fois l'introducteur mis en place dans l'artère (geste généralement indolore), la sonde qui va servir à injecter le produit de contraste radiologique est introduit dans l'artère, puis acheminée dans l'aorte jusqu'au niveau du point de départ des artères coronaires. Ce tuyau sera placé à l'origine de l'artère coronaire localisée du coté droit du cœur, puis le produit de contraste radiologique sera injecté très rapidement, de manière à opacifier cette artère. De façon concomitante, un film radiologique est enregistré et permet d'observer l'ensemble de l'artère coronaire droite. Puis, le tuyau est retourné et placé à l'origine de l'artère coronaire gauche. Les séquences sont alors identiques à celles décrites pour l'artère coronaire droite. Les images sont stockées sur un film 35mm ou sur un CD-ROM. La lumière de l'artère est ainsi visualisée.

### **VIII- Evaluation de base d'un test :**

L'évaluation de chaque test utilisé par apport à la coronarographie est réalisée selon la méthode de WILSON J.M.G .,et coll., 1970.

# **RESULTATS ET INTERPRETATION**

Dans ce travail, il nous a paru intéressant d'étudier d'abord la répartition des patients selon les différents facteurs de risques, leur classification selon Braunwald ; ensuite nous avons dosé deux marqueurs cardiaque déjà connu LDH et TGO et l'un des plus récent marqueur la troponine T. En parallèle les examens cliniques : électrocardiogramme et épreuve d'effort ont été réalisée dans un but diagnostique. La coronarographie, examen de référence dans la détection de la sévérité de l'atteinte coronaire nous a permis d'apprécier la spécificité, sensibilité ainsi que la valeur de chaque test , cliniques (ECG, EE) ou bien biologique : TNTc, TGO, LDH.

### **I. Caractéristiques de notre population :**

Les caractéristiques des 40 patients admis pour angor instable sont représentées dans le tableau suivant.

Tableau n °1 : Caractéristique clinique de notre population (n = 40).

Variables	Effectifs	Fréquences relatives (%)
<b>Facteurs de risques :</b>		
Sexe masculin		67
Sexe féminin		33
<b>Age</b>		
20-40		10
40-60		37,5
>60		52,5
Tabac	21	
HTA	16	
Dyslipidémie	14	
Diabète	12	
Hérédité	4	
<b>Nombre de facteurs de risque</b>		
Aucun	5	
1	9	
2	12	
3	14	
<b>Classification de Braunwald</b>		
<b>Selon les circonstances clinique</b>		
Classe B		75
Classe C		25
<b>Selon la sévérité de l'angor</b>		
Classe I		30
Classe II		32,5
Classe III		37,5
<b>Délai d'apparition de la douleur ( heures)</b>		
0-6		70
7-12		15
13-18		10
>18		5
<b>Résultats de l'ECG</b>		
Sous décalage de ST	25	
Sous décalage de ST + onde T (-)	5	
Sus décalage de ST	6	
Sus décalage de ST + onde T (-)	2	
Onde T (-)	2	
Onde Q	8	
<b>Résultats de l'EE</b>		
Résultat positif		77
Résultat négatif		23

Dans le tableau n° 1, la population étudiée est principalement constituée de sexe masculin avec un sexe ratio de 2,01. Les âges extrêmes de nos patients sont : 26 et 77 ans, l'âge moyen de est de 61.2 ans.

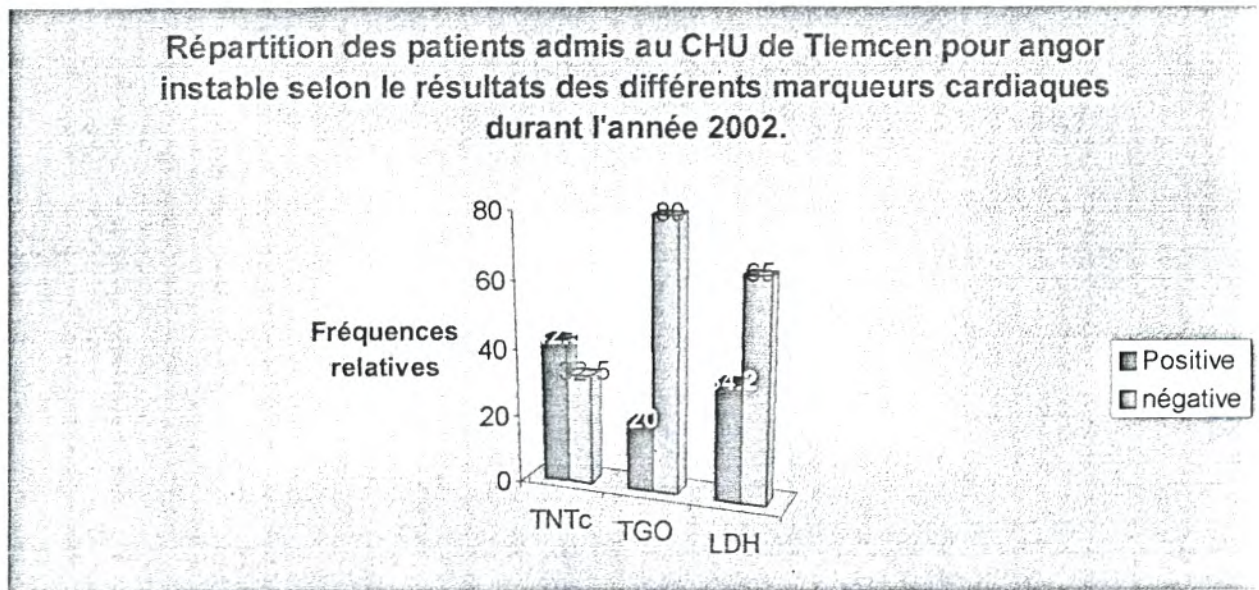
Le tabac, HTA et la dyslipidémie et le diabète sont des facteurs de risque les plus probants.

On retrouve une douleur thoracique récente chez 70 % des patients.

L'épreuve d'effort a été réalisée chez 65 % (26 patients) des patients après stabilisation clinique. Pour le reste des patients, l'épreuve d'effort n'a pu être réalisée soit parce l'angor était réfractaire au traitement (17,5 % des patients), soit due à la présence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (17,5 % des cas).

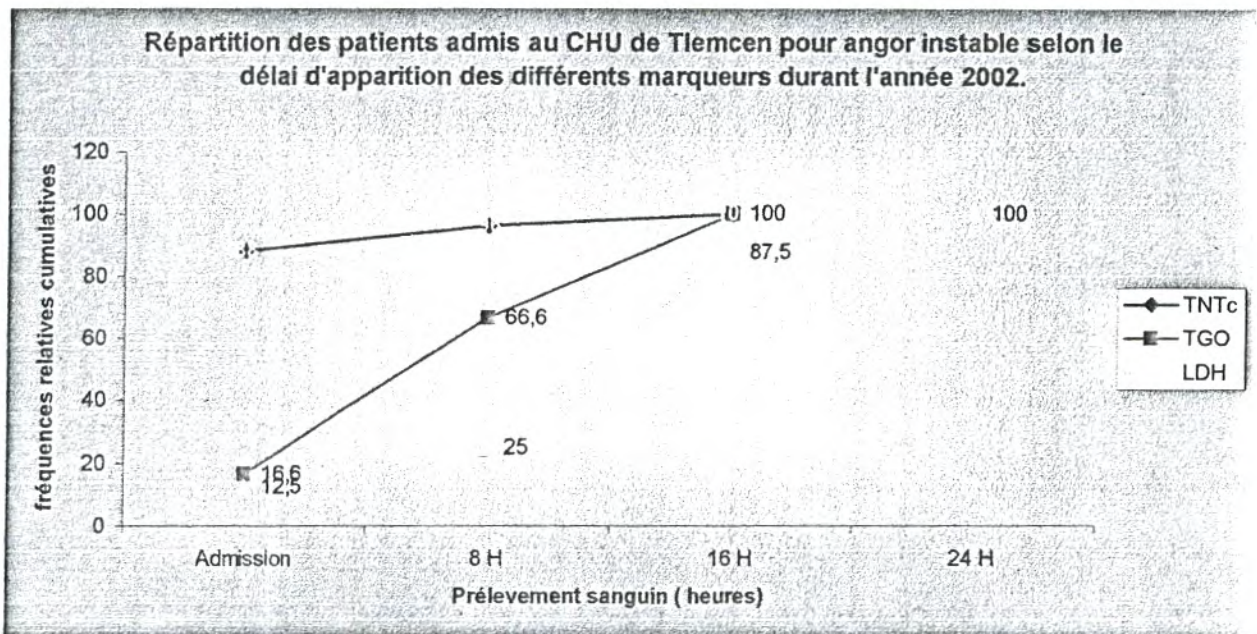
Les patients ont bénéficié du même traitement composé de dérivés nitrés, bêtabloquants, anti-thrombotique ( Aspégic + héparine ) ainsi que des hypocholestérolémiants ( statines ). Le traitement anti-ischémique de l'angor instable (dérivés nitrés-bêtabloquants) est adapté en quelques heures, par réajustements posologiques successifs essentiellement basés sur l'évolution clinique ( douleur, tension artérielle) et électrocardiographique.

## II. Résultats des différents marqueurs cardiaques :



En ce qui concerne les résultats positifs : la TNTc représente la fréquence la plus élevée suivie du LDH et enfin l'enzyme TGO.

### III. Délai d'apparition des différents marqueurs cardiaques :



Ce graphe représente uniquement la première élévation des différents marqueurs cardiaques chez chaque patient inclus dans notre étude.

Sur les six prélèvements réalisées pendant deux jours la majorité des patients (88 %) avait une troponine T élevée et cela dès leurs admission. Pour les LDH et TGO très peu de patients ont montré une élévation de ces deux marqueurs à leur admission. Cependant la proportion la plus élevée de patients ayant présenté une élévation des marqueurs cardiaques se situe à 8 heures pour les TGO (50 %) et à 16 heures pour les LDH (62.5 %). Tous les résultats positifs sont obtenus au bout de 16 heures pour la TNTc et le TGO tandis que pour les LDH, elle atteint les 24 heures.

