

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université Saad Dahleb Blida-1
جامعة سعد دحلب البليدة-1



Faculté de Médecine
كلية الطب
Département de Pharmacie
قسم الصيدلة

Mémoire de fin d'étude en vue d'obtention du diplôme de doctorat en pharmacie

Thème : Étude de la corrélation entre la troponine hypersensible et les biomarqueurs cardiaques traditionnels (CPK, LDH, ASAT) dans le syndrome coronarien aigu

Présenté et soutenu par :

ADDA Abdelhak
BENTARCHA Younes Ihab
BOUMESLI Messaoud

Jury d'évaluation :

Président de jury :	Dr. BENHELAL.A	DEMS en biologie clinique
Examineur 1 :	Dr. MAHFOUD.M	Maitre-assistant en Microbiologie
Examineur 2 :	Dr. BENNOUAR.S	Maitre-assistante en Biochimie
Promotrice :	Pr. ABDI.S	Professeur en biochimie

Année universitaire 2019-2020

REMERCIEMENT :

Avant tout,

Nous tenons de remercier notre Dieu qui grâce à lui on a pu accomplir ce travail,

Nous tenons aussi à exprimer nos remerciements les plus sincères à notre promotrice Professeur ABDI.S pour son 'orientation et aide durant ce travail. Qu'elle trouve ici notre estime et notre profond respect.

Nous tenons aussi à remercier vivement le président de jury Docteur BENHELAL.A de nous avoir honoré en présidant ce jury.

On remercie également Docteur BENNOUAR. S pour avoir examiné ce travail, et faire partie de ce jury et enrichi le débat scientifique. Et pour son aide précieux durant la réalisation

Également Docteur MAHFOUD. M est remercié pour avoir examiné ce travail, et fait partie de ce jury et d'avoir enrichis le débat scientifique.

Le Personnelle médicale du laboratoire central de CHU Frantz Fanon, Spécialement les résidents de l'unité de Biochimie pour leur aide durant les expérimentations réalisées.

Nous remercions également toute l'équipe pédagogique de l'Université de Saad Dahleb Blida-1 et les intervenants professionnels responsables de notre formation.

On voudrait aussi exprimer nos reconnaissances envers nos familles, amis et collègues qui ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre cursus.

Merci

DEDICACES:

A mes parents, ALI et Yamna

*Ma source de bonheur et de fierté, mes meilleurs amis et la lumière qui me guide dans la vie
Qu'Allah vous protège et vous accord une longue vie plein de santé et de bonheur, et qu'il me donne la
force pour être au niveau des sacrifices et des efforts que vous avez fournis pour que j'arriverai à écrire
ces mots dans ma thèse de graduation*

A mes deux frères Farouk et Lotfi, A ma sœur Ferdaous,

*Vous étiez et vous restez toujours ma source de confiance, mon coin de référence et les personnes les plus
proches à mon cœur*

A ma famille,

Vous m'avez toujours soutenue chacun dans par sa méthode, je serais toujours reconnaissant

A mes amis,

Rien à écrire, mais beaucoup à comprendre, c'était toujours le concept de notre forte amitié

A tous mes enseignants,

*Dès mon premier jour à la mosquée jusqu'à la dernière séance de correction de mémoire avec Dr
Bennouar, Merci beaucoup, toute lettre écrit dans ce travail est le résultat du grand travail que vous
avez fait pour me former, nous vous devons une reconnaissance éternelle*

A tous ceux qui ont enrichi mon expérience universitaire,

*Ceux qui étaient le sujet de mes beau souvenir durant cette période, notre trinôme, mes amis, mes
collègues, le groupe des représentants des étudiants du département de Blida et les membres du club
Pharmacum .. la relève que j'espère qu'elle fera un jour la différence*

*A tous les pharmaciens qui partage avec moi l'idée d'enlever le défi pour une meilleure pharmacie, ceux
qui croient que le petit plus qu'ils ajoutent chaque jour pour leur métier fera un jour la différence, que
dieu nous donne la volonté et la force pour être à la hauteur de ces rêves*

Ce modeste effort est dédié à vous

A. ADDA

Que dire ?

Quel sentiment avoir ? Que retenir ?

Si ce n'est joie, fierté, reconnaissance et accomplissement de soi. Première Réussite.

Une page est tournée, un autre chapitre s'ouvre, je l'écrirai, de bon et de mauvais mais il m'appartiendra, je le bâtirai, je le perfectionnerai, j'atteindrai mes objectifs, les dépasserai, et ME surpasserai, donner le meilleur de moi est une obsession un pur Ben.

J'aimerais dédier ce message à mes parents, qui ont été irréprochables ; leur soutien indéfectible, leurs amour, l'attention et l'éducation qu'ils m'ont inculqué ont fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui.

Ma petite chérie, un sucre d'amour, une personne au grand cœur, adorable de par sa gentillesse et le regard qu'elle porte. Sa présence durant cette période fut juste indicible.

Mani, cette grand-mère au petit soin de son chouchou, toujours présente pour moi, ma deuxième maman. Ses daawa pour ma réussite m'ont fait tomber des larmes de joie : Oui j'ai pleuré, pleuré tel un môme pris d'émotion par ces quelques mots qu'elle m'ait dite.

Mes frangines, mes perles, mes amours. Bons délires, petites chamailleries, peu importe je serai là pour elle, elles pour moi. Je leur souhaite tout le meilleur du monde.

Une reconnaissance pour une professeure pas comme les autres, elle nous a pris sous son aile, madame Bennouar, l'aide qu'elle nous a apporté était juste extraordinaire, elle a été de bon conseil, nous a poussé à faire mieux en si peu de temps, comme je l'ai dit : une bouet de sauvetage ...

Je ne garderai que le meilleur, me remémorerai ces jours passés avec une nostalgie inouïe, du stress des examens, les fous rires de fatigue des nuit passés à bosser en groupe.

Les personnes que j'ai connues ; dont j'en retiendrai deux importantes : Messaoud, Fateh et Haqou des gens humbles qui sont devenues des amis, DES vrais.

Je serai INCHALAH à la hauteur, c'est une promesse que fais car l'art de la réussite consiste aussi à être bien entouré, et je suis gâté...

A vous tous, JE DIS MERCI. Vous avez été juste parfaits que dieu vous garde et vous préserve à mes côtés.

Y.I. BENTARCHA

A mes parents,

A mes frères et sœurs,

A ma famille,

A mes amis,

A tous mes enseignants,

Ce travail est dédié a vous ...

M. BOUMESLI

RESUME:

Le syndrome coronarien aigue est une urgence médicale, de pronostic vital généralement menacé, qui nécessite une prise en charge immédiate, et pour cela le diagnostic du syndrome doit être assuré et effectué dans les plus brefs délais.

Les biomarqueurs cardiaques jouent un rôle axial dans ce processus, ce qui fait du choix du marqueur idéal, un challenge qui touche plusieurs volets.

Notre objectif est d'analyser la corrélation entre la Troponine I ultrasensible, et les marqueurs cardiaques classiques (CK, LDH, ASAT).

Une étude transversale monocentrique a été réalisé sur une population de 40 patients de sexe différent (13 femmes et 27 hommes) souffrants d'un syndrome coronarien aigue.

Les résultats des dosages des marqueurs cardiaques classiques (CK, LDH, ASAT) ont été le sujet d'analyse par rapport à une méthode de référence, la Troponine Ultrasensible, afin de voir l'existence d'une corrélation significative entre les valeurs.

Les valeurs obtenues après les dosages des différents paramètres inclus dans cette étude étaient 60% de valeurs élevées évoquées d'une atteinte cardiaque pour la CK, 63% pour la LDH et 50% pour l'ASAT, avec 100% des valeurs positives de troponine HS comme étant le biomarqueur de choix et celui utilisé pour diagnostiquer l'IDM chez les patients inclus dans notre étude.

Les résultats des examens statistiques réalisés à partir des concentrations obtenues ont montré l'absence de corrélation entre les biomarqueurs cardiaques classiques et la cTnI-hs, cela a été expliqué par plusieurs facteurs physiologiques et analytiques, principalement la haute sensibilité de la cTnI-us et la différence des temps nécessaire pour la détection des biomarqueurs étudiées

Mots clés : Troponine Ultrasensible, Corrélation, Créatine Kinase, Lactate déshydrogénase, Aspartate aminotransférase.

ملخص :

متلازمة الشريان التاجي الحادة تعد من الحالات الطبية المستعجلة و التي من الممكن أن تؤدي بحياة, الأمر الذي يستوجب تكفلا طبيا فوريا , و من اجل هذا فتشخيص المتلازمة يجب أن يكون دقيقا و في الوقت الكافي الكواشف الحيوية الخاصة بالقلب تحتل دورا أساسيا في هذا السياق مما يجعل اختيار الكاشف المناسب مهمة صعبة و تشتمل عدة جوانب هدفنا من هذه الدراسة هو تحري وجود علاقة إحصائية مترابطة بين تحليل التروبونين فائق الحساسية Troponine I ultrasensible و مختلف الكواشف الحيوية الكلاسيكية (CK, LDH, ASAT)دراسة إحصائية عرضية أحادية المركز أجريت على مجموعة من 40 مصابا من الجنسين (13 انثى و 27 ذكر) يعانون من متلازمة الشريان التاجي الحادة نتائج التحاليل الكلاسيكية كانت موضوع تحليل إحصائي بالنسبة للتروبونين فائق الحساسية ككاشف مرجعي , من اجل ملاحظة علاقة مترابطة بين مختلف الكواشف.

الأرقام الناتجة عن قياس تراكيز مختلف الكواشف المدرجة في الدراسة المعدة من طرفنا أظهرت نتائج إيجابية مؤشر عن إصابة المرضى المعنيين بمتلازمة الشريان التاجي 60% بالنسبة للكرياتين كيناز و بنسبة 63% للاكتات ديهيدروجينيز و 50% للأسبارتات أمينوترانسفيراز, أما نتائج التروبونين فائق الحساسية باعتباره الكاشف المستعمل في الكشف الروتيني عن الإصابات القلبية للمرضى المعنيين بالدراسة فقد بلغت 100%.

مجموع الدراسات الإحصائية المجراة على النتائج المحققة أظهرت غياب علاقة ترابطية بين الكواشف الكلاسيكية و التروبونين فائق الحساسية و يعود هذا لعدة عوامل فيزيولوجية و تحليلية أبرزها الحساسية العالية للتروبونين و الذي يسمح له برصد تراكيز منخفضة و في وقت مبكر مقارنة بالكواشف الأخرى .

الكلمات الرئيسية: التروبونين فائق الحساسية ، علاقة ارتباطية ، الكرياتين كيناز ، اللاكتات ديهيدروجينيز ، الأسبارتات أمينوترانسفيراز .

Abstract:

The acute coronary syndrome is considered as a medical emergency, that puts the patient's life on the line, which demands a spontaneous health care, for that the diagnosis process must be done in the most brief period, the cardiac biomarkers play an axial role on this process, which makes of the task of choosing the perfect cardiac biomarker a challenge that includes different aspects. Our objective of this study is to analyze correlation between the ultrasensitive troponin and the other classical biomarkers. The study involved a group of patients of different sex (13 women and 27 men) all suffering from an Acute myocardial infarction, The results of the analysis of the cardiac biomarkers are compared to the golden standard method of Ultrasensitive Troponin I, in order to Discover any possible correlations.

The values obtained after the assays realized on the various parameters included in this study were 60% of all cases had high values suggestive of cardiac necrosis for CK, 63% for LDH and 50% for ASAT, with a 100% of positive values for troponin US as the biomarker of choice and the one used to diagnose AMI at patients included in our study.

The results of the statistical examinations carried out from the concentrations obtained showed the absence of correlation between the classic cardiac biomarkers and the cTnI-hs, this was explained by several physiological and analytical factors, mainly the high sensitivity of the cTnI-us and the difference in the time required for the detection of other studied biomarkers.

Key words: Ultrasensitive Troponin, Correlation, Creatine Kinase, Lactate dehydrogenase, Aspartate aminotransferase

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Emplacement et morphologie générale du cœur ^[5]	2
Figure 2: Les différents sillons du cœur. ^[2]	3
Figure 3 : Atrium et auricule droits ouverts (Vue de droite) ^[10]	5
Figure 4: Atrium et ventricule gauche ouverts(vue de gauche) ^[10]	6
Figure 5 : coupe petit axe (transversale) du cœur ^[10]	7
Figure 6 : En systole : vue de la base après ablation des oreillettes ^[2]	8
Figure 7 : En diastole : vue de la base après ablation des oreillettes ^[2]	8
Figure 8: Structure de la paroi cardiaque ^[2, 3]	9
Figure 9 : Types de vaisseaux sanguins ^[13]	13
Figure 10 : Représentation simplifiée de la double circulation sanguine ^[14]	14
Figure 11: Diagramme de Wigger.....	16
Figure12 :Initiation et progression de la plaque d'athérome ^[16]	18
Figure 13 : Évolution des marqueurs de nécrose myocardique et de définition universelle de l'IDM ^[92]	26
Figure 14 : Cinétique de libération des marqueurs cardiaques ^[10]	27
Figure 15 : La troponine en milieu physiologique (formes active et inactive) ^[50]	29
Figure 16 : Interprétation des résultats de Troponine Hypersensible.....	35
Figure 17 : Structure tridimensionnelle de la myoglobine ^[50]	44
Figure 18: Structure de LDH ^[50]	49
Figure 19:Tube de prélèvement sanguin hépariné.....	56
Figure 20 : Immuno--analyseur miniVIDAS.....	57
Figure 21: L'automate d'analyse biochimique SELECTRA-Pro M.....	58
Figure 22: Spectrophotomètre semi-automatique Mindray - spectrophotomètre BA-88A.....	58
Figure 23 : Principe de dosage Immuno-enzymatique de la cTnI-hs.....	59
Figure 24: valeurs des marqueurs cardiaques chez la population totale	63
Figure 25: Variation des valeurs de cTnI-us dans la population totale étudiée.....	64
Figure 26 : Variation des valeurs de CK dans la population totale étudiée.....	65
Figure 27 : Variation des valeurs de LDH dans la population totale étudiée.....	65
Figure 28 : Variation des valeurs de l'ASAT dans la population étudiée.....	66
Figure 29 : variations de l'ensemble des valeurs des marqueurs cardiaques par patient.....	67
Figure 30: Valeurs de cTnI stratifiées par sexe.....	68
Figure 31: Valeurs de CK stratifiées par sexe	68
Figure 32: Valeurs de LDH stratifiées par sexe	69
Figure 33 : Valeurs de ASAT stratifiées par sexe.....	69

Figure 34 : corrélation des valeurs de CK avec celles de cTnI-us.....	71
Figure 35 : corrélation des valeurs de LDH avec celles de cTnI-us.....	72
Figure 36 : corrélation des valeurs de ASAT avec celles de cTnI-us.....	73

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Classification des différents types d'IDM ^[31]	20
Tableau 2 : Principe des techniques recommandées pour le dosage de l'activité de LDH total. ^[126]	50
Tableau 3 : valeurs normales de Aspartate Aminotransférase en fonction du genre, âge et méthode utilisé ^[128]	53
Tableau 4 : Tableau descriptive des valeurs des marqueurs cardiaques chez la population totale.....	63
Tableau 5 : Valeurs moyenne des marqueurs biologiques dans la population étudiée.....	70