### IV. Valeur pronostique de la Troponine T :

Les patients inclus dans notre étude ont bénéficié d'un suivi de 30 jours après leur admission ; toutes les complications signalées durant cette période en fonction des différents seuils de la TNTc sont représentées dans le tableau suivant.



Tableau n ° 2 : Représentation de la valeur pronostique de la Troponine T.

Complications	Différents seuils de TNTc		
	<0,2 ng/ml n=13	0,2-2 ng/ml n=17	>2 ng/ml n=10
IVG	2,5 %	2,5 %	5 %
IDM+Mort	2,5 %	7,5 %	15 %
Total	5 %	10 %	20 %

Les risques relatifs, de morbidité (d'IVG, IDM et mort) augmentent proportionnellement avec l'augmentation de la concentration de la TNTc dans le sang. Le premier seuil (TNTc<0,2 ng/ml) représente le taux d'incidence le moins important on parlera dans ce cas de patients à faible risque. Le deuxième seuil (0,2-2 ng/ml) possède un taux d'incidence plus important que le premier notamment en morbidité, ses patients sont à risque intermédiaire. Enfin le dernier seuil (TNTc >2 ng/ml) possède le taux d'incidence le plus élevé, ses patients sont à haut risque.

#### V. Valeur pronostique de l'épreuve d'effort :

Très peu d'informations pronostiques sont fournies par EE, car cet examen n'a été contributif dans notre étude qu'avec un taux de 65 % (voir le tableau au dessous).

Tableau n° 3 : Représentation de la valeur pronostique de l'épreuve d'effort.

Complications	Résultats de EE				
	SEE n=7	(-) n=6	(+) n=17	+++ n=3	CI n=7
IVG	5 %			2,5 %	2,5 %
IDM+mort	2,5 %		5 %	2,5%	15 %
Total	7,5 %		5 %	5 %	17,5 %

SEE : les patients sans épreuve d'effort.

(-) : résultat négatif de l'épreuve d'effort.

(+) : résultat positif de l'épreuve d'effort.

+++ : résultat fortement positif de l'épreuve d'effort (résultat positif dès les premiers paliers)

CI : épreuve d'effort contre indiquée

17,5 % de complications sont survenues chez les patients dont l'épreuve d'effort leurs à été formellement contre indiquée et 7,5 % de complications chez les patients sans épreuve d'effort. Ce qui est intéressant c'est qu'aucune complication n'a été signalée dans les 30 jours qui suivent l'hospitalisation quand l'EE est négative.

## VI. Valeur pronostique de la coronarographie :

La coronarographie à été réalisée que chez 33 patients, chez les quels on à observé des degrés d'atteintes coronaires variables, allant d'une atteinte mono-tronculaire à une atteinte tri-tronculaire.

Tableau n° 4: Représentation de la valeur pronostique de la coronarographie.

Complications	Résultats de la coronarographie			
	Normal n=10	Mono- tronculaire n=8	Bi-tronculaire n=7	tri-tronculaire n=8
IVG	2,5 %		2,5 %	7,5 %
IDM+Mort		5 %	7,5 %	5 %
Total	2,5 %	5 %	10 %	12,5 %

Les risques relatifs, de morbidité (d'IVG, IDM et mort) augmentent proportionnellement avec l'augmentation du degrés d'atteinte coronaire. Les atteintes tri-tronculaires sont parmi les plus sévères puis que le risque de morbidité est le plus élevé (12,5 %) ; suivie par des atteintes bi-tronculaires, ce taux est nettement bas quand les atteintes sont mono-tronculaires (5 %). Enfin des patients qui sont angiographiquement normaux présentent le risque le plus faible (2,5 %).

## VII. L'association de la valeur pronostique de la troponine T a celle des d'autres examens para-cliniques :

Etant donner que la valeur pronostique de la TNTc est différente de celle de l'EE et de la coronarographie, il est utile de réaliser certaines associations afin d'augmenter la valeur pronostique de ce marqueur cardiaque.

**VII.1. L'association de la valeur pronostique de la Troponine T avec celle de l'épreuve d'effort :**

La valeur pronostique de la TNTc est supérieur à celle de EE , car elle offre plus d'informations vu qu'elle est plus accessible (voir le tableau suivant).

Tableau n°5 : Représentation de la valeur pronostique de la TNTc en association avec l'épreuve d'effort.

Seuils de TNTc	< 0,2 ng/ml n=13			0,2-2 ng/ml n=17					> 2ng/ml n =10		
	SEE n=2	(-) n=4	(+) n=7	SEE n=3	(-) n=1	(+) n=10	(+++) n=1	CI n=1	SEE n=2	+++ n=2	CI n=6
IVG	2,5%			2,5%						2,5%	2,5%
IDM+mort			2,5%			2,5%	2,5%	2,5%	2,5%		12,5%
Total	2,5%		2,5%	2,5%		2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	15%
<b>Total</b>	5 %			30 %							

SEE : les patients sans épreuve d'effort

(-) : résultat négatif de l'épreuve d'effort.

(+) : résultat positif de l'épreuve d'effort.

+++ : résultat fortement positif de l'épreuve d'effort (résultat positif dès les premiers paliers )

CI : épreuve d'effort contre indiquée.

Etant donné que le dosage de la TNTc a été réalisé chez la totalité des patients, ce marqueur possède une meilleure valeur pronostique puisque'il fourni plus d'informations que l'EE, en particulier quand la TNTc est positive ( à partir de 0,2 ng/ml), là où les patients sont à haut risque (30 % d'incidences). Dans ce cas la grande majorité des patients n'ont pas bénéficiés d'une EE. En revanche quand EE est positive et que la TNTc est négative (<0,2 ng/ml), on remarque l'existence d'un taux d'incidence de 2,5 % et là, la valeur pronostique positive de l'EE est alors plus

intéressante que celle de la TNTc. Aussi quand l'EE est négative aucune incidence n'a été signalée et cela au niveau des deux premiers seuils de la TNTc.

**VII.2. L'association de la valeur pronostique de la Troponine T à celle de la coronarographie :**

Il est important de signaler que parmi les patients qui n'ont pas bénéficiés d'une coronarographie (17,5 %), deux sont décédés et n'ont donc pas bénéficiés de coronarographie (5 %) dont la concentration de la TNTc été >2ng/ml (voir le tableau suivant).

Tableau n° 6 : Représentation de la valeur pronostique de la TNTc en association avec la coronarographie.

Seuils de TNTc	< 0,2 ng/ml N=13		0,2-2 ng/ml n=17				>2ng/ml n=10		
	Normal n=7	Mono n=2	Normal n=3	Mono n=6	Bi n=5	Tri n=2	sans coro n=2	Bi N=2	Tri n=6
IVG (%)	2,5				2,5	2,5			5
IDM +mort (%)		2,5		2,5	2,5		5	5	5
Total (%)	5		10				20		

Coro : coronarographie.

Sans coro : sans coronarographie.

Mono : mono-tronculaire.

Bi : bi-tronculaire.

Tri : tri-tronculaire.

La valeur pronostique de la coronarographie semble affinée celle de la TNTc quand la concentration de cette dernière est située entre 0,2- 2 ng/ml étant donné que parmi tous les patients ayant une coronarographie normale, aucune incidence n'a été signalée. Aussi au niveau du premier seuil de TNTc , un taux d'incidence de 2,5 % est observé chez des patients avec des atteintes monotronculaires. Par contre ni la

coronarographie ni la TNTc ne possède une valeur pronostique intéressante, quand tous les deux possèdent un résultat : négatif pour la TNTc (<0,2 ng/ml) et normal pour la coronarographie ; étant donné qu'un taux d'incidence de 2,5 % est observé .

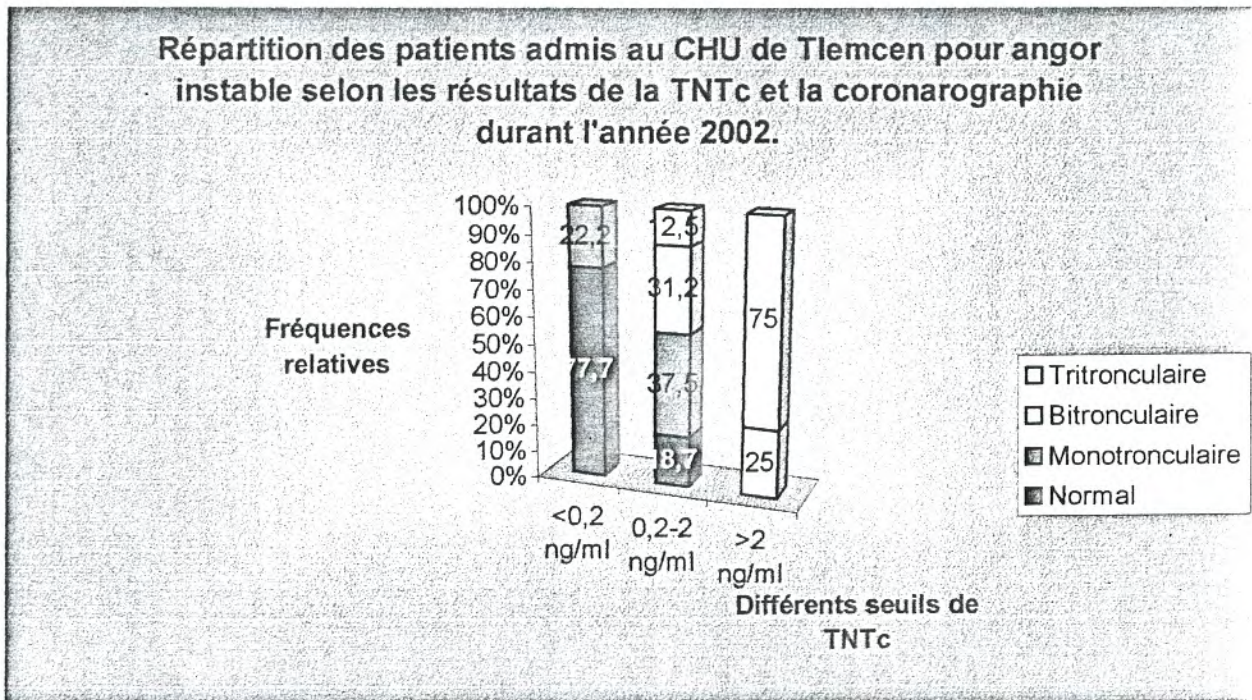
### VIII. Evaluation de chaque examen par rapport à la coronarographie:

Tableau n°7: Evaluation de chaque test utilisé par rapport à la coronarographie.

Paramètres Paramètres Isolés	Spécificité (%)	Sensibilité (%)	Valeur prédictive du résultat positif (%)	Valeur prédictive du résultat négatif (%)	Valeur globale (efficience) du test (%)
TNTc	70	91,3	87,5	77,7	84,8
LDH	50	30,4	58,3	23,8	36,3
TGO	70	21,7	41,6	14,2	36,3
ECG	50	78,2	78,2	50	69,6

La méthode utilisée dans la prédiction des sténoses coronaires sévères, qu'ils soit clinique ou biologique idéale devrait avoir une sensibilité, une spécificité et des valeurs prédictives aussi proche de 100%. La TNTc semble remplir cette condition, en effet elle présente la meilleure sensibilité, spécificité ainsi que des valeurs globales comparées à tous les autres examens que ce soit clinique (ECG) ou biologiques (TGO, LDH).

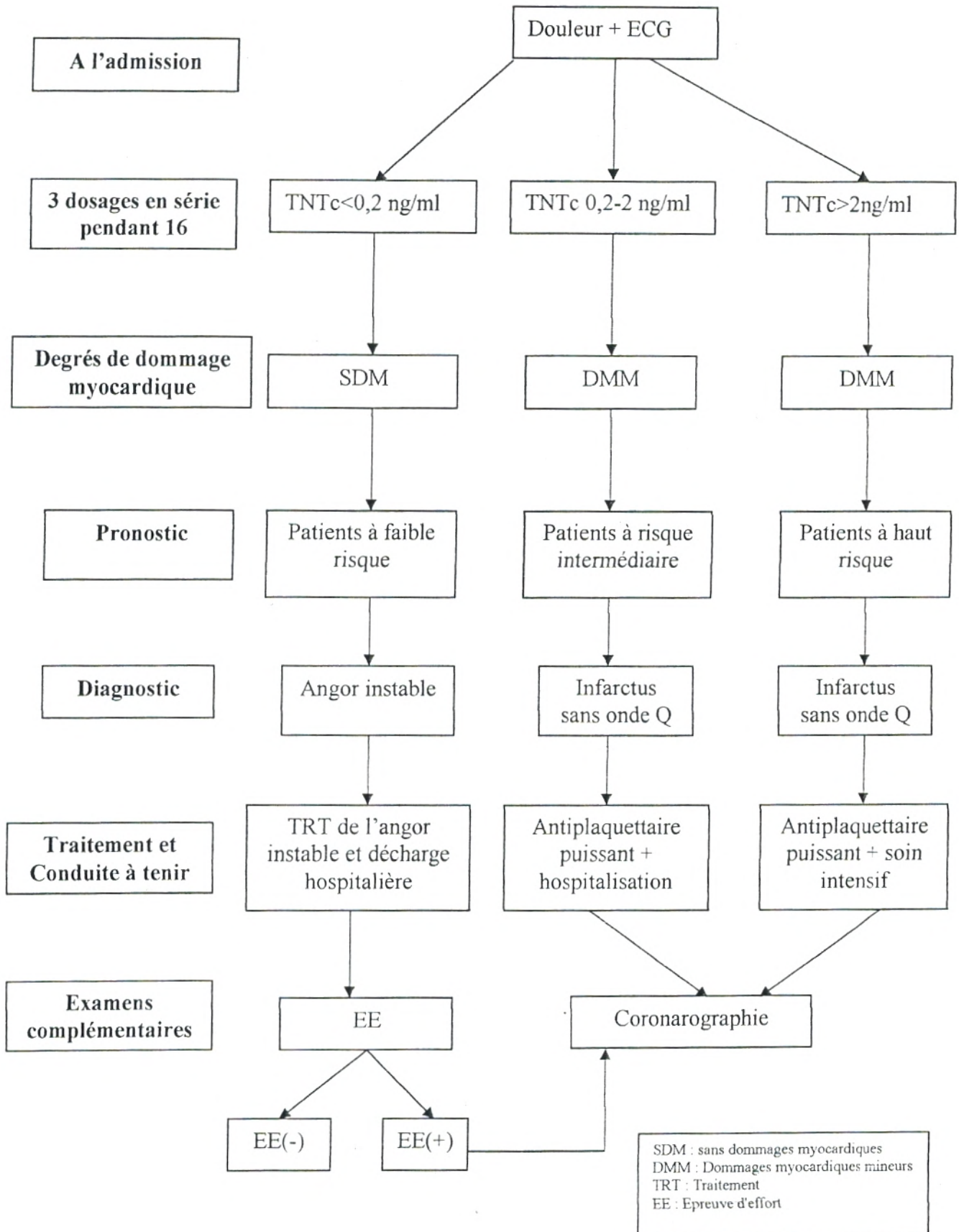
IX. Place de la Troponine T dans la prédiction des degrés d'atteintes coronaires :



Au niveau du premier seuil (<0,2 ng/ml) les patients sont en grande majorité sans atteintes coronaires significatives (77,7 %). Au niveau du deuxième seuil (0,2-2 ng/ml), les degrés d'atteintes sont variables allant d'une atteinte mono-tronculaire à des atteintes tri-tronculaires ; le dernier seuil est réservé exclusivement aux atteintes bi-tronculaires avec un faible pourcentage (25 %) et un pourcentage important d'atteintes tri-tronculaires (75 %).

**X. Algorithme décisionnel des patients admis pour angor instable :**

La valeur pronostique de la TNTc ainsi que sa valeur prédictive nous a conduit à établir un algorithme de décision qui est le suivant :



# **DISCUSSION GENERALE**



L'objectif du traitement de l'angor instable est multiple : soulager les symptômes, prévenir l'évolution vers l'infarctus du myocarde, préserver la fonction ventriculaire gauche et enfin prévenir des décès. Les objectifs secondaires du traitement sont d'obtenir ces résultats en réduisant la durée d'hospitalisation initiale et en limitant le risque de récives et de ré- hospitalisation, et de fournir à terme la meilleure qualité de vie. Malgré les progrès considérables dans la compréhension de la physiopathologie et de la thérapie de l'angor instable par l'utilisation des antithrombotiques avec un traitement anti-angineux; la probabilité d'une mortalité ou d'un IDM demeure grande ; dans notre étude, 17,5 % de nos patients ont présenté un IDM , 7,5 % de mortalité et 10 % ont souffert d'une IVG. Les IDM sont précédés dans la grande majorité des cas par des infarctus sans ondes Q ce qui accroît nettement la morbi-mortalité. L'angor instable et l'infarctus sans onde Q ont une physiopathologie commune et la même présentation clinique à l'admission. Ainsi la classification dans l'un ou l'autre groupe est arbitraire . L'ECG est capable de déceler des ischémies myocardiques (BETRIU A et coll.,1992), mais non des micro-nécroses qui se produisent à l'échelle cellulaire , de plus l'ECG peut paraître tout à fait normal en particulier lorsqu'il est réalisé en dehors de la douleur (30 % des patients). Le diagnostic de l'infarctus sans onde Q dépend principalement des marqueurs cardiaques tel que la TNTc (FUSTER V et coll., 1992). Devant la course que se livrent différents marqueurs cardiaques étudiés : TGO, LDH ainsi que la TNTc, cette dernière semble être particulièrement intéressante puisqu'elle est la plus précoce parmi ces deux marqueurs cardiaques. L'apparition des marqueurs dans la circulation sanguine est fonction de leur poids moléculaire, de leur localisation cellulaire, de leur solubilité et enfin d'une éventuelle dégradation locale (ADAMS III JE et coll., 1993). La TNTc est d'un poids moléculaire de 37000, nettement inférieur a celui du TGO (88000) et du LDH (135000) ( LAPERCHE T., et coll., 1992) elle sera donc la première à se frayer un chemin vers la circulation sanguine à travers de petites lésions de la membrane sarcoplasmique du cardiomyocyte. Le pool cytosolique de la TNTc constitué de 6-7 % de l'ensemble de la TNTc cellulaire est le premier à être libéré avant la TNTc myofibrillaire. Malgré ce faible pourcentage de TNTc dans le cytoplasme, la méthode de dosage immuno-enzymatique de BOEHRINGER MANNHEIM arrive à déceler des quantités infiniment petites de TNTc de l'ordre de 0,01 ng/ml de sérum. Le TGO étant situé dans les mitochondries mettra évidemment plus de temps que la TNTc pour être libéré dans la circulation sanguine.

La précocité de la TNTc ainsi que sa capacité à déceler les toutes petites lésions des cardiomyocytes chez ces patients dans les 16 premières heures qui suivent leur admission (NEWBY LK. et coll., 1998), fait de lui un précieux outil pour nous renseigner sur les dommages myocardiques dans les plus courts délais (HAMM CW., et coll., 1992) ; (RAVKILDE J. et coll., 1993) ; (OHMAN EM., 1996) ce qui est en accord avec nos résultats.

Évalués par rapport à la coronarographie, tous les examens biologiques (TGO, LDH) et cliniques (ECG) semblent très peu corrélés à cet examen invasif de choix, au contraire la TNTc est la plus spécifique et la plus sensible. La TNTc est très spécifique au myocarde car l'iso-forme cardiaque de la TNTc comporte 34 acides aminés de plus que les iso-formes squelettiques du côté N-terminal, sa présence dans le sang n'est en fait que la conséquence d'une insuffisance coronaire importante tant dans la sévérité que dans la durée. Aussi plusieurs des caractéristiques de la TNTc font qu'elle soit la plus sensible à l'ischémie cardiaque (son faible poids moléculaire, sa petite taille, ainsi que la présence de pool cytosolique libre) d'où sa précocité. Les autres marqueurs cardiaques (LDH et TGO) sont peu spécifiques et peu sensibles avec des valeurs globales plus basses. Selon VINCENT-VIRY M., 1990, le TGO et le LDH ont une faible spécificité et une faible sensibilité :

- Ils sont peu spécifiques car ayant plusieurs origines, ils peuvent être libérés par différents tissus. Le TGO et le LDH sont principalement présents dans le cœur, le foie ainsi que dans d'autres organes, par ordre de concentration décroissante (muscle squelettique, rein, pancréas, rate, poumons, globules rouges, sérum). Une mononucléose infectieuse, une dystrophie musculaire, une dermatomyosite, une hépatite chronique, des tumeurs métastatiques, une pancréatite aiguë, une embolie pulmonaire, une stéatose hépatique, un sevrage alcoolique, un exercice musculaire exigeant ou bien de simple injections intra-musculaires peuvent augmenter les activités du TGO (LETELLIER G., 1993).