LISTE DES ABREVIATIONS :

ANT : Antérieur
AVC : Accident Ventriculo-Cérébrale
ASAT : Aspartate-Amino-Transférase
ALAT : Alanine-Amino-Transférase
ATP : Adénosine triphosphate
Ac : Anticorp
ACC : American College of Cardiology
AMP : Adénosine mono-phosphate
CK , CPK : Creatine Kinase (Creatine Phospho-kinase)
cTnI : cardiac Troponine I
cTnC: cardiac Troponine C
DGKC : Deutsche Gesellschaft für keltische Studien
ECG : Electrocardiogramme
EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétique
ELISA : Enzyme- Linked ImmunoSorbent Assays
ESC : European society of cardiology
FV : Febrillation ventriculaire
h-FABP : Heart Fatty Acid Binding Protein
IDM : Infarctus Du Myocarde
Inf : Inferieur
IMA : Ischemia-Modified Albumin
IFCC : International Federation of Clinical Chemistry
KD : kilo Dalton
LDL : Low Density Lipoprotein
LDH : Lactate Déshydrogénase
MDH : Malate Déshydrogénase
Mb : Myoglobine
NSTMI : Non-ST-segment elevation Myocardial Infarction
OMS : Organisation Mondiale de Sante
OAP : Œdème aigu du poumon
PM : Poids Moléculaire
PAC : Pontage Aorto-Coronarien
RAo: rétrécissement aortique
SCA : Syndrome Coronarien Aigu
STMI : ST-segment elevation Myocardial Infarction
SFBC : Société française de Biologie Clinique
SSCC : Scandinavian Society of Clinical Chemistry
TV : Trouble Ventriculaire
TGO : Transaminase Glutamique-Oxaloacétique
TGP: Glutamate-Pyruvate Transaminase
TnI: Troponine I
TnC: Troponine C
TnT: Troponine T
UV : Ultraviolet
VES : Volume d'éjection systolique
VTS : Volume TéléSystolique

SOMMAIRE

I. Introduction :	1
II. LE CŒUR : Rappelle Histo-physiologique	2
1. Anatomie du cœur	2
1.A. Emplacement et situation :	2
1.B. description extérieur :	2
1.C. configuration interne :	3
1.D. Connexions vasculaires:	7
1.E. Appareils valvulaires :	8
2. HISTOLOGIE DU CŒUR :	8
2.A. Le péricarde	9
2.B. Le myocarde	10
a) Le myocarde proprement dit :	10
b) le système cardionecteur ou excitoconducteur.	11
2.C. L'endocarde	11
3. Physiologie cardiaque :	12
3.A. Rappel :	12
3.B. Physiologie générale :	13
3.C. le cycle cardiaque :	14
a) Les définitions :	14
b) Le Cycle proprement dit :	15
III. SYNDROME CORONARIEN AIGU :	17
1. Définition :	17
2. Etiologie :	17
2.A. Athérosclérose :	17
a) Définition :	17
b) Mécanisme de l'atherosclerose :	17
2.B. Autres Etiologies :	18
3. Physiopathologie :	19
3.A. Dysfonctionnement myocardique :	19
3.B. Infarctus du myocarde :	19
3.C. Dysfonctionnement électrique :	21
4. Classification du syndrome coronarien aigu :	21
a) L'angor instable (insuffisance coronaire aiguë, angor de pré-infarctus, syndrome intermédiaire)	21
b) Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST :	21
c) Infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST :	22
5. Diagnostic du syndrome coronarien aigu :	22
5.A. Clinique :	22
a) Interrogatoire :	22
b) Examen clinique :	23
5.B. Paraclinique :	23
a) Electrocardiogramme :	23
b) Radiographie du thorax :	24
c) Echocardiographie :	24
d) Coronarographie :	24
e) Biomarqueurs cardiaques : (chapitre IV.)	24
IV. L'EXPLORATION DE L'ATTEINTE CARDIAQUE :	25
1. Les Biomarqueurs de l'atteinte cardiaque :	26
1.A. La Troponine :	28
a) Structure et caractéristiques :	28
b) Dosage :	30

c)	Interprétation des résultats :.....	34
1.B.	Créatine Kinase :.....	37
a)	Structure et caractéristiques :.....	37
b)	Dosage :.....	39
c)	Interprétation des résultats :.....	41
1.C.	Myoglobine :.....	44
a)	Structure et caractéristiques :.....	44
b)	Dosage :.....	45
c)	Interprétation des résultats :.....	46
1.D.	Lactate Déshydrogénase :.....	48
a)	Structure et caractéristiques :.....	48
b)	Dosage :.....	49
c)	Interprétation des résultats :.....	51
1.E.	Transaminases :.....	52
a)	Structure et caractéristiques :.....	52
b)	Dosage :.....	52
c)	Interprétation des résultats :.....	53
V.	Objectifs :.....	55
•	Objectif principal :.....	55
•	Objectif secondaire :.....	55
VI.	Matériel et méthodes :.....	56
1.	Design et cadre de l'étude :.....	56
2.	Matériel :.....	56
3.	Méthodes de dosage :.....	59
3.A.	Dosage de La Troponine I Hypersensible (cTnl-hs) :.....	59
3.B.	Dosage de la Créatine Kinase (CK) :.....	60
3.C.	Dosage de Lactate déshydrogénase (LDH) :.....	61
3.D.	Dosage de l'Aspartate Aminotransférase (ASAT) :.....	62
VII.	Résultats :.....	63
1.	Distribution des valeurs élevé des marqueurs cardiaques chez la population totale :.....	63
2.	Distribution de biomarqueurs cardiaques dans la population étudiée :.....	64
a)	Troponine Hypersensible :.....	64
b)	Créatine Kinase :.....	65
c)	Lactate déshydrogénase :.....	65
d)	Aspartate déshydrogénase :.....	66
3.	Distribution des résultats du dosage des marqueurs cardiaque stratifiés par le sexe :.....	68
3.A.	Valeurs moyenne des marqueurs cardiaques dans la population étudiée stratifiées par sexe :.....	70
4.	Corrélation entre la Troponine hypersensible et les marqueurs biologiques :.....	71
VIII.	Discussion :.....	74
IX.	Conclusion :.....	76
	Références :.....	77

I. Introduction :

Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires seraient la première cause de mortalité dans le monde ; avec plus de 17 millions de décès par an. ^[1]

Ces maladies, tel que le Syndrome Coronarien aigue ; font parties des raisons de consultations les plus fréquentes aux urgences, le plus souvent le pronostic vital est mis en jeu, Dès lors une prise en charge immédiate est nécessaire, après une clinique généralement apparente, on effectue un ECG, suivi des examens biologiques.

Les défis rencontrés durant le diagnostic de l'SCA, plus précisément l'intervalle chronologique très étroit lié à l'urgence et l'incertitude qui cause d'erreurs de diagnostic allant jusqu'à 18% des cas, étaient le motive de développer et de découvrir de nouvelles molécules qui répond aux critères exigés.

Le taux de troponine est actuellement le marqueur biologique de choix afin de déterminer une détresse du muscle cardiaque et de son étendue, mais depuis la première définition de l'IDM en 1984 plusieurs molécules et enzymes ont été utilisés pour le but de détecter la nécrose cardiaque , chaque biomarqueurs a ces propres propriétés physiologique et analytiques et avec des méthodes de détections différents, permettant de poser plusieurs hypothèses concernant leurs utilité dans le diagnostic, le suivie et pronostique des syndromes coronarien aigu et au quel point ces biomarqueurs peuvent substituer ou compléter la méthode de choix cTnI-us .

Pour cela nous avons choisi de nous intéresser dans cette étude aux méthodes de dosage de ce gold standard et des autres biomarqueurs traditionnels et d'essayer d'élaborer une corrélation entre eux, ces marqueurs sont : CPK, LDH, et ASAT.

II. LE CŒUR : Rappel Histo-physiologique

Le cœur, un organe essentiel du corps humain et de sa santé. Son rôle est parfois simplifié de pompe à sang, il permet d'alimenter un vaste réseau d'artères et de capillaires afin d'assurer e nourrir et de débarrasser les déchets de l'organisme.

C'est un muscle strié creux formé de 4 cavités : 2 cavités droites et 2 cavités gauches, formant respectivement le cœur droit et le cœur gauche.

1. Anatomie du cœur

1.A. Emplacement et situation :

le cœur se situe dans la cavité central du thorax :le mediastin , plus précisément le mediastin inferieur moyen. Il est en position oblique, sa base vers le poumon droit et son apex vers le 5eme espace intercostale .Décalé à raison de 2/3 vers la gauche et 1/3 vers la droite, il s'entoure d'un sac péricardique pour sa protection, la coupole diaphragmatique en dessous, le sternum en avant et l'osophage en arrière .

(fig 1). [2,3,4]

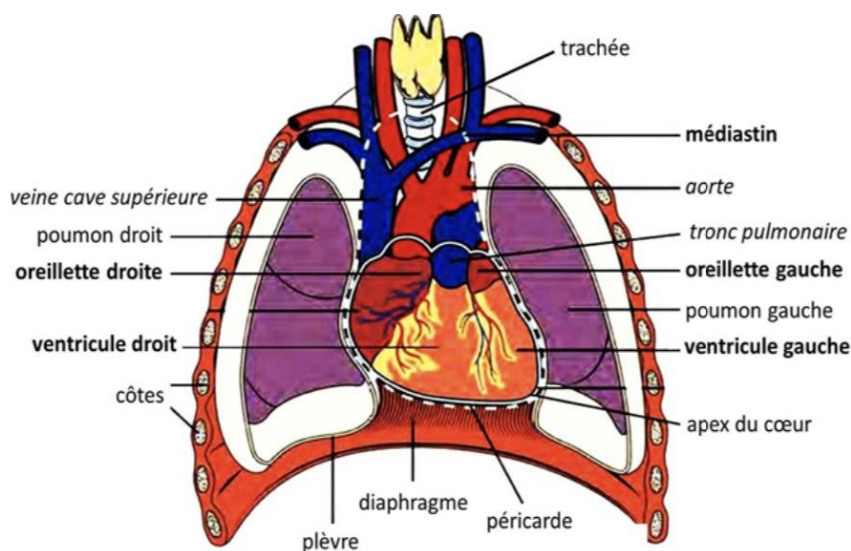


Figure1: Emplacement et morphologie generale du coeur[5]

1.B. description exterieur :

Le cœur est de forme **pyramidale triangulaire**, avec un grand axe oblique en avant, Ses faces sont antérieures, inférieures et gauche. Elles sont parcourues par un **sillon auriculo-ventriculaire**, perpendiculaire au grand axe du cœur, séparant les deux oreillettes en arrière des deux ventricules en avant et en bas et un **sillon inter- auriculaire** puis **inter-ventriculaire** perpendiculaire au précédent constituant le plan de clivage entre le cœur droit et le cœur gauche. (fig 02)

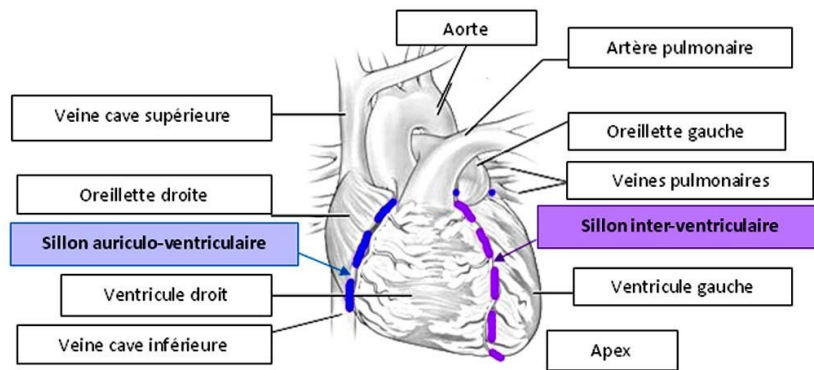


Figure2: les différents sillons du cœur. [2]

- Sur une vue antérieure, la face sterno costale présente l'atrium droit qui reçoit la veine cave supérieure et la veine cave inférieure. le ventricule droit est surmonté par le troc de l'artère pulmonaire.

On peut aussi apercevoir le ventricule gauche, très épais et l'aorte ascendante, en arrière et à droite de l'artère pulmonaire. [6]

- Sur une vue postérieure ou dorsale, la base est constituée par la face postérieures des deux atriums, séparés par un sillons en forme de S : le sillon inter atrials postérieur.

L'atrium droit est vertical. L'atrium gauche est plutôt horizontal et reçoit les 4 veines pulmonaire ; 2 droites et 2 gauches. Les 2 atriums ont un petit prolongement en cul de sac appelé auricule.

La croix des sillons est le point de rencontre entre les sillons inter-atriaux postérieur, inter-ventriculaires postérieur et atrio-ventriculaires. [6]

- la face diaphragmatique est essentiellement occupée par le ventricule gauche et par le sillon inter-ventriculaire postérieur. [6]

- la face gauche est constitué également par la paroi latérale du ventricule gauche, et le sillon atrio-ventriculaire. [6]

1.C. configuration interne :

le cœur se compose de quatre chambre bien distinctes ; 2 atriums et 2 ventricules, qui forment le cœur droit et le cœur gauche.

-Atrium droit :

Il a la forme d'une cavité oblongue à grand axe vertical. Il reçoit la veine cave supérieure dont le trajet terminal est oblique en bas et en arrière jusqu'à son abouchement à la partie supérieure de la cavité. En

avant de cet orifice s'ouvre l'auricule droite, de forme triangulaire à sommet antérieur, qui va se placer au contact de la partie initiale de l'aorte.

La veine cave inférieure, oblique en haut et en avant se termine dans la partie inférieure de la cavité atriale, ce dernier est bordé en avant par la valvule de la veine cave inférieure (d'Eustachi), non continente, dont la partie gauche se perd dans le septum inter-atrial. Ces derniers centimètres des veines caves et leur abouchement dans l'atrium droit. [1,3]

L'orifice du sinus coronaire, voie de drainage du sang veineux myocardique, se situe contre le septum inter-atrial dans la paroi caudale de l'atrium, ventralement et à gauche de l'orifice de la veine cave inférieure : son diamètre est de 12 mm.