- Ils sont peu sensibles car leurs poids moléculaire élevés ne permet pas la libération rapide de ces deux marqueurs dans la circulation sanguine, les lésions membranaires doivent être alors assez importante ce qui est lié à la durée de l'ischémie et à sa sévérité.

L'électrocardiogramme de repos reste le test le plus souvent utilisé en routine, chez le coronarien, pour détecter une ischémie myocardique ; cependant sa spécificité et sa sensibilité sont limitées :

- il est peu spécifique, car il ne permet pas de différencier avec certitude les signes ischémiques, des anomalies secondaires à la prise de médicaments ou à la présence de désordres électrolytiques ou d'une hypertrophie ventriculaire gauche.

- il est peu sensible parce que les zones ischémiques peu étendues et/ou localisées à des territoires électriquement muets, peuvent ne pas entraîner de modification de la re-polarisation, d'autant que le déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène s'extériorise moins nettement à l'état basal. De ce fait, l'ECG ne procure qu'une estimation approximative des variations de potentiels se produisant au niveau même du générateur cardiaque (FISCH C., 1992).

L'angor instable est une pathologie évolutive passant par différents états cliniques (CAULIEZ B., 1998) : d'abord des infarctus sans ondes Q ensuite un IDM et au pire des cas un décès . La présence de la TNTc témoigne de l'existence de dommages myocardiques mineurs (GERHARDT W., et coll., 1991) ; (HAMM CW. et coll., 1998) ; on parlera de foyer de nécrose très limité ou bien infarctus sans onde Q (encore appelé infarctus incomplet ou sous-endocardique) (KEFFER JH., 1997). Dans l'infarctus sans onde Q, l'étendue de la nécrose est en règle limitée (3 à 4 fois moins importante que dans l'infarctus avec onde Q). Son mécanisme est multiple : soit occlusion coronaire certes transitoire mais suffisamment répétée pour avoir entraîné la mort cellulaire, soit embolies plaquettaires à partir de la plaque instable et qui vont obstruer des artérioles terminales intra-myocardiques (FULLA Y., NONNENMACHER L., VUILLEMARD C., 2000). Bien que la nécrose soit limitée, l'élévation de la TNTc a une valeur pronostique défavorable. Plusieurs études ont démontrées que la TNTc possède une grande valeur pronostique (WU AHB. 1995) ;(MAIR J. et coll.,1991) ; (KATUS HA. et coll.,1991) ; (KATUS HA. et coll.,1992) ; (MÜLLER-BARDORFF M. et coll.,1997). L'infarctus sans onde Q s'accompagne volontiers de récurrences ischémiques dans les jours et les semaines qui suivent l'épisode initial, pouvant évoluer vers l'infarctus avec onde Q qui augmente nettement la morbi-mortalité par rapport à l'angor instable sans élévation de TNTc. Cette morbi-mortalité est corrélée au taux d'élévation de la Troponine T ( MC DONAG T. et coll., 1998). Dans notre étude, les niveaux élevés de la TNTc (>0,2 ng/ml) pendant les 24 premières heures après l'admission ont été sensiblement associés à des taux d'incidence élevés (30

%) évalués à 30 jours. Le taux d'incidence d'IVG et de morbi-mortalité (IDM et mort) augmente proportionnellement à l'augmentation de la concentration de la TNTc dans le sérum. Cette dernière est intimement liée au degré de dommages myocardiques et par conséquent l'augmentation du risque d'IVG, d'IDM et de mort subite. Le premier seuil (TNTc < 0,2 ng/ml) représente le taux d'incidence le moins important on parlera dans ce cas de patients à faible risque. Dans le cas d'absence d'élévation de la TNTc (angor instable), le pronostic est ici bien meilleur et l'on peut se contenter d'un traitement médicamenteux classique (aspirine, héparine de bas poids moléculaire (Stein B et coll., 1998). Le deuxième seuil (0,2-2 ng/ml) possède un taux d'incidence plus important que le premier notamment en morbi-mortalité, ces patients sont à risque intermédiaire. Enfin le dernier seuil (TNTc > 2 ng/ml) possède le taux d'incidence le plus élevé, ses patients sont à haut risque. Les patients à haut risque et à risque intermédiaire doivent bénéficier d'un traitement plus agressif constitué d'anticorps monoclonaux anti GP IIb/IIIa (BOERSMA E., et coll., 1999) ., (HAMM C et coll., 1999).

L'examen de l'épreuve d'effort (EE) est censé dépister une éventuelle ischémie résiduelle et imposant une revascularisation. Malheureusement il a été peu contributif vu ses contres-indications (l'instabilité de l'angor, angor réfractaire au traitement) chez 17,5 % des patients, ainsi que la présence d'une artériopathie invalidante (17,5 %) ne permettant la réalisation de cette épreuve. La valeur pronostique de EE est cependant péjorative quand EE est positive avec un taux d'incidence de 10 % ; ce qui est en accord avec les travaux de (SAX H. et coll., 1989) ; (WILCOX I. et coll., 1991), par contre elle est bonne quand cette épreuve est négative puisqu' aucune incidence n'a été signalée dans ce cas. L'association de la valeur pronostique de EE à la TNTc semble être intéressante principalement quand la TNTc est négative (< 0,2 ng/ml) et que l'EE est positive (taux d'incidence de 2,5%). Etant donné que les deux examens furent réalisés dans des intervalles de temps différents : la TNTc est dosée juste après l'admission alors que l'EE est réalisée plusieurs jours après stabilisation clinique et en période extra-hospitalière. Il est fort probable qu'une sténose qui n'était pas à l'origine de libération de la TNTc s'est développée en période extra-hospitalière. Un taux d'évènement cardiaque de 2,5 % a été observé chez des patients souffrants d'une artériopathie invalidante et dont la concentration de la TNTc est < 0,2 ng/ml ; pour ce dernier cas nous préconisons une échocardiographie de stress.

La coronarographie sélectionne les patients à haut risque, mais aussi ceux dont le risque est très faible : sans lésion coronaire significative. Les atteintes tri-tronculaires sont parmi les plus sévères, menaçant le pronostic vital car une grande partie du cœur est peu irriguée et par conséquent la souffrance myocardique est plus importante, ce qui explique le taux d'évènement cardiaque le plus élevée (15 %), cela est tout à fait en accord avec les travaux de BELHANI A., 1999. La valeur pronostique de la coronarographie semble affiner celle de la TNTc quand la concentration de cette dernière est située entre 0,2-2 ng/ml étant donné que parmi tous les patients ayant une coronarographie normale, aucune incidence n'a été signalée. Aussi au niveau du premier seuil de TNTc (<0,2 ng/ml), un taux d'incidence de 2,5 % est observé chez des patients avec des atteintes mono-tronculaires ; cela peut être dû à l'intervalle de temps entre le dosage de la TNTc et la réalisation d'une coronarographie, car une sténose peut se développer entre le moment du dosage de la TNTc et la réalisation d'une coronarographie. Nous favorisons la réalisation d'une coronarographie systématique, dans l'optique d'une revascularisation précoce par angioplastie ou pontage coronaire. Malheureusement la coronarographie est très contraignante imposant un personnel qualifié, une salle de cathétérisme ce qui a été à l'origine du décès de deux patients dont la concentration de TNTc est >2 ng/ml. On voit aussi de façon non exceptionnelle se constituer un infarctus entre le moment où le diagnostic de l'angor instable a été établie et le rendez-vous de la coronarographie. Pour remédier à ces problèmes nous avons pensé à réaliser une stratégie conservatrice réservant la coronarographie en priorité et en urgence pour les patients à haut risque et dont la concentration de TNTc>2ng/m. D'après Maisel A., 2001, en cas d'infarctus sans onde Q, il est recommandé de faire une coronarographie rapide (dans les 1ères 48 heures) et une revascularisation coronaire par angioplastie.

Par contre ni la coronarographie ni la TNTc ne possède une valeur pronostique intéressante, quand tous les deux possèdent un résultat négatif pour la TNTc (<0,2 ng/ml) et normal pour la coronarographie ; étant donné que le risque de morbimortalité de 2,5 % a été observé, dans ce cas les plaques peuvent n'être pas significatives et peuvent tout de même se rompre (BASSAND J.P., SCHIELE F., 2001). Un passage par une EE après le dosage de la TNTc pour des patients à faible risque et à risque intermédiaire permet de traquer l'ischémie résiduelle en dépit du traitement avant de déboucher vers une coronarographie.

Les résultats du dosage de la TNTc sont les plus proches des résultats de la coronarographie, avec une valeur prédictive du résultat positif de 87,5 % et là on peut dire qu'il y a de fortes chances qu'il existe une insuffisance coronaire sévère quand la TNTc est positive ; seulement 12,5 % de patients avait une atteinte coronaire sévère alors que la TNTc est négative. Dans ce cas la nécrose myocardique est quasi absente car la TNTc en est témoin :

- soit par le développement des collatérales qui est crucial et vital pour limiter les conséquences des sténoses coronaires sévères. Ces collatérales sont de petit calibre, constamment inférieur à 40  $\mu$  de diamètre (MARCUS MI., 1983) et donc peu visible à la coronarographie. Des occlusions intermittentes peuvent stimuler le développement de la circulation collatérale à la condition que la période d'interruption totale du flux coronaire soit suffisamment prolongée, approximativement de l'ordre de deux minutes (PATTERSON R. et coll., 1983) ; (ELAYDA MA. et coll., 1985) ; cette durée n'est pas alors responsable de la libération de la TNTc.

- soit qu'une sténose qui n'était pas à l'origine de la libération de la TNTc s'est développée en période extrahospitalière et que par la suite la coronarographie a décelé une sténose sévère.

Cependant sa valeur prédictive négative est plus faible (77,7 %) on dira que la TNTc s'est trompée à 22,3 % dans l'exclusion d'une atteinte coronaire sévère. La question qui se pose maintenant c'est : pourquoi la TNTc est positive alors que les résultats de la coronarographie sont négatifs ? Sachant que l'augmentation de la TNTc dans le sang circulant signifie toujours qu'il y a une souffrance myocardique (DELVINCOURT T., 1999).

Plusieurs éventualités peuvent alors se présenter :

- Une occlusion coronaire, certes transitoire mais suffisamment répétée pour avoir entraîné la mort cellulaire.
- Des embolies plaquettaires à partir de la plaque instable et qui vont obstruer des artérioles terminales intra-myocardiques (FULLA Y. et coll., 2000).
- Un spasme que l'examen de la coronarographie n'est pas arrivé à déceler. Etant dangereux la réalisation d'un test de provocation de spasme à la méthylergométrine est fortement contre-indiquée (LABLANCHE E., 1995).

- Des sténoses coronaires peu sévères en cascade sur un même vaisseau et qui ont un effet cumulatif sur le débit coronaire et peuvent constituer un obstacle significatif.
- Une augmentation de l'hématocrite, augmentant la viscosité sanguine, accroît de façon très importante la résistance à l'écoulement au travers de la sténose.
- Un taux élevé des plaquettes qui par leur agrégation ou bien par la libération de substances vasomotrices (thromboxane A2) peuvent jouer directement sur le calibre d'une sténose coronaire) (ANTONY I. et coll., 1994).
- Une perfusion médicamenteuse ou bien physiologique, cette dernière est fréquente et la moitié des artères coronaires sont redevenues perméables lorsqu'on pratique la coronarographie plus de 48 heures après le début des symptômes, alors que la TNTc se trouve dans le sang.

Comparées à différents degrés d'atteintes coronaire, les concentrations les plus élevées de la TNTc correspondent à des dommages myocardiques importants, qui ne sont en fait que la conséquence des sténoses coronaires les plus sévères et touchant plusieurs artères coronaires. Ces dernières irriguent une masse importante du myocarde ; cela est tout à fait en corrélation avec nos résultats puisque 75 % des patients dont la TNTc est la plus élevée ( $> 2$  ng/ml) possèdent des lésions tri-tronculaires. Les sténoses coronaires mono ou bi-tronculaires sont responsables d'une souffrance myocardique moins importante que les atteintes tri-tronculaires et les concentrations de TNTc (0,2-2 ng/ml) en sont témoins ; sauf pour 25 % de patients bi-tronculaires, dont la concentration de la TNTc est  $> 2$  ng/ml. On pourra dire dans ce dernier cas que ces patients possèdent des lésions bi-tronculaires, qui sont à l'origine d'une destruction cellulaires au même degré que des lésions tri-tronculaires et la concentration de la TNTc en est la preuve. Par contre les patients qui sont normaux ne possèdent pas de lésions susceptibles d'entraîner un déséquilibre entre la demande métabolique du myocarde et l'apport en oxygène (ANTONY I. et coll., 1994), selon cette définition les sténoses coronaires non significatives ne sont pas responsables d'une souffrance myocardique. Compte tenu de nos résultats, 18,7 % des patients qui sont angiographiquement normaux ont une TNTc positive cela prouve que la souffrance myocardique existe bien, alors que la sténose coronaire n'est pas significative. Paradoxalement, 11,1 % de patients sont mono-tronculaires alors que la TNTc  $< 0,2$  ng/ml.

**Les limites de notre étude :**

Dans notre étude nous avons été limité par plusieurs facteurs:

Concernant la TNTc :

-Le coût élevé du dosage de la TNTc : il est évidemment élevé car il s'agit d'un dosage par anticorps monoclonaux.

-Le peu de ressources humaines pose un problème : il faut rassembler au moins 40 échantillons pour commencer le dosage de la TNTc chose qui nous à fait perdre énormément de temps.

Tous ces facteurs ont fait que l'obtention des résultats de dosage de la TNTc est assez lent et c'est pour cette raison que nous conseillons vivement l'utilisation du Cardiac reader. Cet appareil est facile à utiliser par le cardiologue lui même au lit du malade ne nécessitant pas de centrifugation de sang et dont le résultat est obtenu au bout de 20 minutes seulement.

Concernant les maladies concomitantes :

Les maladies concomitantes telle qu'une myocardite, une péricardite, une anémie sévère ou bien une hypersensibilité à l'héparine et qui peuvent élever la concentration de la TNTc sont exclues de notre étude et donc ces patients ne peuvent bénéficier des avantages de la TNTc.

Concernant les insuffisants rénaux:

L'impact de l'insuffisance rénale sur l'insuffisance coronaire n'est pas négligeable sachant que :

-2/3 des maladies rénales en phase terminale sont dues au diabète et à l'hypertension qui contribuent aux maladies cardiovasculaires.

-79 % des électrocardiogrammes des patients qui démarrent une dialyse sont anormaux.

-50 % de la mortalité est due à des complications cardiovasculaires.

Il serait alors important de fixer pour les insuffisants rénaux des normes de TNTc dans l'angor instable pour une meilleure prise en charge de ces patients ( BOERHINGER M., 1992).



# **CONCLUSION GENERALE**

L'intérêt du dosage de la TNTc est à la fois pour authentifier un diagnostic et pour établir un risque stratifié avec des implications thérapeutiques. Ainsi la valeur pronostique de la TNTc nous a conduit à établir un consensus thérapeutique. Les concentrations de TNTc  $>0,2$  ng/ml sélectionnent des patients à risque intermédiaire et celles qui sont  $> 2$ ng/ml à haut risque afin d'orienter le traitement vers une stratégie plus énergique constitué d'anticorps monoclonaux anti GP IIb/IIIa suivi d'une coronarographie dans un délai de 24-48 heures qui suivent le début de l'hospitalisation et les patients à faible risque ( TNTc $<0,2$  ng/ml) qui peuvent rentrer chez eux avec un traitement conventionnel de l'angor instable constitué d'un anti-thrombotique anti-angineux et anti-ischémique avant de réaliser au bout de quelques jours une investigation non invasive ECG d'effort qui, si elle met en évidence une ischémie myocardique résiduelle, débouchera sur la coronarographie et une éventuelle revascularisation myocardique. Trois dosages de TNTc toutes les huit heures sont suffisants pour de déceler un infarctus sans onde Q chez des patients admis pour angor instable.

Les différents seuils de TNTc permettent de prédire différents degrés d'atteintes coronaires, les concentrations de TNTc  $>2$  ng/ml concernent en grande majorité des atteintes tri-tronculaires. Les concentrations  $<0,2$  ng/ml sont réservées en majorité à des patients ayant une coronarographie normale.

L'association des résultats de la coronarographie à la TNTc, permet de rechercher d'autres causes à l'ischémie cardiaque afin d'affiner le traitement médicamenteux. Ainsi une TNTc positive ( $>0,2$  ng/ml) et une coronarographie normale permet de suspecter d'autres causes à l'ischémie. Au contraire si la TNTc est négative et que l'exploration coronarographique détecte une sténose significative, la présence des collatérales doit être pris en considération. Il est préférable de doser la TNTc au moment de la coronarographie pour de mieux juger la signification de la sténose.

Nous conseillons l'utilisation des autres marqueurs cardiaques tel que la myoglobine, CK-MB et le Pro.BNP.

Enfin nous recommandons un dosage très rapide de la troponine T afin d'orienter les patients à hauts risques soit vers une angioplastie de sauvetage ou bien un pontage coronarien, c'est pour cela que nous conseillons l'utilisation du *Cardiac Reader*.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**1- ABE S., ARIMA S., NOMOTO S.,1993,**

Early detection of coronary reperfusion by rapid assessment of plasma myoglobin.  
Int. J. Cardiol. 38 : 33-40.

**2- ADAMS III JE ., ABENDSHEIN DR., JAFFE AS., 1993,**

Biochemical markers of myocardial injury, is MB creatine kinase the choice for the  
1990 ?.

Circulation. 88 :750-763.

**3- ALPERT J.S., THYGESEN K., ANTMAN E., BASSAND J.P., 2000,**

A consensus document of the joint European Society of Cardiology y American  
College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction.

J.Am.Coll.Cardiol. 36: 959-969.

**4- AMBROSE JA., ISRAEL DH., 1991,**

Angiography in unstable angina.

Am.J.Cardiol.68:788-848.

**5- AMNANN P., FEHR T., MINDER E.I., GUNTER C., BERTEL O., 2001,**

Elevation of troponin I in sepsis and septic shock.

Intensive Care Med. 27 (6) : 965-969.

**6-ANTMAN EM., COHEN M., RADLEY D., MCCABE., RUSH J., PREMEREUR  
J.,1999**

Assessment of the treatment of enoxaparin for unstable angina/Non-Q-Wave  
myocardial infarction.

Circulation.100:1602-1608.

**7- ANTONY I., APTECAR E., LERBOURRS G., NITENBERG A., 1994,**

Coronary artery constriction by the cold pressor test in human hypertension.

Am.J.Cardiol.24 :212-219.

**8-BASSAND J.P., SCHIELE F.,2001,**

Syndromes coronaires aigus sans surélévation du segment ST .

Edit Doin. Paris.2 :23-24.

**9- BELHANI A., 1999,**

Angor instable

Clin.Chem.40:23-28.

**10- BERTICHAN JP., 1990,**

La troponine dans les douleurs thoraciques.

Revue de la lettre de la thrombolyse.n°29 : 244-245.

**11- BETRIU A., HERAS M., COHEN M., FUSTER V.,1992,**

Unstable angina: outcome according to clinical presentation.

J. Am.Coll.Cardiol.19:1659-1663.

**12- BLONDEAU M, HIMBERT J, LENEGRE J., 1958,**

L'électrocardiogramme dans l'angine de poitrine d'effort.

Arch.Mal.Cœur. ;51 : 263-275.

**13-BODOR GS., PORTER S., LANDT Y., LANDERSON J.H., 1992,**

Developement of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction.