L'orifice atrioventriculaire droit (tricuspide) s'ouvre dans la face antérieure de l'atrium droit, à sa partie inférieure. [7,8] (Fig 03)

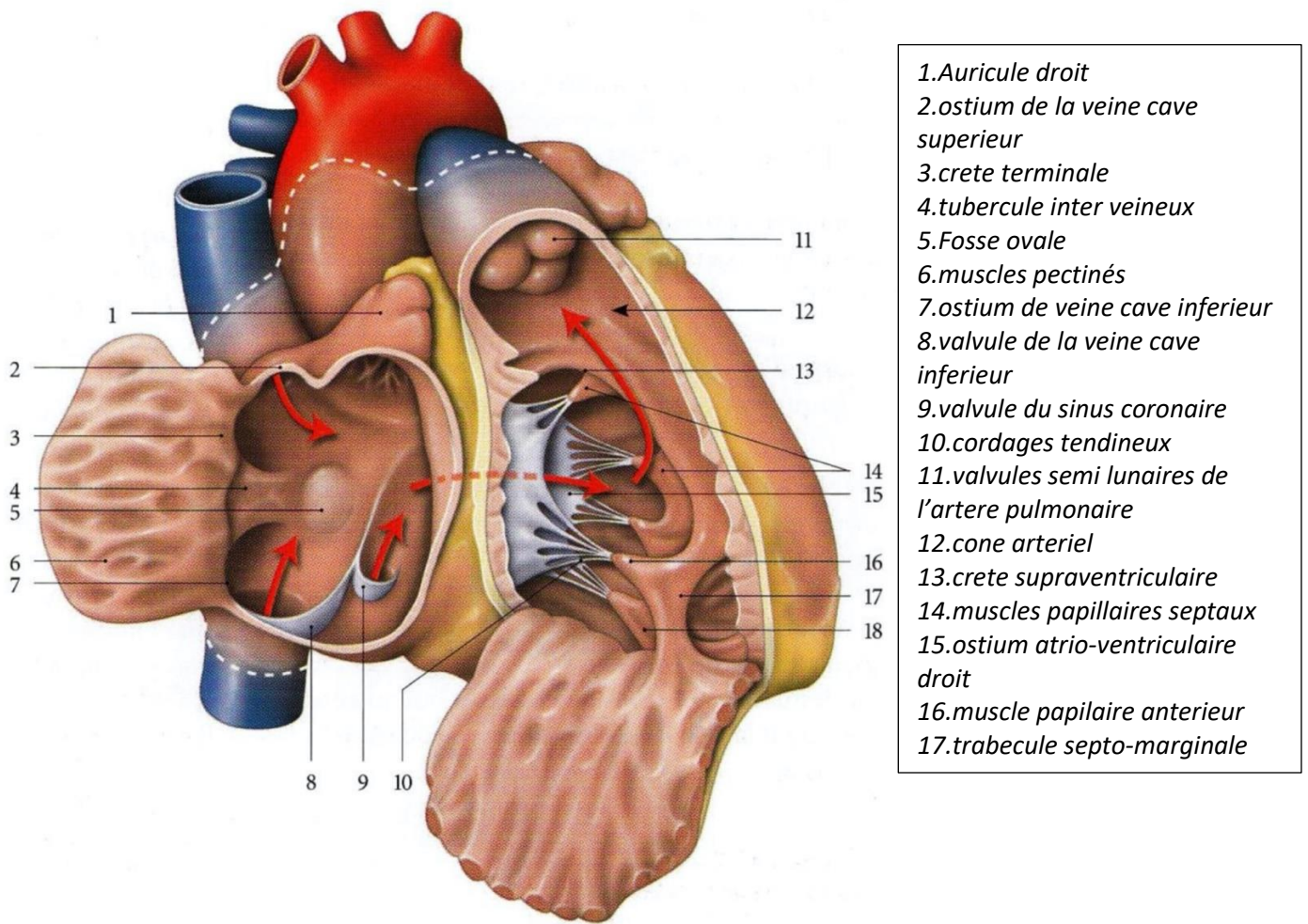
-Ventricule droit :

Il a la forme d'une pyramide triangulaire : sa forme va donc être triangulaire en coupe. Sa paroi est moins épaisse que celle du ventricule gauche et plus irrégulière, marquée sur sa face interne par des reliefs musculaires. En coupe petit axe, il s'enroule autour du ventricule gauche (fig 05)

Les muscles papillaires, attachant les cordages retenant les cuspidés de la valve, sont individualisés sur le versant interne des faces du ventricule droit. Sur la paroi antérieure, le muscle papillaire antérieur donne insertion aux cordages de la valve antérieure. Au niveau de la paroi septale deux groupes de muscles papillaires septaux (supérieur pour les cordages des valves septale et antérieure, et inférieur pour les cordages de la valve postérieure), sont complétés par la trabécule septo-marginale, tendue entre la base du muscle papillaire antérieur et la paroi antérieure. Cette trabécule septo-marginale se prolonge sur la paroi septale par une saillie musculaire, la crête supra-ventriculaire (éperon de Wolff).

Au sein de la cavité ventriculaire deux chambres différentes sont plus nettement individualisées qu'au niveau du ventricule gauche. La cuspidé antérieure de la valve tricuspide et ses cordages, le muscle papillaire antérieur, la trabécule septo-marginale prolongée par la crête supra-ventriculaire, constituent une cloison à claire-voie séparant la chambre de remplissage (postéro-inférieure) de la chambre de chasse (infundibulum ou cône artériel).

Le sommet de celle-ci, tronqué, est occupé par l'ostium pulmonaire de 20 à 22 mm de diamètre orienté en haut, à gauche et un peu en arrière. Cet orifice est séparé de l'anneau tricuspide par l'anneau aortique, et cette discontinuité entre anneau tricuspide et anneau artériel pulmonaire permet d'individualiser de façon nette la structure conale. [7,8,9] (fig 3)



1. Auricule droit
2. ostium de la veine cave supérieure
3. crete terminale
4. tubercule inter veineux
5. Fosse ovale
6. muscles pectinés
7. ostium de veine cave inférieure
8. valvule de la veine cave inférieure
9. valvule du sinus coronaire
10. cordages tendineux
11. valvules semi lunaires de l'artere pulmonaire
12. cone arteriel
13. crete supraventriculaire
14. muscles papillaires septaux
15. ostium atrio-ventriculaire droit
16. muscle papilaire anterieur
17. trabecule septo-marginale

Figure 3 : Atrium et auricule droits ouverts (Vue de droite) [10]

-Atrium gauche :

En forme d'ovoïde horizontal, sa cavité est triangulaire sur les coupes des 4 cavités et grand axe du ventricule gauche. Sa face postérieure, qui occupe la plus grande partie de la face postérieure du cœur (base) reçoit les veines pulmonaires : deux supérieures et deux inférieures.

En avant de la veine pulmonaire supérieure gauche est suspendu l'auricule gauche, en forme de doigt de gant dirigé vers l'avant et dont la cavité, partiellement comblée de colonnes charnues, est parfois virtuelle. Sa paroi septale, est fine et le sépare de l'atrium droit.

L'orifice atrio-ventriculaire mitral est situé dans la face antérieure, en fait en situation inférieure du fait de l'orientation en bas, en avant et à gauche du cœur. [7,8,9] (fig04)

-Ventricule gauche :

Il forme une cavité ovoïde dont les parois sont épaisses, lisses. L'épaisseur pariétale ne dépasse pas 10 mm en diastole et se majore en systole. On décrit quatre parois, septale (postéromédiale), postéro-latérale, supérieure et inférieure.

Au niveau des parois vont s'implanter les muscles papillaires (piliers) qui vont, par l'intermédiaire de cordages tendineux, maintenir les valves de l'appareil mitral. Le muscle papillaire postérieur est en situation plus apicale que son homologue antérieur, situé environ au tiers moyen de la face antérieure. En systole ventriculaire, les deux muscles papillaires s'imbriquent l'un dans l'autre. La cavité est divisée, moins nettement qu'au niveau du ventricule droit, en deux chambres séparées par la cuspside antérieure de la valve mitrale et les cordages qui la rattachent à la paroi ventriculaire. À gauche de ce rideau valvulaire se trouve la chambre de remplissage, irrégulière, où se situe l'orifice atrio-ventriculaire gauche ; à droite la chambre de chasse, lisse, s'évacue par l'ostium valvulaire aortique. [7,8,9] (fig 04)

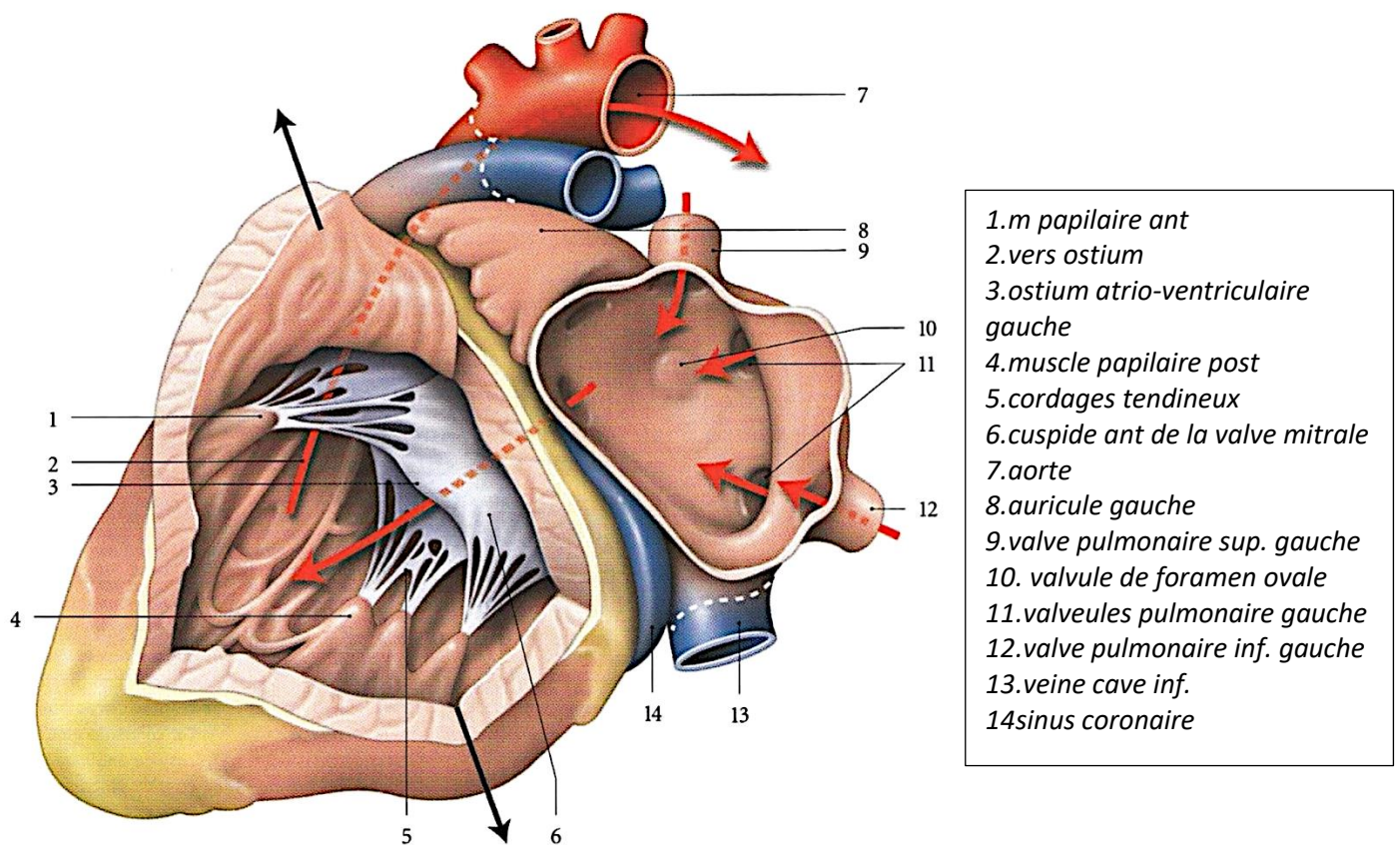


Figure 4: Atrium et ventricule gauche ouverts (vue de gauche) [10]

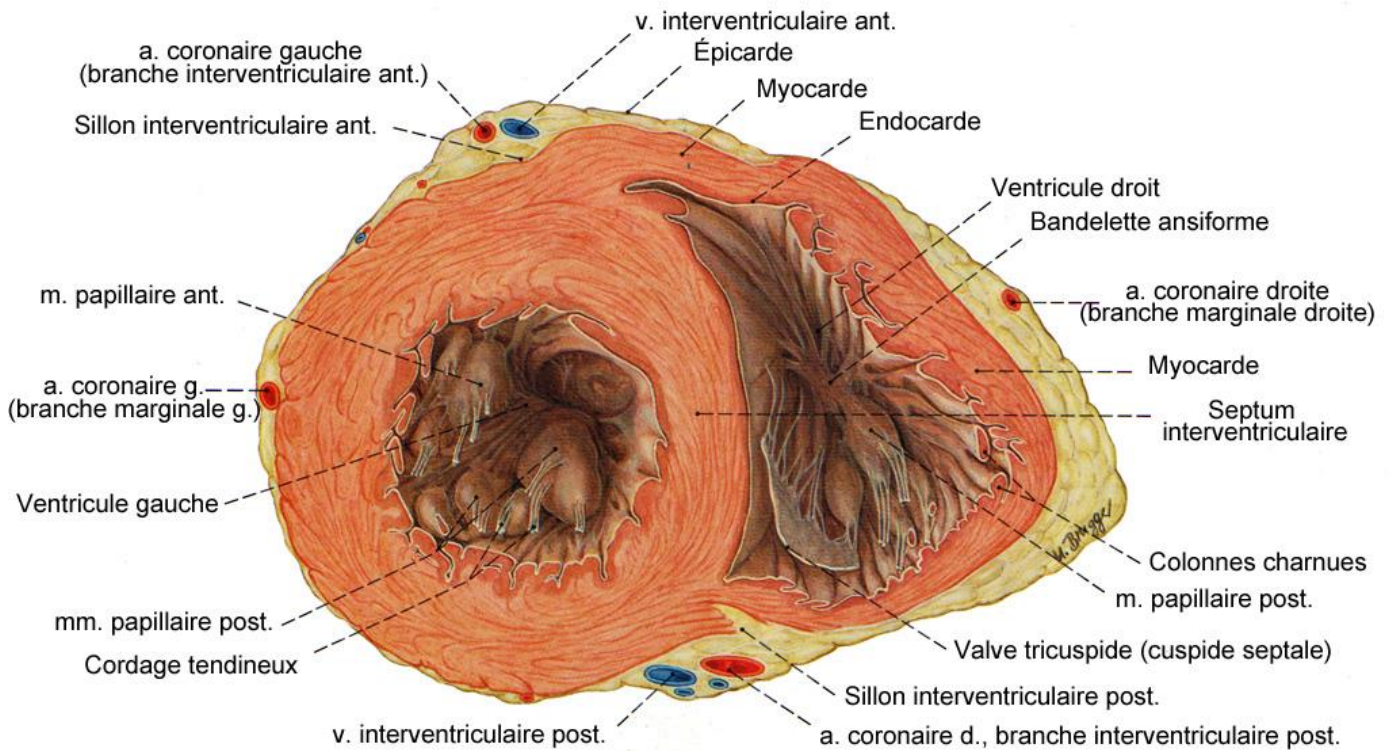


Figure 5 : coupe petit axe (transversale) du cœur ^[10]

1.D. Connexions vasculaires:

Afin d'assurer la circulation sanguine, chaque cavité du cœur est connectée à un ou plusieurs vaisseaux, qui sont comme suit :

.La veine cave supérieure : c'est une veine large et courte, elle débarasse les organes du haut du corps (au dessus du diaphragme) du sang desoxygéné et s'en defait dans l'atrium droit. ^[10]

.La veine cave inferieure : son rôle est identique à la precedente, sauf que celle-ci nait par un embrenchement des deux veines iliaques communes , elle s'achevera dans l'atrium droit. ^[10]

.L'Aorte : C'est l'artère principale du corps, et l'origine de tous les artères. Elle nait du ventricule gauche, d'où le sang oxygéné est expulsé à travers l'orifice aortique. ^[10]

.Les veines pulmonaires : Elles sont au nombre de quatre, elles permettent d'acheminer le sang oxygéné, en provenances des poumons, et se jettent toutes dans l'atrium gauche. ^[10]

1.E. Appareils valvulaires :

Chaque orifice auriculo-ventriculaire est constitué d'un appareil valvulaire formé par un anneau fibreux, des valvules, des cordages rattachant les valvules aux piliers musculaires s'insérant eux-mêmes sur l'endocarde. L'orifice tricuspide possède 3 valvules, qui forment la valve tricuspides et l'orifice mitral n'en possède que deux appelées grande et petite valve (ou valve antérieure et valve postérieure). (Fig 6 et 7)
Les orifices aortique et pulmonaire sont constitués d'un anneau fibreux et de trois valves dites sigmoïdes. Les abouchements veineux (VCI,VCS,VP) n'ont pas de système valvulaire. [2,3,4]

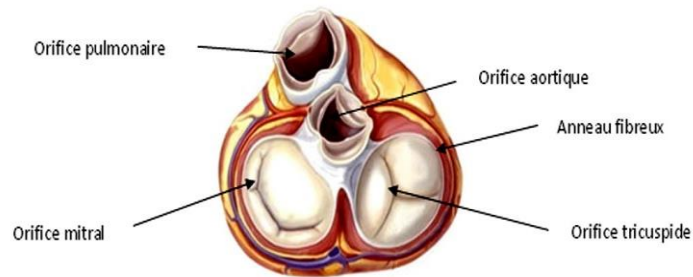


Figure 6 : En systole : vue de la base après ablation des oreillettes [2]

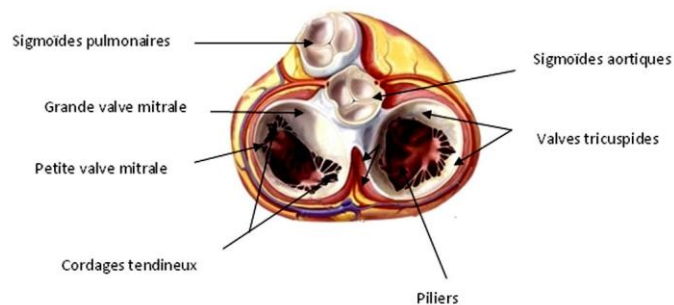


Figure7 : En diastole : vue de la base après ablation des oreillettes [2]

2. HISTOLOGIE DU CŒUR :

La paroi du cœur est composée de trois tuniques superposées de l'extérieur vers l'intérieur :

- l'épicarde (qui fait partie intégrante du péricarde)
- le myocarde
- l'endocarde

Ces 3 tuniques sont richement vascularisées. (Fig 8)

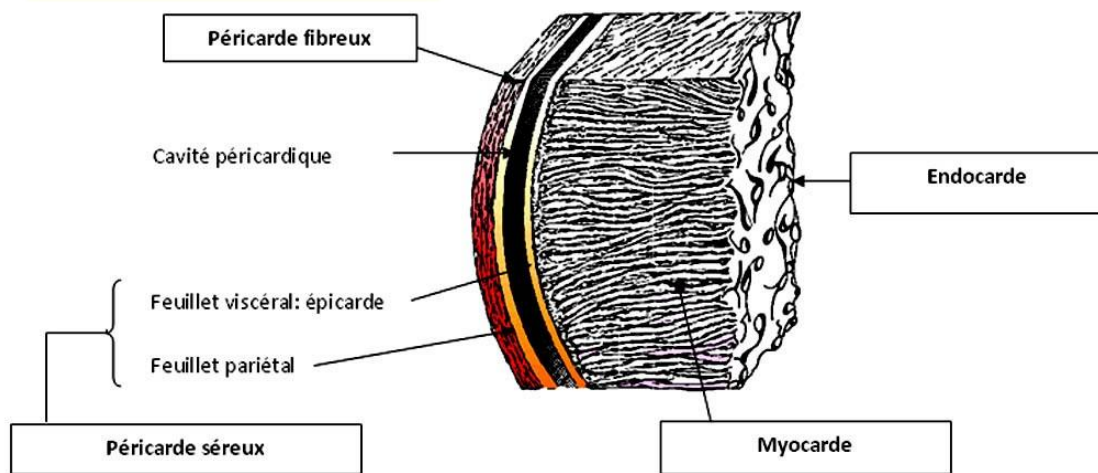


Figure 8: structure de la paroi cardiaque^[2, 3]

2.A. Le péricarde

Le péricarde est le sac fibro-membraneux qui entoure le cœur. Il est constitué de deux parties: vers l'extérieur : le péricarde fibreux et vers l'intérieur : le péricarde séreux

- Le péricarde fibreux :

Le péricarde fibreux est composé d'un tissu conjonctif très résistant qui a pour fonction de protéger le cœur et de le maintenir en place dans la cavité thoracique. Pour cela, le péricarde fibreux est fixé en bas au diaphragme et sur les côtés aux plèvres séreuses (qui entourent les poumons).

- Le péricarde séreux :

Il est lui-même composé de deux feuillets :

.Le feuillet pariétal (vers l'extérieur), qui tapisse la face interne du péricarde fibreux.

.Le feuillet viscéral (vers l'intérieur), également appelé épicarde, est la tunique externe du cœur, en contact étroit avec le myocarde.

Les deux feuillets du péricarde séreux ne sont pas accolés et délimitent une cavité virtuelle fermée appelée la cavité péricardique. Dans la lumière de cette cavité, les deux feuillets sécrètent une petite quantité d'un liquide clair : le liquide péricardique. Ce liquide joue un rôle capital dans le fonctionnement du cœur.

En effet, il sert de lubrifiant, réduisant au minimum les frottements du cœur avec les structures voisines. Il facilite ainsi la succession de contractions et distensions du muscle cardiaque. ^[2,3,11]

2.B. Le myocarde

Le myocarde est la couche musculaire du cœur, doté de la faculté de se contracter. Il correspond à la couche moyenne et est constitué de deux types de tissus :

a) Le myocarde proprement dit :

Les cellules musculaires ou cardiomyocytes représentent la grande majorité du myocarde (environ 99%). Ils sont excitables et contractiles. Courts et épais, leur forme est en X ou Y.

Ils possèdent un noyau unique central et un cytoplasme riche en myofibrilles contractiles d'actine et de myosine. Ils possèdent également de nombreuses mitochondries, afin de satisfaire les besoins en énergie. Les cellules musculaires cardiaques présentent également la particularité d'être reliées par de nombreuses jonctions intercellulaires particulières appelées les disques intercalaires (ou stries scalariformes).

Cette organisation assure la cohésion et la synchronisation des cellules musculaires cardiaques au cours de la contraction. On dit d'ailleurs que les cardiomyocytes fonctionnent de manière coordonnée tel un syncytium.

On remarque cependant que le myocarde est formé de deux syncytiums indépendants :

- le myocarde auriculaire
- le myocarde ventriculaire

Ces deux réseaux de cardiomyocytes sont séparés par un anneau cartilagineux qui entoure les orifices auriculo-ventriculaires (mais également les orifices de l'aorte et de l'artère pulmonaire). Cet anneau cartilagineux joue un rôle important d'isolation électrique entre les oreillettes et les ventricules, empêchant la propagation de la contraction directement des oreillettes aux ventricules. D'un point de vue structurel, l'épaisseur du myocarde est dépendant de la fonction des cavités. On remarque ainsi qu'il est très fin dans les oreillettes et épais dans les ventricules. Mais aussi le ventricule gauche est jusqu'à quatre fois plus épais que le droit, du fait qu'il doit envoyer le sang dans la circulation sanguine à travers tout le corps.

La face intérieure du myocarde ventriculaire présente des proéminences qui font saillies dans la lumière des ventricules. Ce sont les muscles papillaires. Reliés aux valvules auriculo-ventriculaires par des cordages tendineux, ils permettent le renforcement des valvules.

Le myocarde présente enfin à sa surface un réseau de petits vaisseaux, les vaisseaux coronaires, qui assure son irrigation. ^[2,3,11]

b) le système cardionecteur ou excitoconducteur.

Il est capable de générer rythmiquement et automatiquement l'excitation cardiaque, responsable de l'activité contractile du myocarde proprement dit.

Il représente uniquement 1% du myocarde. Il correspond à un ensemble de cellules musculaires cardiaques modifiées classés en deux types

i) Les cellules nodales :

sont des cellules uninucléés cylindriques ou fusiformes dont le cytoplasme contient très peu de myofibrilles contractiles. Ces cellules présentent des particularités structurelles, notamment au niveau membranaire ce qui leur permet de se dépolariser de manière spontanée, faisant d'elles des cellules dites auto-excitables (excitation sans aucune intervention extérieure qu'elle soit chimique ou électrique).

Ces cellules peu différenciées sont appelées myocytes nodaux ou cellules cardionectrices. Elles sont localisées en plusieurs endroits du cœur où elles forment des amas reliés entre eux (mais ayant leur rythme propre) :

- Le nœud sinusal : est un amas, en forme de croissant, de cardiomyocytes nodaux localisés dans la paroi de l'oreillette droite. Il est considéré comme le pacemaker cardiaque.

- Le nœud auriculo-ventriculaire : également appelé le nœud septal, est localisé dans le plancher de l'oreillette droite, Il traverse l'anneau cartilagineux et constitue normalement le seul lieu de passage de l'excitation entre les oreillettes et les ventricules.

ii) Les cellules de Purkinje :

Sont situées dans les branches du faisceau de His et dans le réseau de Purkinje beaucoup plus volumineuses que les cardiomyocytes contractiles. Leur cytoplasme est abondant, clair, riche en glycogène et en mitochondries, pauvre en myofibrilles.

La conduction de l'onde de dépolarisation se fait à une vitesse 4 à 5 fois plus élevée que dans les cardiomyocytes contractiles banals.

2.C. L'endocarde

L'endocarde correspond à la tunique interne du cœur. De faible épaisseur (<1mm), il tapisse toutes les cavités cardiaques et également les valvules cardiaques.

Il présente plusieurs couches :

-une couche épithéliale interne : l'endothélium

-une couche conjonctive sous-endothéliale externe : Celle-ci est riche en fibres élastiques et est traversée par les vaisseaux coronaires.

3. Physiologie cardiaque :

L'appareil cardio-vasculaire assure la circulation du sang pour véhiculer l'oxygène et les nutriments nécessaires aux cellules et en évacuer les déchets permettant le maintien du métabolisme général.

Schématiquement, l'appareil cardio-vasculaire se compose d'une pompe à fonctionnement alternatif (le cœur), d'un réseau de distribution à haute pression (les artères) se terminant par des résistances variables (les artérioles), d'un circuit de petits vaisseaux au niveau desquels s'effectuent les échanges (les capillaires), et d'un circuit de retour à basse pression vers le cœur (les veines). ^[2,12]

3.A. Rappel :

Artères : Les artères constituent les vaisseaux où le sang, riche en oxygène, part du cœur pour atteindre les différentes structures du corps, exception faite pour la circulation pulmonaire et placentaire. Il existe différents types d'artères en fonction de leur structure.(fig 9) ^[2,12]

Veines : Les veines constituent les vaisseaux où le sang, pauvre en oxygène, quitte la périphérie pour rejoindre le cœur, sauf pour la circulation pulmonaire et placentaire. A partir des capillaires, les veinules, petites veines, récupèrent le sang pauvre en oxygène et rejoignent les veines. Les veines ont la particularité de pouvoir contenir plus de sang que les artères. Afin de faciliter le retour veineux, les veines des membres inférieurs possèdent des valvules.(fig 9) ^[2,12]

Capillaires : Formant un réseau ramifié, les capillaires sont des vaisseaux très fins, avec un diamètre allant de 5 à 15 micromètres. Ils font la transition entre les artérioles et les veinules. Ils permettent à la fois la distribution du sang oxygéné et des nutriments ; et à la fois la récupération du dioxyde de carbone et des déchets métaboliques.(fig 9) ^[2,12]

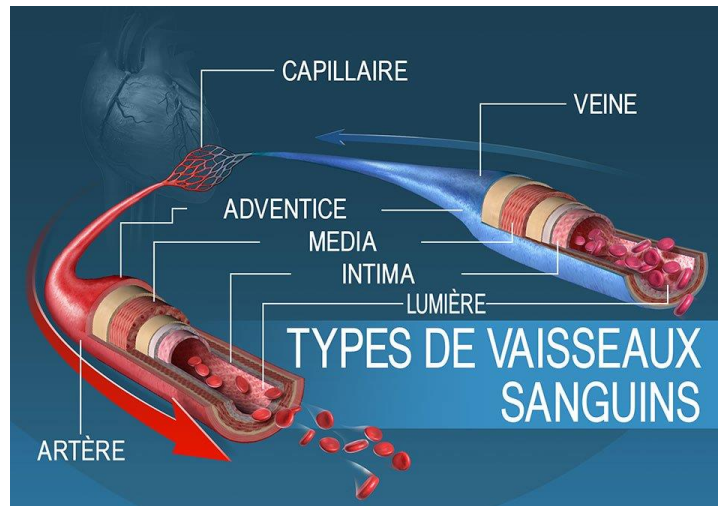


Figure 9 : types de vaisseaux sanguins¹³

3.B. Physiologie générale :

Le cœur comporte deux pompes propulsives fonctionnant parallèlement : le « cœur gauche » assurant la circulation systémique et le « cœur droit » assurant la circulation pulmonaire. Chacun comporte un atrium qui collecte le sang et un ventricule qui l'expulse vers l'artère pulmonaire en direction des poumons pour le ventricule droit et vers l'aorte en direction des autres organes pour le ventricule gauche. La circulation systémique alimente ainsi en parallèle les différents organes par les branches de division de l'aorte. Le sang issu de ces organes, pauvre en oxygène et riche en déchets est collecté par les veines caves inférieure et supérieure pour être ramené à l'atrium droit. La vascularisation du myocarde est assurée par les artères coronaires et le sinus coronaire qui s'abouche directement dans l'atrium droit. (fig10) .^[2,14]

Les poumons reçoivent par l'artère pulmonaire, du sang veineux dont la teneur en oxygène est faible, mais ils reçoivent en outre du sang artériel par les artères bronchiques (constituant la vascularisation systémique pulmonaire) qui se drainent dans l'atrium gauche, mêlant ainsi un peu de sang veineux au sang artériel ramené à l'atrium gauche par les veines pulmonaires. (fig10)