Clin. Chem. 38 : 2203-2214.

**14- BOERHINGER M., 1992,**

Immuno-analyseur ES300 manuel d'instruction.

Boehringer mannheim :1-3.

**15- BOERSMA E., AKKERHUIS KM., THEROUX P., CALIFF RM., TOPOL EJ., SIMOONS ML.,1999,**

Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes : early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention.

Circulation. 100 : 2045-8.

- 17- BRISTOL M.,SQUIB B., 1999,**  
Plavix : monographie scientifique.  
Paris.25 : 44.
- 18- BUGUGANI MJ., 2000,**  
Les marqueurs cardiaques dans les syndromes coronaires aigus et dans  
l'insuffisance cardiaque  
Arch.Mal.Cœur : 36 .
- 19- CABANES L., 1996 ,**  
Indications des épreuves d'effort dans la maladie coronaire.  
Encyclopédie.56 :61.
- 20- CASTILLON G., 2001,**  
Stratification du risque chez le coronarien .  
A.M.E.M.23.
- 21- CAULIEZ B., HUE G., LAVOINE A., 1998,**  
Assay of cardiac troponin T on Elecsys 2010: comparison with cardiac troponin I.  
Ann.biol.clin. 56 : 711-5.
- 22- CECCHI AC., DOVELLINI EV., MARCHI F., PUCCI P., SANTRO GM., FAZZINI  
PF., 1983,**  
Silent myocardial ischemia during ambulatory electrographic monitoring in patient  
with effort angina.  
JACC.3 :934-939.
- 23- CREA F., 1997,**  
Role of Inflammation in the Pathogenesis of Unstable Coronary ArteryDisease.  
Am J Cardiol .80: 10E-16E.
- 24- DATTA P., FOSTER K., DASGUPTA A., 1999,**  
Comparison of immunoreactivity of five human cardiac troponin I assays toward free  
and complexed forms of antigen : implications for assay discordance.  
Clin. Chem. 45 : 2266-2269.

**25- DAUGHERTY A., ROSELAAR SE., 1995,**

Lipoprotein oxidation as a mediator of atherogenesis : insights from pharmacological studies. *Cardiovasc Res* . 29 : 297-311.

**26- DELVINCOURT T., 1999,**

Les marqueurs de l'infarctus du myocarde.

*Arch.Mal.Cœur* : 44.

**27- DENIS B., 1979 ,**

Sémiologie cardiologie.

Edition marketing : 43-44.

**28- DENNIS SC., GEVERS W., OPIE LH., 1991,**

Proton in ischemia, where to they com from, where to theygo to.

*Journal of molécular and cellular cardiology*. 23 :1077-1086.

**29- EBBASHI, S., 1963,**

Third component participating in the superprecipitation of actomyosin.

*Nature* : 200-210.

**30- ELAYDA MA., MATHUR VS., HALL RJ., 1985,**

Collateral circulation in coronary artery disease.

*Am J Cardiol*. 55:58.

**31- FINK F.M., GENSER N. , FINK C., 1995,**

Cardiac troponin T and creatin kinase MB mass concentrations in children receiving anthracycline chemotherapy.

*Med. Pediatr. Oncol*. 25 : 185-189.

**32- FISCH C., 1992,**

Electrocardiography and vectorcardiography, in : Heart Disease. A textbook for Cardiovascular Medicine.

WB Saunders .4th Edition : 116:160.

**33- FISCH C., 1995,**

Clinical competence in Electrocardiography.

Circulation : 2683:2686.

**34- FLEMING S.M., DALY K.M., 2001,**

Cardiac troponins in suspected acute coronary syndrome, a meta-analysis of published trials. *Cardiology*.66:73.

**35- FRUCHART JP., 2002,**

Hand book of dyslipidemia and athérosclerosis.

Excerpta Medica Publications. 7:10.

**36- FULLA Y., NONENMACHER L., VUILLEMARD C., 2000,**

Comparaison des dosages de BNP.

17ème Colloque CORATA :18-20.

**37- FUSTER V., BADIMON L., BADIMON J., CHESERBRO J.,1992,**

The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (second of two parts).

*N.Engl.J.Med.*326:310-318.

**38- GALVANI M., OTTANI F., FERRINI D., LADENSON JH., DESTRO A., BACCOS D., RUSTICALI F., JAFFE AS.,1997,**

Pronostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 95:2053-2059.

**39- GERHARDT W., KATUS H., RAVKILDE J., HAMM C., JORGENSEN PJ., PEHEIM E. et al.,1991,**

S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and



catalytic concentrations of S-creatine kinase isoenzyme MB.  
Clin.Chem.37:1405-1411.

**40- GERHARDT W., LJUNGDAHL L., HERBERT A., 1993,**

Troponin T and CK-MB (mass) in early diagnosis of ischemic myocardial injury: the Helsingborg study.  
Clin.Biochem.26:231-240.

**41- GIRAL P., 1998,**

Athérome : anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention.  
Revue du praticien .48 : 99-106.

**42- GIULANI I., BERTINCHANT J.P., GRANIER C., LAPRADE M., CHOCRON S., TOUBIN G., ETIEVENT J.P., LARUE C., TRINQUIER S .,1999,**

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. 45 : 213.

**43- GRAND A., LAPERCHÉ T., FRUCHAUD J., FOURNIS Y., BENESSIANO J., SAUSER E., 1996 ,**

Intérêt des dosages précoces de la concentration sérique de la myoglobine pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde en voie de constitution.  
Arch. Mal. 87 : 729-35.

**44- HAMM CW., HEESCHEN C., GOLDMANN B., 1999,**

Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin level.  
N.Engl.J.Med. 340 : 1623-9.

**45- HAMM CW., HEESCHEN C., GOLDMANN BU., BARNATHAN E., SIMOONS ML.,1998,**

Value of troponins in predicting therapeutic efficacy of abciximab in patients with unstable angina .

J.Am.Coll.Cardiol.31:185A.

**46- HAMM CW., RAVKILDE J., GERHARDT W., JORGENSEN P., PEHEIM E.,  
LJUNGDAHL L., 1992,**

The prognostic value of serum troponin T in unstable angina.  
N.Engl.J.Med.327:146-150.

**47- HOFF HF., CLEVIDENCE BA.,1987,**

Uptake by mouse peritoneal macrophages of large cholesteryl ester-rich particles  
isolated from human atherosclerotic lesions.

Exp Mol Pathol ; 46(3) : 331-44.

**48- JAMES RW., 1993,**

L'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL).

Med Hyg . 51 : 2894-6.

**49- KANNEL WB., DOYLE JT., OSTFELD AM., 1990,**

Optimal resources for primary prevention of athérosclerosis study group.

Circulation : 155A-250A.

**50- KATRUKHA A., BERZNIKOVA A., PETTERSON K., 1999,**

New approach to standardization of human cardiac troponin I.

Scand. Clin. Lab. Invest. Suppl. 230 : 124-127.

**51- KATUS HA., LOOSER S., HALLERMAYER K., REMPPIS A., SCHEFFOLD T.,  
BORGYA A., ESSIG U., GEUSS U., 1992,**

Development and in vitro characterisation of a new immunoassay of cardiac troponin  
T.

Clin.Biochem.38:286-393.

**52- KATUS HA., REMPPIS A., NEUMANN FJ., SCHEFFOLD T., DIEDERICH KW.,  
VINAR G., NOE A., MATERN G., KUEBLER W.1991,**

Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction.

Circulation.83:902-912.

**53- KEFFER JH., 1997,**

Why cardiospecificity is preeminent in myocardial markers of injury.  
Clin.Lab.Med.14:727-735.

**54- KEMALI Z., KHALFA S., 2001,**

Physiopathologie de l'athérogénèse.  
Les cahiers de santé.Magazine n°12 : 24-32.

**55- LABUFFER R., ORGAN L., COLLIER C., ATAR D., VAN EYK J.E., 2000,**

Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction.  
Circulation 102 : 1221-1226.

**56- LAPERCHE T., STEG PG.,1992 ,**

Les marqueurs cardiaques de la nécrose myocardique.  
Am.J.Cardiol : 113-119.

**57- LARUE C., DEFACQUE - LQUEMENT H., CALZOLERI C., LE GUYEN D., PAU B., 1992,**

New monoclonal antibodies as probes for human cardiac troponin I : epitopic analysis with synthetic peptides.  
Mol. Immunol. 29 ; 271-278.

**58- LÉONI J., 2001,**

Physiopathologie de l'athérosclérose - Mécanismes et prévention de l'athérombose.  
Thèse d'Etat de Docteur en Pharmacie.123 bio.net.Biologie et Recherche :33-50.

**59- LETTELIER G., 1993,**

Guide des épreuves diagnostiques.  
Springhouse corporation: 28-313.

**60- LIBBY P., 1995,**

Molecular bases of the Acute Coronary Syndromes.

Circulation . 91 : 50-2844.

**61- LIINDAHL B., ANDREN B., OHLSSON J., VENGE P., WALLENTIN L.,1997,**  
Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests.  
FRISK Study Group. Eur. Heart J. 18 : 762-70.

**62- LINDAHL B., VENGE P, WALLENTIN L., 1997,**  
Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group.  
J Am Coll Cardiol . 29 : 43-8.

**63- LINDAHL B., VENGE P., WALLENTIN L.,1996,**  
Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease.  
Circulation.93:1651-1657.

**64- MAIR J., ARTNER-DWORZAK E., LECHLEITER P., SMIDT J., WAGNER I., DIENSTL F., PUSCHENDORF B.,1991,**  
Cardiac troponin T in the diagnosis of acute myocardial infarction.  
Clin.Chem.37:845-852.

**65- MAIR J., HAMMERE-LERCHER A., PUSCHENDORF B., 2001,**  
The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis management of heart failure.  
Clin. Chem. Lab. Med. 39 : 571-588.

**66- MAISEL A., KOON J., KRISHNASWAMY P., KARAZANEGRA R., CLOPTON P., GARNETTO N., MORRISEY R., GARCIA A., CHIU A., DE MARIA A., 2001,**  
Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction.  
Am.Heart.J.141: 367-374.

**67- MAISEL A.,2001,**  
B-type natriuretic peptide levels : a potential novel "white count" for congestive heart failure.  
J. Cardiac Failure. 7 : 183-193.