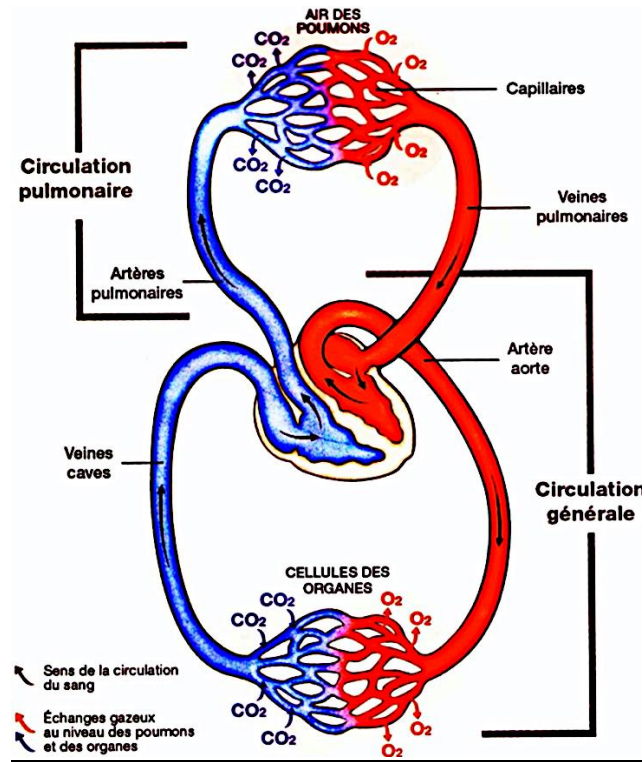


Figure 10 : représentation simplifiée de la double circulation sanguine^[14]

3.C. le cycle cardiaque :

La révolution cardiaque consiste en des alternatives de contraction et de relâchement du myocarde. La fréquence des contractions est environ égale à 75 à 80 pulsations / min pour un adulte. Ce chiffre peut varier en fonction des exercices, des émotions et du sommeil. . ^[2,14]

L'ensemble des phénomènes dont le cœur est le siège depuis le début d'une contraction jusqu'au début de la suivante s'appelle une révolution cardiaque. Elle comprend 3 temps :

- Systole auriculaire .
- Systole ventriculaire .
- Diastole générale = diastole auriculaire + diastole ventriculaire.

a) Les définitions :

La systole : c'est la phase du cycle cardiaque pendant laquelle les fibres du myocarde se contractent entraînant une diminution du volume des oreillettes ou des ventricules et comportant le phénomène d'éjection du sang qu'ils contiennent. . ^[15]

La diastole : c'est la période de relâchement du myocarde pendant laquelle les ventricules ou les oreillettes se remplissent de sang. ^[15]

La systole auriculaire : contraction des oreillettes, durée égale à 1/10 de seconde. Le sang qui remplissait les oreillettes est chassé dans les deux ventricules. Les valves auriculo-ventriculaires (tricuspide et mitrale) sont ouvertes car la pression des oreillettes est supérieure à celles des ventricules. Au moment de la contraction, pression très forte. ^[15]

La systole ventriculaire : contraction des ventricules, elle dure environ 3/10 de seconde. Pendant que les oreillettes se relâchent, les ventricules remplis de sang se contractent. La poussée du sang ferme les orifices auriculo-ventriculaires (tricuspides et mitrales) ou valves (premier bruit du cœur) empêchant le reflux du sang dans les oreillettes et entraînant l'ouverture des valves sigmoïdes, aortiques et pulmonaires. Le sang pénètre alors dans l'aorte et l'artère pulmonaire. ^[15]

La diastole générale : pause des oreillettes et des ventricules, c'est la période où repose du cœur. Pendant ce temps, le sang veineux achève de remplir les oreillettes relâchées et ce remplissage prépare la révolution cardiaque suivante. Le sang ne peut pas refluer dans les ventricules puisqu'il vient buter sur les valves sigmoïdes qui se ferment (deuxième bruit du cœur) Au total la révolution cardiaque dure 8/10 de seconde et la moitié est consacrée au repos du myocarde ($8/10 = 1/10 + 3/10 + 4/10$) . ^[15]

b) Le Cycle proprement dit :

La pompe cardiaque assure un débit pulsatile et cette dynamique est appelée cyclique d'où le terme de cycle cardiaque.

Le cycle cardiaque est décomposé en 4 temps :

- la contraction iso-volumique : juste après la fin de la dépolarisation auriculaire, l'onde de stimulation myocardique franchit le nœud auriculo-ventriculaire et se propage rapidement dans la masse ventriculaire qu'elle dépolarise. Celle-ci, de ce fait, se contracte : c'est le début de la *systole ventriculaire*. Le sang intraventriculaire se trouve alors comprimé, la pression intra-ventriculaire augmente rapidement et dépasse la pression qui règne dans l'oreillette ; elle ferme alors les valves auriculo-ventriculaires empêchant tout reflux. Il faut un certain temps pour que la pression intraventriculaire gauche atteigne puis dépasse la pression aortique et ouvre les sigmoïdes; ainsi, pendant les premiers centièmes de seconde de la systole ventriculaire, le volume de sang emprisonné dans le ventricule par la fermeture de la valve mitrale ne peut pas sortir par l'aorte. C'est la *phase de contraction isovolumétrique* qui précède la *phase d'éjection*. ^[2,3,4] (fig 10)

- l'éjection systolique débute lorsque la pression dans le ventricule dépasse celle dans l'aorte ou l'artère pulmonaire permettant l'ouverture des valves pulmonaires et aortiques et l'expulsion du sang hors des ventricules. Le volume de sang éjecté à chaque contraction ventriculaire appelé volume d'éjection ou *volume d'éjection systolique* (VES), ne constitue qu'une partie (*fraction d'éjection*) du volume

télédiastolique (80 ml environ sur 120-150 mL soit entre les deux-tiers et la moitié). Le résidu post-systolique ou *volume téléstolique* (VTS) ou encore volume résiduel, constitue un volume de réserve utilisable pour augmenter le volume d'éjection suivant. ^[2,3,4] (fig 10)

- la relaxation iso-volumétrique : juste après la fermeture des valves aortiques et pulmonaires, le sang ne peut ni sortir, ni entrer dans le ventricule dans lequel la pression, rapidement décroissante, reste pendant quelques centièmes de seconde trop élevée pour que les valves auriculo-ventriculaires puissent s'ouvrir : c'est le premier temps de la diastole ventriculaire. ^[2,3,4] (fig10)

- le remplissage ventriculaire : il est subdivisé en 2 phases, l'une dite *remplissage rapide* et l'autre dite *remplissage lent*. Quand la pression intra-ventriculaire devient inférieure à la pression auriculaire, les valves atrio-ventriculaires s'ouvrent et le sang, accumulé jusque là dans les oreillettes, passe dans les ventricules dont le volume augmente, rapidement d'abord, puis de plus en plus lentement, jusqu'à la contraction auriculaire. En effet, tout à la fin de la diastole ventriculaire, le nœud sinusal décharge, déclenchant la dépolarisation du myocarde auriculaire et donc sa contraction : c'est la *systole auriculaire*. Un supplément de sang est alors brusquement déplacé de l'oreillette vers le ventricule, entraînant une élévation transitoire de la pression auriculo-ventriculaire. Le volume ventriculaire est maximal en fin de diastole (*volume télédiastolique*), entre 100 et 150 ml. ^[2,3,4] (fig 10)

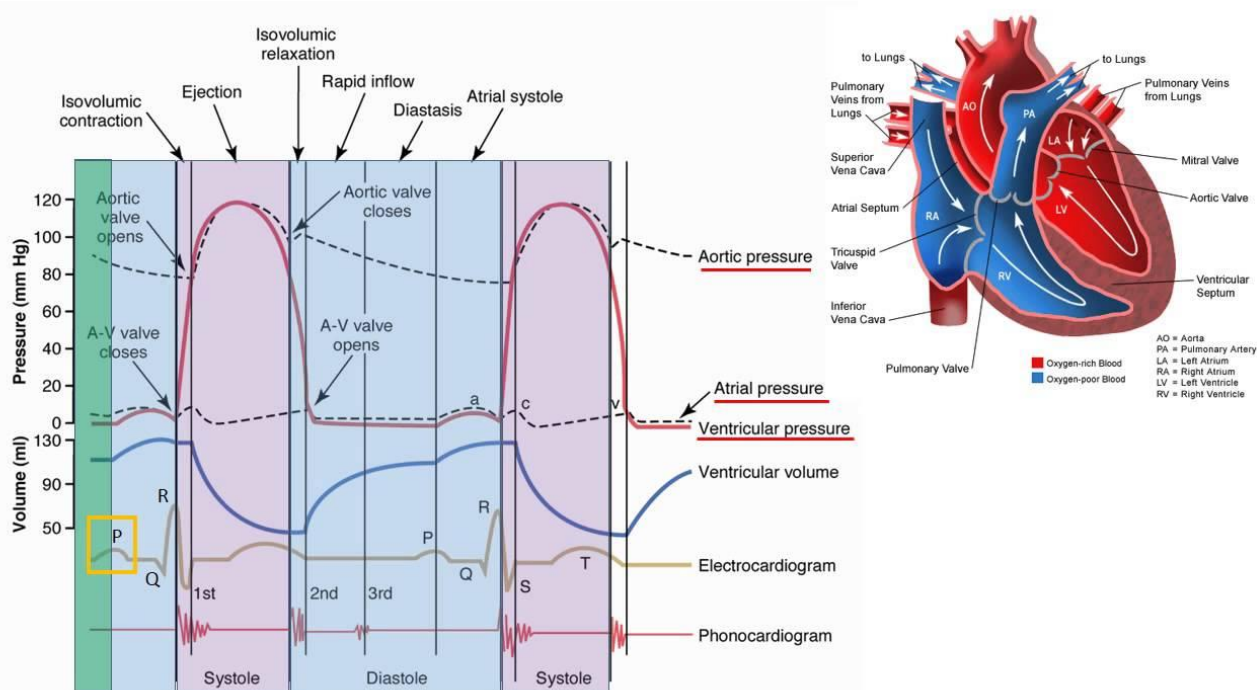


Figure 11: Diagramme de Wigger

III. SYNDROME CORONARIEN AIGU :

1. Définition :

Le syndrome coronarien aigu (SCA) est provoqué par le rétrécissement ou l'obstruction des artères coronaires (artères nourricières du cœur) ^{[17][18]} . Dans tout type de SCA, on constate une plaque athéromateuse riche en cholestérol, dans laquelle se produit une déchirure, une rupture ou une nécrose ^[19,20]. Ceci provoque la formation d'un caillot et selon le degré de l'obstruction de l'artère, on distingue trois formes de SCA ^[17-21] :

- Angor instable
- Infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (Non-ST-segment elevation myocardial infarction [NSTEMI])
- Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (ST-segment elevation myocardial infarction [STEMI])

2. Etiologie :

2.A. Athérosclérose :

La cause la plus fréquente de syndromes coronariens aigus est Un thrombus aigu dans une artère coronarienne athéroscléreuse.

a) Définition :

L'athérosclérose se caractérise par le dépôt d'une plaque essentiellement composée de lipides (athérome) sur la paroi des artères, ces plaques peuvent entraîner la lésion de la paroi artérielle (sclérose), conduire à l'obstruction du vaisseau.

b) Mécanisme de l'atherosclerose :

L'athérosclérose touche la paroi interne des artères, essentiellement de moyen et de gros calibre. Elle correspond à la formation de plaques d'athérome dans lesquelles des cellules inflammatoires et des lipides se réorganisent avec d'autres éléments, menant à une modification locale de l'aspect et de la nature de la paroi. Des cellules sanguines peuvent secondairement s'y associer. Leur épaissement ou leur rupture vont être responsables de manifestations cliniques potentiellement sévères, voire mortelles.^[22]

La création de la plaque d'athérome dépend de l'équilibre entre les apports alimentaires en cholestérol, son taux circulant et son élimination.

i) Formation d'une plaque d'athérome :

Le cholestérol de type LDL présent dans la circulation sanguine peut s'accumuler, préférentiellement à certains endroits de l'arbre vasculaire exposés à un flux sanguin turbulent (embranchements, bifurcations...) : il crée ainsi les premières lésions débutantes, nommées stries lipidiques. Il s'agit de dépôts formant des traînées lipidiques surélevées sur la paroi interne de l'artère.^[23]

Petit à petit, le LDL s'y oxyde et devient inflammatoire pour la paroi interne. Afin de l'éliminer, cette dernière recrute des globules blancs (monocytes différenciés en macrophages notamment), lesquels se gorgent de LDL oxydé. En dehors de tout mécanisme de régulation, les macrophages deviennent volumineux, meurent par apoptose tout en restant piégés localement. Les systèmes normaux d'élimination des débris cellulaires ne pouvant intervenir, ceux-ci s'accumulent dans la plaque d'athérosclérose qui grossit petit à petit.^[23]

En réaction à ce mécanisme, les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire migrent dans la plaque afin d'essayer d'isoler cet amas cellulaire inflammatoire. Elles vont former une chape fibreuse constituée de fibres de collagène : l'ensemble forme une plaque plus ou moins rigide et stable, c'est-à-dire sans risque de rupture(fig12).^[22.24]

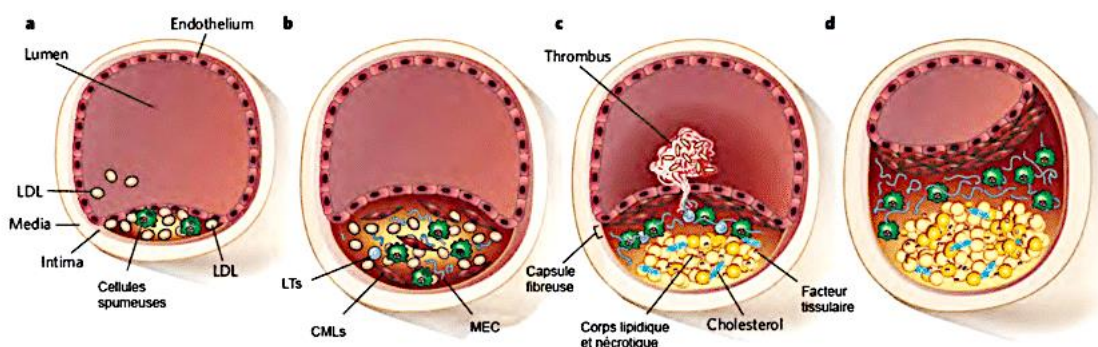


Figure12 : Initiation et progression de la plaque d'athérome^[16]

ii) Rupture des plaques d'athérome :

Dans certaines conditions, les macrophages de la plaque produisent des protéases capables de digérer le collagène produit par les cellules musculaires lisses. Lorsque ce phénomène inflammatoire se chronicise, l'action des protéases sur les fibres favorise l'affinement de la chape qui devient plus fragile et peut se rompre. Dans ce cas, la paroi interne de l'artère peut se fissurer. Des plaquettes sanguines s'agrègent aux débris cellulaires et aux lipides accumulés dans la plaque, pour former un thrombus, ou caillot, qui va ralentir puis bloquer la circulation sanguine.^[25.26.27]

2.B. Autres Etiologies :

*Les causes plus rares des syndromes coronariens aigus sont :

- Embolie de l'artère coronaire : peut être due à un rétrécissement mitral ou à un rétrécissement aortique, à une endocardite bactérienne, à une endocardite abactérienne ou à une fibrillation auriculaire.
- Spasme coronaire : Spasme prolongé sur une artère apparemment normale causé par une embolie coronaire (thrombus ou végétation : RAO, prothèse valvulaire, endocardite).
- Dissection de l'artère coronaire : Dissection coronaire spontanée (femme ++, migraineuse, ou ++ enceinte), Dissection aortique étendue aux coronaires, ++ droite Anomalies congénitales des coronaires (pont musculaire, fistules coronaro pulmonaires, etc. ...)
- Kawasaki : par anévrysmes due à des thromboses Infarctus à "artères saines" : artères paraissant saines à la coronarographie, mais athéromateuses à l'échographie endocoronaire
- Usage de cocaïne (vasoconstriction + thrombose)

3. Physiopathologie :

Les conséquences initiales varient selon la taille, la topographie et la durée de l'obstruction et vont de l'ischémie transitoire à l'infarctus, dépendent principalement de la masse et du type de tissu cardiaque infarci :

3.A. Dysfonctionnement myocardique :

Le tissu ischémique présente une altération de la contractilité et de la relaxation, avec des segments hypokinétiques ou akinétiques ; ces segments peuvent se dilater ou s'expandre pendant la systole (mouvement paradoxal ou dyskinésie). La taille de la zone touchée détermine les effets, qui vont de l'insuffisance cardiaque minime à modérée au choc cardiogénique ; habituellement de vastes régions du myocarde doivent être ischémiques pour entraîner un dysfonctionnement myocardique significatif. Un certain degré d'insuffisance cardiaque survient chez presque 2/3 des patients hospitalisés pour infarctus du myocarde. Elle est dénommée cardiomyopathie ischémique en cas de persistance du bas débit cardiaque et de l'insuffisance cardiaque. L'ischémie touchant le muscle papillaire peut induire une insuffisance mitrale. Un mouvement anarchique de la paroi cardiaque peut entraîner la formation d'un thrombus « mural » le long de cette paroi. [28.17]

3.B. Infarctus du myocarde :

L'infarctus du myocarde est la nécrose myocardique résultant de la brusque diminution du débit sanguin coronarien à une partie du myocarde. Le tissu infarci est définitivement dysfonctionnel; il existe cependant une zone d'ischémie potentiellement réversible adjacente au tissu infarci (tableau 1). L'infarctus du myocarde affecte principalement le ventricule gauche, mais des lésions peuvent s'étendre au ventricule droit ou aux oreillettes.

L'infarctus peut être :

- Transmurale : Les infarctus transmurales atteignent toute l'épaisseur du myocarde, de l'épicarde à l'endocarde et sont habituellement caractérisés par la présence d'ondes Q pathologiques à l'ECG.
- Infarctus non transmurales (sous-endocardiques): les infarctus non transmurales ne traversent pas la paroi ventriculaire et n'entraînent que des anomalies du segment ST et de l'onde T (ST-T).

L'étendue anatomique de la nécrose ne pouvant être déterminée cliniquement avec précision, les infarctus sont habituellement classés comme STEMI ou NSTEMI selon la présence ou l'absence de sus-décalage du segment ST et d'ondes Q à l'ECG.

La nécrose d'une partie importante de la paroi du septum interventriculaire ou ventriculaire peut se rompre, avec des conséquences désastreuses. Un anévrisme ou un pseudo anévrisme ventriculaires peuvent se former. [29.30]

Tableau 1 : Classification des différents types d'IDM [31]

Classification	Définition
Type1	IDM spontané secondaire à une ischémie due à un événement coronaire primitif tel que l'érosion d'une plaque et/ou sa rupture, une fissuration ou une dissection
Type2	IDM secondaire à une ischémie dû à une augmentation de la demande en oxygène ou à une diminution de l'offre comme un spasme coronaire, une embolie coronaire, une anémie, une arythmie, une hyper ou hypotension
Type3	Mort subite inattendue incluant un arrêt cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique accompagné vraisemblablement par un sus décalage du segment ST ou un bloc de branche gauche de novo ou la mise en évidence d'un thrombus frais dans une artère coronaire visualisé à l'angiographie et/ou à l'autopsie mais dont la mort est survenue avant que des prélèvements sanguins n'aient pu être réalisés ou dont l'élévation n'est pas encore apparue dans le sang.
Type4a	IDM associé à une angioplastie
Type4b	IDM associé avec une thrombose de stent documentée par angioplastie ou à l'autopsie
Type5	IDM associé à un pontage coronaire

3.C. Dysfonctionnement électrique :

Le dysfonctionnement électrique peut être important dans toute forme de syndrome coronarien aigu. Les cellules ischémiques et nécrotiques ne sont pas en mesure d'avoir une activité électrique normale, induisant plusieurs signes ECG (de façon prédominante des anomalies des segments ST-T), des troubles du rythme et de la conduction. Les anomalies ST-T de l'ischémie comprennent le sous-décalage du segment ST (souvent " downsloping " du point J), l'inversion de l'onde T, le sus-décalage du segment ST (souvent lié à une lésion en cours) et les ondes T pointues dans la phase aiguë de l'infarctus. Les troubles de conduction témoignent d'une lésion du nœud sinusal, du nœud auriculoventriculaire ou des tissus de conduction spécialisés. La plupart de ces anomalies sont transitoires ; certaines sont permanentes. ^[20.32.33]

4. Classification du syndrome coronarien aigu :

Les syndromes coronariens aigus comprennent :

a) L'angor instable (insuffisance coronaire aiguë, angor de pré-infarctus, syndrome intermédiaire)

Elle est définie comme un ou plus de ce qui suit chez des patients dont les biomarqueurs cardiaques ne correspondent pas à l'infarctus du myocarde aigu :

- Angor de repos qui se prolonge (habituellement > 20 min).
- Angor d'apparition récente au moins de classe de sévérité 3 de la classification de la Canadian Cardiovascular Society (CCS).
- Augmentation de l'angor, c'est-à-dire, l'angor diagnostiqué antérieurement devenu nettement plus fréquent, plus sévère, de plus longue durée, ou de seuil abaissé (p. ex., augmenté de ≥ 1 classe CCS ou classé au moins en classe 3 de la CCS).

Les modifications de l'ECG telles que le sous-décalage du segment ST, le sus-décalage du segment ST ou l'inversion de l'onde T peuvent survenir dans l'angor instable mais ils sont transitoires.

Parmi les marqueurs cardiaques, les CK ne sont pas élevées, mais la troponine cardiaque, en particulier lorsqu'elle est mesurée à l'aide de tests de la troponine à haute sensibilité (hs-cTn) peut être légèrement augmentée. L'angor instable est cliniquement instable et souvent un prélude à l'infarctus du myocarde ou à des troubles du rythme ou, moins fréquemment, à une mort subite. ^[17.18.21]

b) Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST :

L'infarctus du myocarde transmural avec élévation du segment ST résulte d'une occlusion Coronarienne complète et prolongée. Il impose la mise en oeuvre la plus rapide possible d'un traitement par thrombolyse ou par angioplastie transluminale, afin de désobstruer le vaisseau occlus. (Le temps c'est du myocarde !) (Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2003). ^[17.18.21]

c) **Infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST :**

Les SCA sans élévation du segment ST (infarctus sans onde Q et l'angor instable), plus fréquents, correspondent à des phases brèves et intermittentes d'occlusion ou de subocclusion coronaire. Ils forment une entité hétérogène dont la prise en charge diagnostique est l'étape clé, afin d'individualiser les patients à haut risque, qui doivent faire l'objet d'un traitement agressif (Recommandations de la Société Européenne de cardiologie de 2007). [17.18.21]

5. **Diagnostic du syndrome coronarien aigu :**

5.A. **Clinique :**

Le diagnostic clinique repose essentiellement sur l'interrogatoire.

a) **Interrogatoire :**

Souvent effectué pendant la réalisation de l'ECG, il précise [18.17.21.34.35] :

- Les circonstances et les caractéristiques de la symptomatologie ;
- Les facteurs de risque cardiovasculaires personnels : diabète, dyslipidémie, hypertension, tabac, stress professionnel, et hérédité coronarienne.
- L'absence d'une contre-indication à une éventuelle fibrinolyse.
- La présence ou non d'un antécédent d'AVC
- La présence d'une douleur thoracique :
 - ✓ Souvent typique rétro sternale en barre, constrictive pouvant irradier vers le cou, le maxillaire inférieur, les membres supérieures ou le dos, de durée courte ou prolongée (au-delà de 20 min), et angoissante.
 - ✓ Parfois atypique (en particulier chez le patient âgé ou diabétique) : douleur à type de brûlure limitée aux sites classiques d'irradiation (bras gauche, poignets, mâchoire, creux épigastrique), troubles digestifs ou des manifestations vagues.

Trois situations cliniques peuvent se voir :

a. Angor instable : ou syndrome de menace représenté par une hétérogénéité clinique. [34.36.37.38.39]

- ✓ Angor d'effort accéléré ou angor crescendo : correspond à une rupture du rythme d'un angor stable ancien par modification brutale et rapide de la symptomatologie associant : modifications des circonstances d'apparition (efforts minimes), et modifications des caractères de la douleur (intensité plus forte, diminution de la trinitro-sensibilité, nouvelles irradiations, rallongement de la durée des crises traduisant la diminution du seuil ischémique).
- ✓ Angor d'effort de novo : apparition depuis moins de deux mois d'une angine de poitrine.
- ✓ Angor de repos : survenue d'une douleur angineuse au repos chez un sujet présentant un contexte coronarien évocateur.
- ✓ Angor précoce post infarctus : crises angineuses survenant dans les 3 semaines qui suivent un IDM.

✓ Angor de Prinzmetal ou vasospastique.

b. Infarctus du myocarde : la douleur angineuse est intense, prolongée (plus de 20 min), trinitro-résistante, avec sensation de mort imminente. [21.34.40]

c. Mort subite : C'est une manifestation inaugurale possible de la maladie coronaire (2 à 18% des manifestations et 30 000 cas annuels en France) et peut répondre à différents

Mécanismes notamment dans les troubles du rythme ventriculaire. [21.34]

Peut s'associer à ces symptômes une dyspnée, des palpitations, une lipothymie, des manifestations vagues. [21.34]

b) Examen clinique :

Il n'a que peu de valeur pour affirmer le diagnostic. Il est surtout utile pour le diagnostic différentiel et des complications. Les paramètres hémodynamiques (pression artérielle, fréquence cardiaque, symétrie de la pression artérielle et des pouls, fréquence respiratoire, température...). L'auscultation cardiovasculaire à la recherche d'un bruit surajouté ou d'un souffle cardiovasculaire. La palpation des pouls périphériques est fondamentale. L'examen pleuropulmonaire à la recherche d'un syndrome d'épanchement ou de râles à l'auscultation, surtout les crépitations (OAP).

L'examen clinique doit être complet sans tarder la prise en charge. [34.41.42]

5.B. Paraclinique :

a) Electrocardiogramme :

L'ECG 18 dérivations est le véritable carrefour du diagnostic positif. L'ECG effectué en per-critique a une valeur diagnostique considérable. Il est réalisé dans les 10 premières minutes de la prise en charge et permet de distinguer :

i) Le SCA sans sus décalage du segment ST : [36.37.40.43.44]

✓ ECG per-critique :

- Sous décalage de ST (avec absence de sus décalage), et/ou une onde T négative.

✓ ECG inter-critique :

- Peut-être normal, ou montrer une onde T négative et/ou un sous décalage de ST.
- Recherche d'ondes Q de nécrose, témoin d'un infarctus ancien, passé inaperçu.

ii) Le SCA avec sus décalage du segment ST (infarctus du myocarde avec onde Q ou transmural). [44]

iii) Les autres signes ECG qui peuvent être associés sont :

- Blocs de branche droit ou gauche récents.
- Troubles du rythme : extrasystoles, TV, FV, ...
- Troubles de conduction. [36.40.43.44]

b) Radiographie du thorax :

La radiographie standard de face au lit du malade est suffisante et permet de rechercher des complications du SCA (OAP, insuffisance cardiaque), ainsi que d'éliminer d'éventuels diagnostics différentiels (embolie pulmonaire, dissection de l'aorte). [33.40]

c) Echocardiographie :

Réalisée en urgence, l'échocardiographie au lit du malade peut compléter le diagnostic positif d'infarctus aigu transmural et identifier des complications précoces. L'échocardiographie participe également au diagnostic différentiel en identifiant un épanchement péricardique, un épanchement pleural ou éventuellement une dissection aortique. [45.46]

d) Coronarographie :

Elle est réalisée en urgence dans le :

- ✓ SCA avec sus décalage du segment ST : en vue d'une angioplastie primaire ou de sauvetage.
- ✓ SCA sans sus décalage du segment ST à haut risque : afin de préciser le statut coronaire dans l'optique d'une éventuelle angioplastie ou bien un PAC. [17]

e) Biomarqueurs cardiaques : (chapitre IV.)

IV. L'EXPLORATION DE L'ATTEINTE CARDIAQUE :

L'exploration des atteintes cardiaque ce fait par une stratégie qui Comprend plusieurs volets, l'ensemble des examens cliniques et paracliniques, électrocardiographiques et analyses biologiques permet de poser le diagnostic ^[47] ; Ce Problème majeur de santé publique, est des consultations qui se répètent fréquemment aux urgences, de mauvais pronostic, et du risque vitale mis en jeu. une incertitude de diagnostic d'un syndrome coronarien aigue peut arriver jusqu'au 60% et des erreurs de diagnostics dans 18% des cas^[48.49] ; donc , le grand challenge qui se pose est d'avoir l'idée exacte dans un intervalle de temps très étroit , ce qui explique la recherche et le développement de nouvelles méthodes et marqueurs dont les caractéristiques , en plus des exigence habituelles des analyses biochimiques ; comme l'accessibilité , le cout , facilité d'emploi , la reproductibilité et la fiabilité des résultats doivent être aussi :

De haute sensibilité (présent en abondance dans le tissu cardiaque), haute spécificité (présence exclusive dans les cellules de myocarde), Un relargage rapide dans la circulation sanguine et avec un temps de demi-vie suffisamment long pour permettre un diagnostic tardif ^[50]

Outre leur utilisation dans les diagnostics ; les marqueurs cardiaques jouent un rôle axial dans le suivi thérapeutique, et dans l'estimation des pronostics la détections des récives ^[49]

Le diagnostic se fait sur 3 étapes, ou le respect des délais est primordiale , premièrement l'examen clinique qui permet de s'orienter vers une SCA ; ce dernier peut être complémenté par plusieurs autres examens : Scintigraphie ; Échographies, ... etc., la deuxième étape, concerne la partie Électrocardiographique, le résultat d'ECG permet de s'orienter plus précisément et de classifier le type SCA selon la présence ou absence d'élévation de la partie ST , la 3eme étape et à partir de laquelle on peut poser le diagnostic est la biologie , l'analyse des marqueurs cardiaques est pour le moment le seule indicateur significatif d'une nécrose cardiaque , en plus , certains marqueurs montrent l'avantage de permettre d'évaluer le degré d'atteinte , poser des pronostics , et détecter des récives ... , l'inconvénient que l'élévation de leurs concentrations plasmatiques peut être liées aux plusieurs pathologies (Myocardite, Embolie pulmonaire, Sepsis , Rhabdomyolyse , Chimiothérapies , Biopsie endomyocardique, Brulure > 30 % de la surface corporelle, intoxications vénéneuses ... etc.) explique le diagnostic d'une IDM par l'élévation de la troponinémie ou de la CK-MB, associée à des symptômes ischémiques ou à une modification de l'ECG ^[47.51] .