**69- MARC M., 1984,**  
Le tissu musculaire.  
OPU : 64.

**70- MARCUS MI., 1983,**  
The coronary circulation in health and disease.  
Mac Graw-Hill and Company. New York: 46.

**71- MC DONAGH T., ROBB SD., MURDOCH DR., MORTON JJ., FORD L., MORRISSON CE., TUNSTALL-PEDDOE H., MC MURRAY JJ., DARGIE HJ.,1998,**  
Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction.  
Lancet 351: 9-13.

**72- MORROW D .A., RIFAI N., TANASIJEVIC M.J., WYBENGA D.R, DE LEMOS J.A., ANTMAN E.M., 2000,**  
Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes : a thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B substudy.  
Clin.Chem. 46 : 453-460.

**73- MÜLLER-BARDORFF M., HALLERMAYER K., SCHRÖDER A., EBERT C., BORGYA A., GERHARDT W., REMPPIS A., ZEHELEIN J., KATUS HA.,1997,**  
Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation.  
Clin.Chem.43:458-466.

**74- NAGAYA N., NISHIKIMI T., GOTO Y., MIYAO Y., KOBAYASHI Y., MORII I.,  
DAIKOKU S., MATSUMOTO T., MIYAZAKI S., MASTSUOKA H., TAKISHITA S.,  
KANGAWA K., MATSUO H., NONOGI H., 1998,**

Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of  
progressive ventricular remodelling after acute myocardial infarction.

Am.Heart J. 135: 21-28.

**75- NEELY JR., MORGAN HE., 1974,**

Relation ship between carbohydrat and lipid metabolism and energy balance of heart  
muscle animal.

Review of physiology. n° 26 : 721-733.

**76- NEWBY LK., CHRISSTENSON RH., OHMAN EM., ARMSTRONG PW.,  
THOMPSON TD., LEE KL., et al., 1998,**

Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients  
with acute coronary syndromes.

Circulation .98:1853-1859.

**77- NICHOLSON AC., HAJJAR DP., 1998,**

Herpesviruses in Atherosclerosis and Thrombosis. Etiologic Agents or Ubiquitous  
Bystanders ? Arterioscl Thromb Vasc Biol. 18 : 48-60.

**78- NINNIO N., 2003,**

physiopathologie de l'athérosclérose.

Revue cardiologie pratique n° 638 :9.

**79- ODDOZE CH., 2000,**

Marqueurs biologiques de la nécrose myocardique.

Revue de l'ACOMEN.n°2 : 65.

**80-OHMAN EM., ARMSTRONG PW., CHRISTENSON RH., GRANGER CB.,  
KATUS HA., HAMM CW., et al., 1996,**

Cardiac troponin T levels for risk stratification with admission cardiac troponin T

levels in acute myocardial ischemia.

N Engl J Med 1996;335:1333-1341.

**81- OI D.S., ZIMMERMAN D., GRAHAM J., WELLS G.A., 2001,**

Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients.

Clin. Chem. 47 : 412-417.

**82- PATTERSON RE., JONES-COLLINS BA., AMODT R., ROY M., 1983,**

Difference in collateral myocardial blood flow following gradual vs. Abrupt coronary occlusion.

Cardiovasc.res.17 :207.

**83- PETER S., PAUL C., DAVID M., TREVOR G., MARK N., 1996,**

Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina.

Academic Unit of Cardiovascular Medicine .Engl.BMJ. 313:262-264

**84- PICARD S., 1998,**

LDL oxydées et athérosclérose, Sang Thrombose Vaisseaux.

Médecine et Hygiène:15-20.

**85- PRAILLET C., GRIMAUDJ A., LORTAT-JACOB H., 1998,**

Les protéoglycannes. Molécules aux multiples fonctions : futures molécules thérapeutiques ?. Médecine et Science. 14 : 20-30.

**86- QUILICI J., GALLO R., 1999,**

Physiopathologie des syndromes coronariens aigus.

Ann Cardiol Angéiol .48(9-10) : 23-611.

**87- RAVKILDE J., HORDER M., GERHARDT W., LJUNGDAHL L., PETTERSON T., TRYDING N., MÖLLER B-H, HAMFELT A., GRAVEN T, ASPERG A., HELIN M., PENTTILÄ I., 1993,**

Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction.

Scand. J. Clin. Lab Invest.53:677-685.

**88- RAVKILDE J., HORDER M., GERHARDT W., LJUNGDAHL L., PETTERSSON T., TRYDING N., 1993,**

The predictive value of cardiac troponin T in serum of patients suspected of acute myocardial infarction.

Scand.J.Clin.Lab.Invest.53:677-685.

**89- RAVKILDE J., NISSEN H., HÖDER M., THYGESEN K.,1995,**

Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction: analysis of 28 months of follow-up in 196 patients.

J. Am. Coll Cardiol.25:574-581

**90- REITMAN S., FRANKEL S.,1957,**

Dosage du Trans-aminase.

Am.J.clin.Path. :28-56.

**91- RICHARDS AM., NICCHOLLS MG., YANDLE TG., FRAMPTON C., ESPINER EA., TURNER JG., BUTTIMORE RC., LAINCHBURY JG., ELLIOTT JM., IKRAM H., CROZIER IG., SMYTJ DW., 1998,**

Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedulline: new neurohormonal predictor of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction.

Circulation 97: 1921-1929.

**92- ROQUEBRUNE J.P .,1990,**

Le livre de la prévention cardio-vasculaire.

Fédération Française de Cardiologie. Edition MSD médicales : p65.



**93- ROQUEBRUNE JP., 1987,**

Le livre de la prévention cardio-vasculaire.  
ED MSD Médicales.Paris : 32.

**94- ROUAN G., LEE T., COOK E.,1989,**

Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with normal or nonspecific electrocardiograms.  
Am J Cardiol . 64 : 1087-92.

**95- SAX H., LITTENBERG B., GARBER A., 1989,**

The role of exercise testing in screening for coronary artery disease.  
Ann.Intern.Med.110 :456.

**96- SHI Q., LING M., ZHANG X., ZHANG M., KADIJEVIC L., LIU S., LAURINO J.P., 1999,**

Degradation of troponin I in serum complicates comparisons of cardiac troponin I assays. Clin. Chem. 45 : 1018-1025.

**97- SLACK J., EVANS KA., 1966,**

Increased risk of death from ischemic heart disease in first degree relation of 121 men and 96 women with ischemic heart disease.  
J Mes Genet. 3 : 239-57.

**98- STEIN B., LEVIN R., 1998,**

Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease.  
Am.Heart J. 135: 914-923.

**99- STEINBERGD., Lewis A., 1997,**

Oxidative modification of LDL and atherogenesis.  
Circulation . 95(4) : 71-1062.

**100- STRYER L., 1997,**

La biochimie.  
Medicine sciences flammarion : 403.

**101- STUART R., ELLESTAD M., 1980,**

Naturel survey of exercise stress testing facilities. Chest.  
Academic Unit of Cardiovascular Medicine .Engl.BMJ. 77 :94.

**102- STUBBS P., COLLINSON P., MOSELEY D., GREENWOOD T., NOBLE  
M.,1996,**

Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable  
angina.  
Br.Med.J.313:262-264.

**103- TAEGMEYER H., 1985,**

Carbohydrate interconversions and energy production.  
Circulation : 72.

**104- TANASIJEVIC M.J., CANNON C.P., WYBENGA D.R., 1997,**

Myoglobin, creatin kinase MB, and cardiac troponin I to assess reperfusion after  
thrombolysis for acute myocardial infarction : results from TIMI 27-A.  
Am. Heart J. 134 : 622-30.

**105- THEROUX P., OUIMET H., MCCANS J., 1988,**

Aspirin, heparin ,or both to treat acute unstable angina.  
New Engl. J.Med.; 319 :1105-1111.

**106- Vincent-Viry M., 1990,**

Aspartate aminotransferase.  
Références en biologie clinique. Elsevier Eds. Paris : 38-123.

**107- WEBBER S., 1996,**

Encyclopédie de la maladie coronaire.  
Ed Len médical. Paris. ChapitreV-1 : fiche n°1.

**108- WILCOX I., FREEDMAN SB., ALLMAN KC., COLLINS FL., LEITHCH JW., KELLY DT., HARRIS PJ., 1991,**

Pronostic significance of a predischarge exercise test in risk stratification after unstable angina pectoris.

J.Am.Coll.Cardiol.18 :677-683.

**109- WILSON J.M.G., JUNGNER G., 1970,**

Principe et pratique du dépistage des maladies.

Cahier de santé publique, n° 34.

**110- WU A., WANG X.M., GORNET T., ORDENEZ-LYANOS J., 1992,**

Creatine kinase .

Clin. Chem.35: 120-145.

**112- WU AHB., LANE PL., 1995,**

Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart diseases.

Clin.Chem.41:1228-1233.

**113- ZANINOTTO M., PAGANI F., ALTINIER S., AMBONI P., BONORA R., DOLCI A., PERGOLINI P., VERNOCCHI A., PLEBANI M., PANTEGHINI M., 2000 ,**

Multicenter evaluation of five assays for myoglobine determination.

Clin. Chem.46 : 1631-1637.

# **ANNEXES**

**1- Plan d'évaluation de base d'un test :**

	Test de référence		
	Malades	Sains	Total
Résultat positif	VP	FP	VP+FP
Résultat négatif	FN	VN	FN+VN
Total	VP+FN	FP+VN	VP+FP+FN+VN

-VP : résultats vraiment positifs (résultats positifs chez les sujets malades)

-FP : résultat faussement positif (résultats positifs chez les sujets en bonne santé)

-FN : résultat faussement négatifs ( résultats négatifs chez les sujets malades)

-VN : résultats vraiment négatifs ( résultats négatifs chez les sujets sains).

$$\text{-Sensibilité} = \frac{VP}{VP+FN} \times 100$$

$$\text{-Spécificité} = \frac{VN}{VN+FP} \times 100$$

$$\text{-Valeur prédictive du résultat positif} = \frac{VP}{VP+FP} \times 100$$

$$\text{-Valeur prédictive du résultat négatif} = \frac{VN}{VN+FN} \times 100$$

$$\text{-Valeur globale (efficience) du test} = \frac{VP+VN}{VP+FP+FN+VN} \times 100$$

**2- Dosage du Lactate déshydrogénase (LDH) :****Réactifs :**

Réactif 1	tampon phosphate (pH 7,5)	80 mmol/L
	pyruvate	1,6 mmol/l
Réactif 2	NADH	0,18 mmol/l
Tablette		

**Préparation des réactifs :**

Dissoudre la tablette dans le réactif 1 ; ce mélange est stable pendant 5 jours à 2-8 °C.