1. Les Biomarqueurs de l'atteinte cardiaque :

l'ischémie cardiaque , ou plus précisément de la nécrose cardiaque , ne peut être confirmée que par les analyses biologiques des concentrations plasmatiques des composants des cardiomyocytes appelés marqueurs cardiaques , cette étape-là , était le sujet de plusieurs études et recherches pour trouver la molécule qui peut répondre aux exigences de la sensibilité et la spécificité , et qui peut être réalisé dans un temps qui s'adapte avec la nature urgente du syndrome , selon l'ordre chronologique (fig 13), dès la première définition de l'IDM en 1984 , les analyses des enzymes utilisés pour diagnostiquer ont évolué de la détection de l'élévation des aspartate aminotransférases (ASAT) , des lactates déshydrogénases (LDH) , Myoglobine , des total créatinine kinases (CK) la fraction MB en spécifique (CK-MB) , La Troponine(cTnT et cTnI),leurs dosage Ultrasensible, le gold standard actuellement et l'analyse de référence, L'Heart Fatty Acid Binding Protein (h-FABP) , la copeptine , L'Albumine modifiée par l'ischémie (Ischemia Modified Albumin – IMA) qui était le sujet de plusieurs études d'efficacité récentes. [51.52.53]

Malgré l'abondance du dosage de la Troponine T et I dans les milieux hospitaliers, les autres paramètres montrent certains avantages qui peuvent les rendre utiles dans le suivi thérapeutique, l'évaluation de degré d'atteinte et la détection des récives après reperfusion. [49]

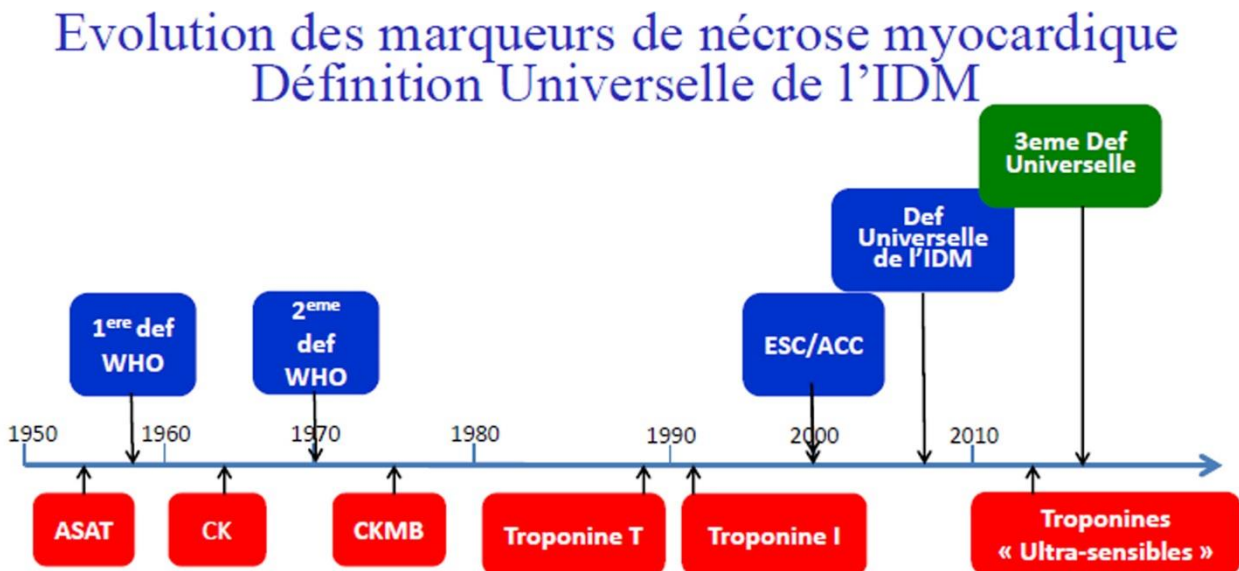


Figure 13 : Evolution des marqueurs de nécrose myocardique et de définition universelle de l'IDM [92]

Les différents marqueurs présentent chaque un des propriétés de point de vu cinétique et analytique (fig 14) permettant d'établir plusieurs approches pour explorer la nécrose cardiaque de plusieurs aspects (chronologique, épidémiologique analytique ... etc.) [56]

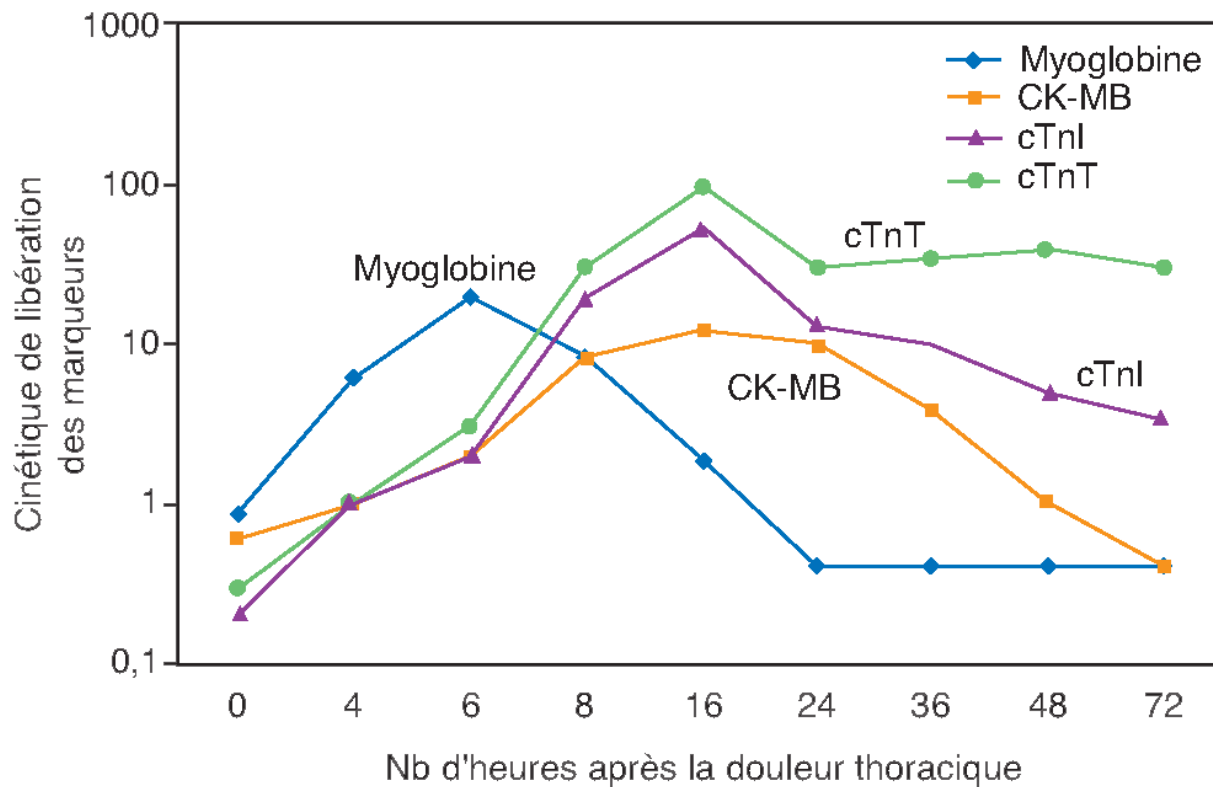


Figure 14 : cinétique de libération des marqueurs cardiaques [10]

1.A. La Troponine :

a) Structure et caractéristiques :

La troponine (Tn) est une protéine complexe qui participe dans le mécanisme de contraction musculaire, elle se localise dans les deux types des muscles striés : squelettique et cardiaque, avec la tropomyosine, les deux éléments forment l'unité responsable de la régulation de la contraction musculaire en contrôlant les réactions de base au sein de l'unité fondamentale : le sarcomère.

De nature hétérotrimérique, la Troponine est composée de 3 sous-unités codées par 3 gènes différents, l'existence de plusieurs isotypes de chaque sous unité donne au troponine sa spécificité tissulaire (fig 15) : TnC : (PM : 18 kD) la partie responsable de la fixation du Ca^{2+} , elle possède 2 sites de fixation pour le calcium et le magnésium dans la partie C-Terminale, et deux pour le calcium dans la partie N-terminale, il existe deux gènes codant pour cette sous-unité, un isoforme pour les muscles striés à contraction rapide, et un deuxième est pour les muscles striés à contraction lente et au myocarde, ce qui explique la non spécificité de cette partie lors d'exploration du tissu cardiaque.

TnI : (PM : 21 à 24 kD) rôle lié à la phosphorylation par ATPases, inhibe la liaison actine/myosine Mg^{2+} -ATPase ce qui initie la relaxation musculaire, son affinité à la sous-unité TnC est lié à la saturation de ce dernier en ions de Ca^{2+} , ils existent 3 isoformes pour chaque type des muscles : striés (Type I et II) et le muscle cardiaque ; donc la fraction notée (cTnI) (C : cardiaque) se trouve exclusivement dans le cœur.

TnT : (PM : 37 à 43 kD) la sous unité responsable de la liaison entre les deux autres sous-unités et avec la tropomyosine, il existe plusieurs isotypes dont 4 sont cardio-spécifique (cTnT).

la fixation des ions du Calcium Ca^{2+} après leur libération par stimulus neuronal sur la sous-unité TnC augmente l'affinité entre ce dernier et la TnI, ce qui cause une modification de structure de complexe de troponine et comme résultat la diminution de l'inhibition de l'ATPase liée à l'actomyosine et la libération du domaine de fixation actine/myosine, ces deux protéines en se liant causent le rétrécissement du sarcomère et comme conclusion la contraction musculaire ; le retour des ions du Ca^{2+} au sarcoplasme induit le retour de la configuration initial, l'ATPase est de nouveau inhibé ce qui cause la relaxation musculaire. [54.55.56.61.62]

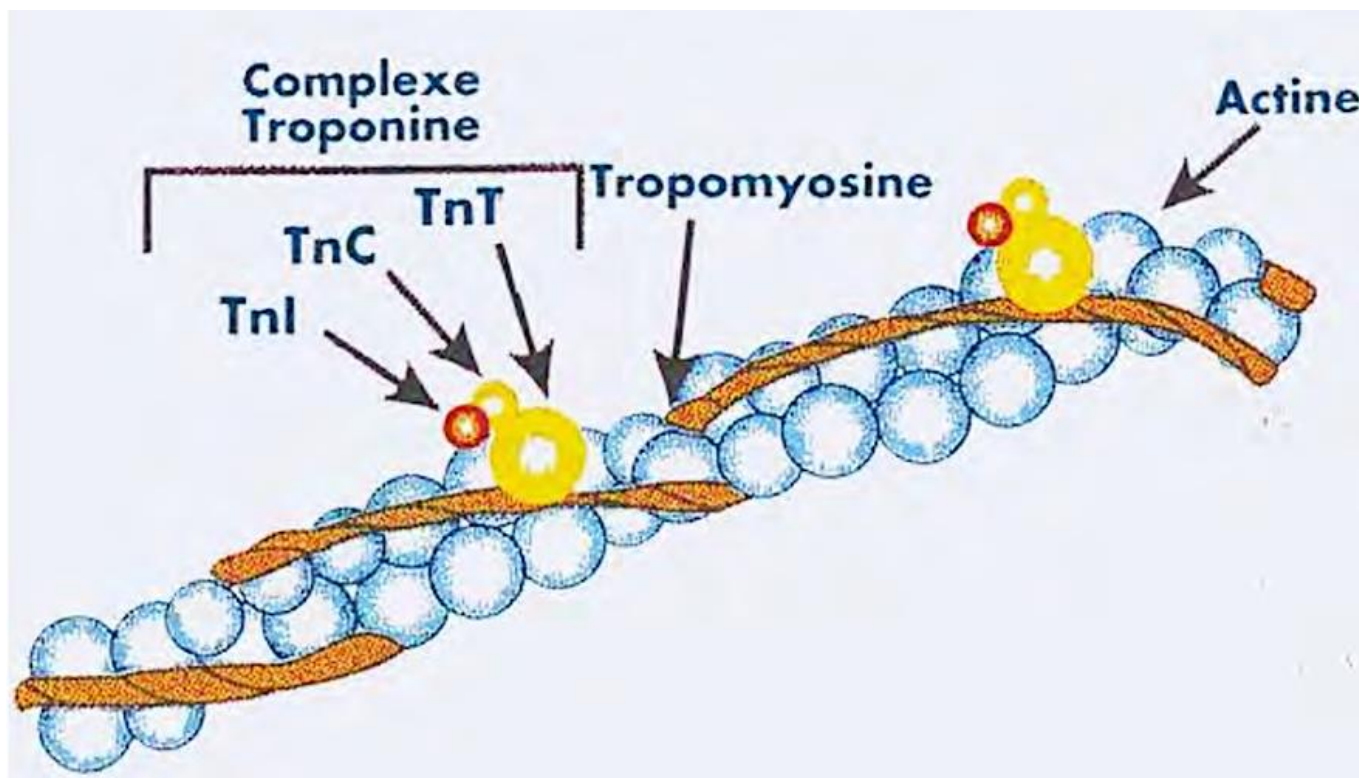


Figure 15 : La troponine en milieu physiologique (formes active et inactive) [50]

Cinétique de libération de la Troponine :

(Demi-vie sérique = 120 min) Après l'ischémie les premières actions qui touchent la molécule de troponine sont les réactions enzymatiques stimulées par cette détresse, des modifications de types dégradation, phosphorylation, oxydation, formation de liaisons covalentes, acétylation N-terminal peut toucher les sous-unités à doser cTnT et cTnI, lors de la nécrose et l'atteinte du contenu cellulaire à la circulation générale ou il subira plus de réactions avec les différents composants du plasma, la Troponine cardiaque au niveau plasmatique se présente comme un mélange de plusieurs formes : la cTnI principalement liée à la fraction TnC (cTnI-TnC) et aussi sous forme libre, de façon plus rare le complexe des trois sous-unités (cTnT-cTnI-TnC) ces formes complexes sont moins stables et disparaissent des heures après la nécrose, la cTnT au sens inverse se trouve comme forme libre et c'est la forme la plus dominante. [57.58.59.60.137]