**L'échantillon :**

Le sérum est stable pendant 24 heure entre 2 et 8 °C.

**Mode opératoire :**

Longueur d'onde.....340 nm

Température.....30 °C

Zéro de l'appareil.....eau distillée

Mélanger 3 mL du réactif avec 100 µl de sérum ; mixer et laisser reposer une minute.

Mesurer la densité optique chaque minute pendant 1 à 3minute. Calculer le  $\Delta E/min$ .

**Calcul :**

$$\Delta E/min \times 4925 = U/L$$

Valeur de référence : 160-320 U/L.

### 3- Dosage du Transaminase (TGO) :

Réactif 1	Tampon phosphate (pH 7,5)	85 mmol/L
Substrat TGO	Aspartate	200 mmol/l
	A-cétoglutarate	2mmol/l
Réactif 2	2,4 dinitrophényl hydrazine	1 mmol/l
Réactif de coloration		
Réactif 4 étalon	Pyruvate	

Echantillons : Sérum.

**Mode opératoire :**

Longueur d'onde .....505 nm.

Zéro de l'appareil .....eau distillée.

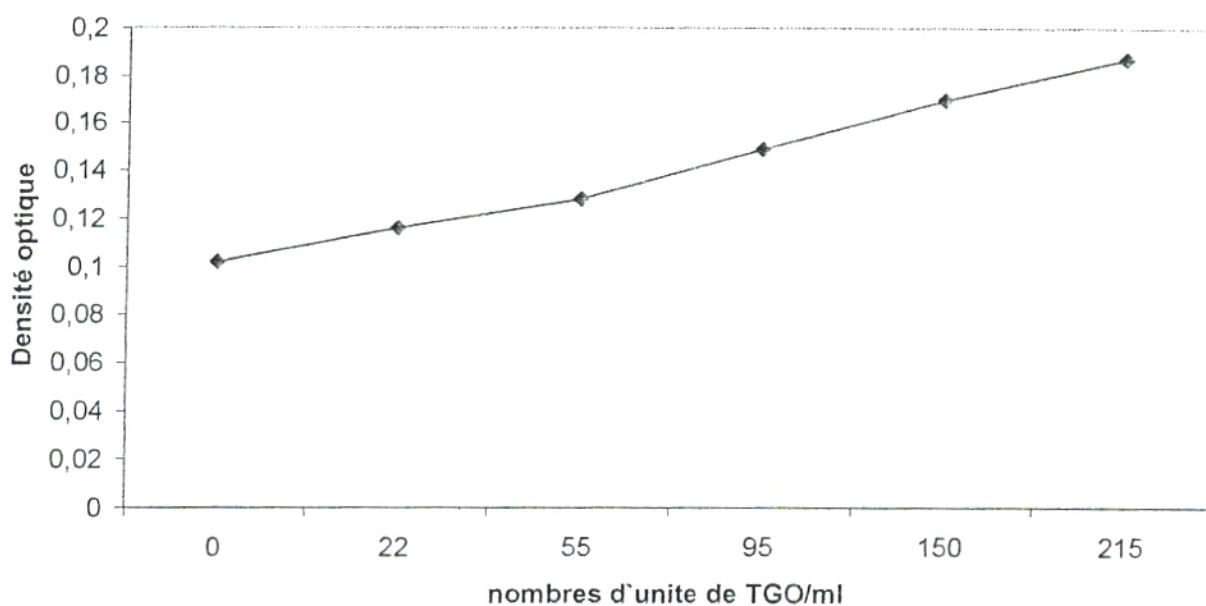
**Courbe d'étalonnage :**

Dans des tubes à essai répartir en (ml) :

N° des tubes	1	2	3	4	5	6
Eau distillée	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Réactif 1	1	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5
Réactif 4		0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Réactif 3	1	1	1	1	1	1
Mélanger. Laisser 20 minute à température ambiante.						
Soude 0,4 N	10	10	10	10	10	10
Mélanger. Attendre 5 minute. Photométrer.						
Unité TGO/ml	0	22	55	95	150	215

Etablissement de la courbe d'étalonnage :

### Densité optique en fonction des différentes concentrations de TGO



### Dosage :

Pour le sérum, préparer les tubes suivants :

Réactif 1	1 ml
Incuber 5 min à 37 °C	
Sérum	0,2 ml
Mélanger et mettre à 37 °C	Exactement 1 heure
Réactif 3	1 ml
Mélanger. Laisser 20min à température ambiante	
Soude 0,4 N	10 ml
Mélanger. Attendre 5 min. Photométrer dans les mêmes conditions que la courbe d'étalonnage.	

## Enzymum-Test: Troponine T

Contenu du coffret		<i>Préparation et conservation des solutions et des tubes</i>		
<b>Flacon 1</b> (bouchon rouge) Liquide	1x 145 ml	<b>Tampon d'incubation</b> Tampon phosphate : 40 mmol/l, pH 7,0 ; anticorps monoclonaux de souris) anti-troponine T marqués à la biotine : 1,5 µg/ml	Le contenu est prêt à l'emploi. Amener à 20-25 °C avant l'emploi. Conservation : entre +2 et 8 °C Jusqu'à la date de péremption indiquée.	<b>1a Solution pour la première incubation</b> La solution doit être préparée au moins une heure avant utilisation. Préparer la quantité nécessaire à partir des solutions 1 et 2 mélangées dans le rapport 100+1. Eviter la formation de mousse lors du mélange. Conserver à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Amener à 20-25 °C avant emploi. Conservation : Deux semaines entre +2 et +8 °C 24 heures entre +20 et +25 °C
<b>Flacon 2</b> (bouchon rouge) Lyophilisat pour 1,5 ml de solution	1 flacon	<b>Anticorps</b> (monoclonaux de souris) <b>Anti-troponine T marqués à la peroxydase</b> POD>10 U/ml	Dissoudre le contenu avec 1,5 ml d'eau distillée. Utiliser cette solution 1a. Amener à 20-25 °C avant l'emploi. Conservation : deux mois entre +2 et 8 °C	
<b>Flacon 3a-e</b> (bouchon jaune→brun) Lyophilisat pour 2,5 ml de solution standard/flacon	1 set de standards +1 flacon de standard de recalibration 3d	<b>Standards</b> Troponine T dans le sérum humain : Concentration conforme à l'étiquette des flacons	Dissoudre avec précaution le contenu de chaque flacon avec 2,5 ml d'eau distillée. Laisser reposer les flacons fermés pendant au moins 15 min pour la reconstitution. Mélanger avec soin. Conservation : huit heures entre +20 et +25 °C une semaine entre +2 et +8 °C trois mois à -20 °C (congeler en petites portions).	
<b>Flacon 4a</b> (bouchon rouge foncé) Lyophilisat pour 4 ml de contrôle	1 flacon	<b>Contrôle I</b> Troponine T dans le sérum humain : Valeur théorique cf. étiquette du flacon	Dissoudre avec précaution le contenu de chaque flacon avec 4 ml d'eau distillée. Laisser reposer les flacons fermés pendant 15 min pour la reconstitution. Mélanger avec soin. Conservation : huit heures entre +20 et +25 °C une semaine entre +2 et 8 °C trois mois à -20 °C (congeler en petites portions).	
<b>Flacon 4b</b> (bouchon rouge foncé) Lyophilisat pour 4 ml de contrôle	1 flacon	<b>Contrôle II</b> Troponine T dans le sérum humain : Valeur théorique cf. étiquette du flacon		
<b>Coffret complémentaire nécessaire : Enzymum-Test Substrat ,Réf .1 295 250 (250 ml)</b>				



<b>Flacon 1</b> (bouchon vert) Liquide	1 x 250 ml (réf.1295250)	<b>Substrat/tampon</b> Tampon phosphate-citrate : 100mmol/l, pH 4,4 ; perborate de sodium : 3,2 mmol/l	Le contenu est prêt à l'emploi. Amener à 20-25 °C avant emploi Conservation : entre +2 et +8 °C Jusqu'à la date de péremption indiquée.	<b>solution doit être préparée au moins</b> <b>Solution substrat/chromogène</b>  La une heure avant utilisation. Verser le contenu du flacon « Chromogène » dans le flacon « Substrat/tampon » et dissoudre complètement. Conserver à l'abri de la lumière.  Amener à 20-25 °C avant emploi. Conservation :trois mois entre +2 et +8 °C
<b>Flacon 2</b> (bouchon vert) Poudre pour 250 ml ou 1 litre de solution	1 flacon	<b>Chromogène</b> ABTS :1,9 mmol/l	Le contenu est prêt à l'emploi. Conservation : entre +2 et +8 °C Jusqu'à la date de péremption indiquée.	
<b>Coffret complémentaire nécessaire : Enzymum-Test Streptavidine Tubes, Réf.1144553</b>				
<b>Tubes</b> Code couleur : ocre (marque circulaire)	5 x100 tubes	<b>Tubes en plastique tapissés de streptavidine</b> Capacité de liaison : Env. 14 ng de biotine/tube	Retirer de la boîte le nombre de tubes nécessaires. Conserver les tubes non utilisée dans la boîte d'origine. L'apparition éventuelle d'un dépôt dans les tubes n'a aucune influence sur le dosage.  Conservation :entre +2 et +8 °C jusqu'à la date de péremption indiquée.	

ABTS : marque déposée pour le sel de diammonium de l'acide azino-2,2' di-(éthyl-3 benzothiazoline sulfonique-6).

## Réactifs auxiliaires

Enzymum-Test Solution de lavage	Réf.1059475.
Enzymum-Test Substrat (250 ml)	Réf.1295250.
Enzymum-Test Streptavidine Tubes	Réf.1144553.
ES 300 Solution de nettoyage	Réf.1275755.