La libération des troponine ne se fait pas d'une façon homogène, elle dépend de la nature de l'atteinte cardiaque (d'origine ischémique, toxique, métabolique, traumatique ou inflammatoire) et de la progression de cette atteinte, en générale, elle se passe sur deux phases ; la première se traduit sur le plan histologique par l'augmentation de la perméabilité cellulaire, donc les formes libres sont les premières à atteindre la circulation générale, la deuxième phase commence avec la lyse cellulaire consiste la destruction irréversible des sarcomères et la libération du contenu cellulaire, c'est le temps de l'apparition des formes liés, ces deux événements commencent de 2 à 4 heures après l'induction de la lésion, les valeurs atteignent le premier pic environ la 12^{ème} heure, et diminuent formant un palier graphique durant les 2 à 3 jours qui

suit(fig 13), dans le cas d'une IDM après reperfusion la cTn marque un 2eme pic environ le 4^{ème} au 6^{ème} jour s'explique par les endommagements sévères et prolongées des cardiomyocytes ; ces concentrations diminuent en absence d'une récurrence jusqu'au 14^{ème} jours après l'accident , le deuxième pic concerne beaucoup plus la cTnT que la cTnI qui montre un graphe Monophasique . [76.77.78.79]

b) Dosage :

i) Facteurs Pré-analytiques et analytiques :

- Facteurs Physiologiques influençant le dosage de la troponinémie :

L'hétérogénéité des formes circulantes dans le plasma rend difficile le dosage de la quantité exacte de Troponine cardiaque (cTn), car les Anticorps(Ac) (monoclonaux ou polyclonaux) à utiliser doivent reconnaître pas seulement les formes libres du cTnI et cTnT mais aussi les formes complexes et modifiées , ce problème se pose beaucoup plus avec la cTnI contrairement au cTnT qui présente une formation plus homogène ; de détecter toutes les formes majeurs de cTnI dans le sang d'une façon égale non séparés est la priorité pour un meilleur rendement pour l'orientation du diagnostic clinique sans précisions de l'origine ischémique ou autre , Pour cela les Ac Anti-cTnI sont dirigé pour la partie centrale du cTnI (du 30aa-110aa) cette partie est la plus conservé après les modifications structurales et formations du complexes , cette approche a optimisé la sensibilité analytique et clinique [59.63.64]

Un autre facteur qui peut interférer avec les résultats des analyses ; la cTnT est spécifique au cœur mais plusieurs études ont signalé la présence d'une cTnT fœtale dans les muscles squelettiques en régénération, cette partie fœtale a été détectée par les Ac de Première génération (Voir : méthodes de dosage), le développement des méthode Immunologique a abouti à l'utilisation des Ac spécifiques au cTnT adulte. [66.67]

Une dernière variation physiologique qui peut fausser les résultats du Troponinémie : l'existence dans certains cas d'Auto-Ac Anti-cTnT humains, ces Ac peuvent masquer les sites de liaison de cTnT et dans des concentrations basses peuvent fausser les résultats, cette notion n'est pas de grande importance clinique mais avec l'augmentation de sensibilité doit être mis en considération. [64.65]

D'autre élévation des paramètres sanguines peut interférer avec les résultats donnés de l'analyse, on peut mentionner les lipides, l'hémoglobine (prélèvements hémolysés), des dérivés azotés ou de la bilirubine, certains xénobiotiques peuvent aussi causer des modifications structurales qui peuvent fausser a des concentrations basses le dosage, des notions pareilles doivent s'accompagner avec les renseignements cliniques du patient. [80.81]

- Prélèvement :

Pour l'optimisation des résultats de dosage de troponine, il est important de réaliser un prélèvement qui répond aux exigences de l'analyse, ces caractéristiques sont méthode dépendante, toutefois, on peut citer principalement :

Pour améliorer le temps de repense de l'analyse de troponine comme étant paramètre d'urgence , plusieurs analyseurs peuvent effectuer l'analyse sur sang totale ou plasma (élimination du temps de centrifugation) , cependant , le seuil de sensibilité augmente par l'ordre : sang , plasma , sérum (les valeurs obtenu a partir du plasma sont 20 à 30% en dessous des résultats du sérum ^[68]) les prélèvements hémolysés peuvent diminuer les valeurs de cTnT dans quelques analyses et accroître ceux du cTnI. ^[69.70]

Les prélèvements sur EDTA est déconseillée car cette élément chélateur influence la formation des complexes cTnI et risque de diminuer la valeur obtenu du chiffre réel , l'anticoagulant de choix est l'héparine , mais même ce cas il faut mettre en compte qu'en concentration élevée d'héparines, la possibilité de formation des liaisons avec la cTn , la projection de cette notion peut être appliquée sur les héparines a titre thérapeutique , des prélèvements précoces de diagnostic de nécrose peuvent être affectés. ^[70.71]

Ces facteurs sont de grande importance lors d'une évaluation analytique des méthodes de dosage, mais les concentrations rencontrées lors des dosages quotidiens fait de quelque exigence plus ou moins négligeables (pas de rapports concernant des faux négative). ^[71]

Plusieurs études ont été fait sur la stabilité du troponine dans la température ambiante, le temps maximum affiché est de 5 jours ^[72] Par contre, deux autres études ont démontré que la TnI tout comme la TnT présentent des dégradations rapides au niveau de leurs extrémités terminales. Les épitopes centraux de ces dernières semblent cependant plus stables ^[73]. Une congélation à -20°C pendant 14 jours n'a pas d'influence sur les valeurs de troponine mesurées ; De même, la conservation à -70°C pendant 5 ans et l'application de 5 cycles de congélation et de décongélation n'ont pas montré de dégradation significative de la troponine. ^[74.75]

ii) Méthode de dosage :

Le dosage de la troponine cardiaque (cTn) pour des fins cliniques ce fait par la détection de toutes les formes présentes dans le sang des sous-unités cardio-spécifique (cTnI et cTnT) par technique Immuno-enzymatique (ELISA) en utilisant des Anticorps (Ac) Monoclonaux ou polyclonaux dirigé contre ces formes spécifiques du troponine Humaine, l'analyse ce fait par des automates d'immuno-analyse classiques , des automates biochimie-Immunoanalyses , ou sur des dispositifs spécialement pour la biologie délocalisé , certains automates donne la possibilités de dosage des marqueurs cardiaque d'une façon combiné (Troponine I et T , CK MB, Myoglobine)

L'idée de dosage repose sur l'action des Ac Anti-cTn qui va détecter la troponine (isoformes cardio-spécifiques) dans toutes ces formes complexes ou libres , un deuxième Ac dont son rôle est de détecter le complexe Ac-cTn cette détection déclenche la réaction enzymatique et par extrapolation nous donnera la

concentration de troponine, certaines études parlent d'une meilleure sensibilité des cTnI lors d'une atteinte cardiaque par rapport à la cTnT, mais actuellement, sur le plan pratique, la majorité des études montrent une spécificité et sensibilité identique entre ces deux marqueurs. [84]

Le développement des Ac dirigé pour le dosage de la cTn a pour but :

D'augmenter la sensibilité à des très basses concentrations répondant aux exigences cliniques en gardant la spécificité (la détection d'autres formes squelettiques).

Un dosage réalisé dans un temps dans les limites du protocole de diagnostic de syndrome coronarien.

Une détection de toutes les formes présentes dans le plasma, sans interférence avec les autres isoformes (réactions croisées), spécialement des cTnT fœtal.

De minimiser les interférences liées aux autres facteurs (Auto-Ac-Anti-cTn qui se lie à la partie (aa 87-91), effets liés à la présence de molécules pharmacologiques ...etc.).

Cela a abouti à la création de 3 générations de réactifs d'analyse de cTn en essayant d'améliorer le rendement par modification de la nature des Ac utilisés. [83]

- Dosage de la Troponine T (nTcT) :

La première génération des trousse de dosage du cTnT utilisait deux types d'Ac monoclonaux, le premier, de capture (M7) est lié à la biotine (molécule usagée très répandue dans les dosages immunologiques dont la liaison streptavidine-biotine a une grande affinité, donnant un résultat rapide et précis [84]) ; le deuxième Ac de révélation (1 B10) est conjugué à une enzyme peroxydase permettant l'évaluation analytique, l'Ac de capture était cardio-spécifique avec une relative spécificité <0.5%, celui de révélation n'était cardio-spécifique qu'à 80%, des cas de faux positifs ont été signalés avec des rapports d'interférences avec les isoformes squelettiques ; un autre inconvénient important, ce test se fait sur 90 min ce qui est inapplicable dans les analyses d'urgence.

La deuxième génération, utilise 2 anticorps monoclonaux cardio-spécifiques, le (M7M) Ac qui reconnaît la séquence (aa125- aa131), et (M11-7) Ac qui reconnaît la séquence (aa136- aa147), le problème de temps a été vécu, le test se fait dans 45 min et après adaptation avec certains analyseurs le temps de l'analyse est de 20 min.

Dans la troisième génération, les modifications subies étaient dans le but d'éliminer les réactions croisées, cela a abouti au dosage actuel avec les Ac (M7) et (M11-7) qui montre une cardio-spécificité qui élimine la détection du TnT squelettique et du cTnT fœtal.

Une quatrième génération du dosage du cTnT montre une amélioration de seuil minimal de détection et offre une meilleure sensibilité analytique, cette dernière peut atteindre 100 fois la sensibilité du premier dosage introduit, cela a été réalisé en diminuant la sensibilité aux interférences des anticorps hétérophiles. [56.83.137]

- Dosage de la Troponine I (cTnI) :

Contrairement à la cTnT, La cTnI peut être présente dans le sérum sous 11 formes différentes entre complexes, modifiées, dégradées... etc. ce qui pose le problème majeur lors du choix de l'Ac a utilisé , cette notion est la raison pour l'existence de plusieurs trousse d'analyses avec différents paramètres en utilisant différents Anticorps , fournis évidemment par différents laboratoires , malgré la différences entre les Acs il ciblent la séquence (aa 30- aa 110) , en évitant les deux terminaisons qui montrent plus de réactivité avec les composants sanguins pour minimiser le risque de faux négatives , la disponibilité de plusieurs trousse de dosage de cTnI pose une difficulté de standardisation , et mettre une comparaison entre les différents systèmes d'analyses impossible , l'avantage du dosage est que la troponine I montre plus de cardio-spécificité que la troponine T (pas de faux positives) et l'augmentation de la spécificité de cette paramètre conduira à y aller plus loin que la détection de la nécrose cardiaque mais à différencier en dosant les formes libres entre les origines de cette atteinte. [83.85.86]

- Troponine Ultrasensible (Hypersensible) (us/hs) :

Toutes les tests déjà introduit à l'usage hospitalier quotidien étaient incapable de détecter d'une façon fiable et reproductible des valeurs $< 0.04 \text{ ng/ml}$, mais le développement technologique a permet d'améliorer les conditions dans les quels passe le dosage (diminution du bruit de fond par détection de fluorescence photonique, utilisation de nanoparticules permettant d'augmenter la surface d'interaction entre l'anticorps et l'antigène, augmentation des seuils de détections des Ac marquées...etc.) ce qui a diminuer par un facteur de 10 à 50 le seuil de détection, les tests les plus performants montre une limite de détection a 0.0005 ng/ml . [87.88]

La dernière génération des dosages du troponine cardiaques est présente dans le marché maintenant par plusieurs trousse de dosage ultrasensibles pour la cTnT et la cTnI (us-cTnT ; us-cTnI), on peut citer le dosage us-cTnI qui utilise des Acs ciblant comme épitopes les séquences (aa20- aa40) et (aa41- aa49) du cTnI qui n'a subi aucune modification enzymatique, avec un maximum de chance de doser toutes les formes circulantes

Le dosage permet de détecter une élévation des valeurs de troponine à partir de la 2ème heure, et peut fournir une valeur de cTn quantifiable chez les sujets sains, ce qui va améliorer la précision de Coefficient de variation ($<10\%$) au 99^{ème} percentile de la population de référence. (Voir : valeurs attendus)

Une notion de faux positifs cependant a été marqué dès l'introduction de cette technique selon une étude de (Panteghini et al 2009) c'est de l'ordre de 1 à 5000, les notions de faux négatifs sont plus rares. [87.89]

iii) Standardisation et contrôle :

Contrairement à la cTnT qui reconnaît une seule méthode de dosage, la variations des trousse disponibles sur terrain mettre la standardisation très difficile à réaliser, la différence entre ces différentes méthodes , et entre les résultats donnés , principalement à cause de l'utilisation de différents Ac qui ne vise pas les même séquences peptidiques comme épitopes, l'Institut Américain de standardisation avec l'association américaine de la chimie clinique ont déposer un matériel de référence (SRM2921) qui est un complexe cTnICT pour calibration, Cependant, le produit est toujours de valeur limité. [90.91]

Les nouvelle analyses de Troponine T Ultra sensibilise hs-cTnT lors de la standardisation, ne peut être standardisé avec les dosages de cTnT usuel, les valeurs marquées à des concentrations basses par cette dernière ne peut pas être extrapolé sur la nouvelle méthodes, et nécessite sa propre étude d'harmonisation. Le contrôle des analyses de troponine ce fait par des contrôles fournis par les industriels ou par les sociétés savantes, il est important de mentionner la dispersion des valeurs allant entre 3 et 13% selon le niveau de contrôle et l'analyseur. [57]

c) **Interprétation des résultats :**

i) Valeurs attendues :

Selon les recommandations du collègue américain de cardiologie (ACC) et la société européenne de cardiologie (ESC) Les résultats d'un dosage de troponine doit être rendu dans un temps entre prélèvement et résultat < 60min. Chez un sujet sain, la troponine dans toutes ses formes cardio-spécifiques est indétectable ; c'est le cas jusqu'au seuil < 99^{ème} percentile d'une population de référence établit au minimum pour 120 sujets sains avec un coefficient de variance <10% (pour limiter la différence liée à les variations physiologiques, l'hétérogénéité des trousse de détections et l'absence d'une standardisation (spécialement pour la cTnI)), une valeur supérieure est un indicateur d'une atteinte cardiaque.

Une valeur élevée de troponine (positive) doit être cliniquement interprétée ; Dans le cas d'un syndrome coronarien Les valeurs de troponine augmentent suivant une cinétique reconnue en marquant une augmentation (monophasique pour la cTnI et Biphase pour la cTnT) ; mais certains pathologies qui induisent une nécrose cardiaque peuvent causer une élévation chronique de la concentration de cTn(par exemple : une insuffisance cardiaque chronique , une insuffisance cardiaque lié à une insuffisance rénale , une hypertrophie ventriculaire, une vascularite coronarienne due à une maladie inflammatoire chronique (lupus érythémateuse, Syndrome de Kawasaki...),antécédant d'une IDM..) avec l'augmentation de la sensibilité des tests de troponine ,il est devenue important de faire la différence entre une crise et une élévation chronique des concentrations , pour cela le dosage de la troponine ce fait sur 2 à 3 prélèvements avec 3 à 6h de temps entre eux, une variation (augmentation ou diminution) des résultats avec au moins une valeur > 99^{ème} percentile de la population de référence de cTn oriente le diagnostic vers une SCA (fig 16), cette méthode permet d'inclure différence causé par la variation analytique ,biologique et le présence

possible d'une autre pathologie, la signification de la variation des résultats se fait statistiquement par le calcul de l'écart-type à partir du coefficient de variation d'une population avec des valeurs de cTn données (Coefficient de variation = l'écart-type / la moyenne) un intervalle se fait à partir de ce dernier et une variation \pm écart-type est significative. [57.88.93]

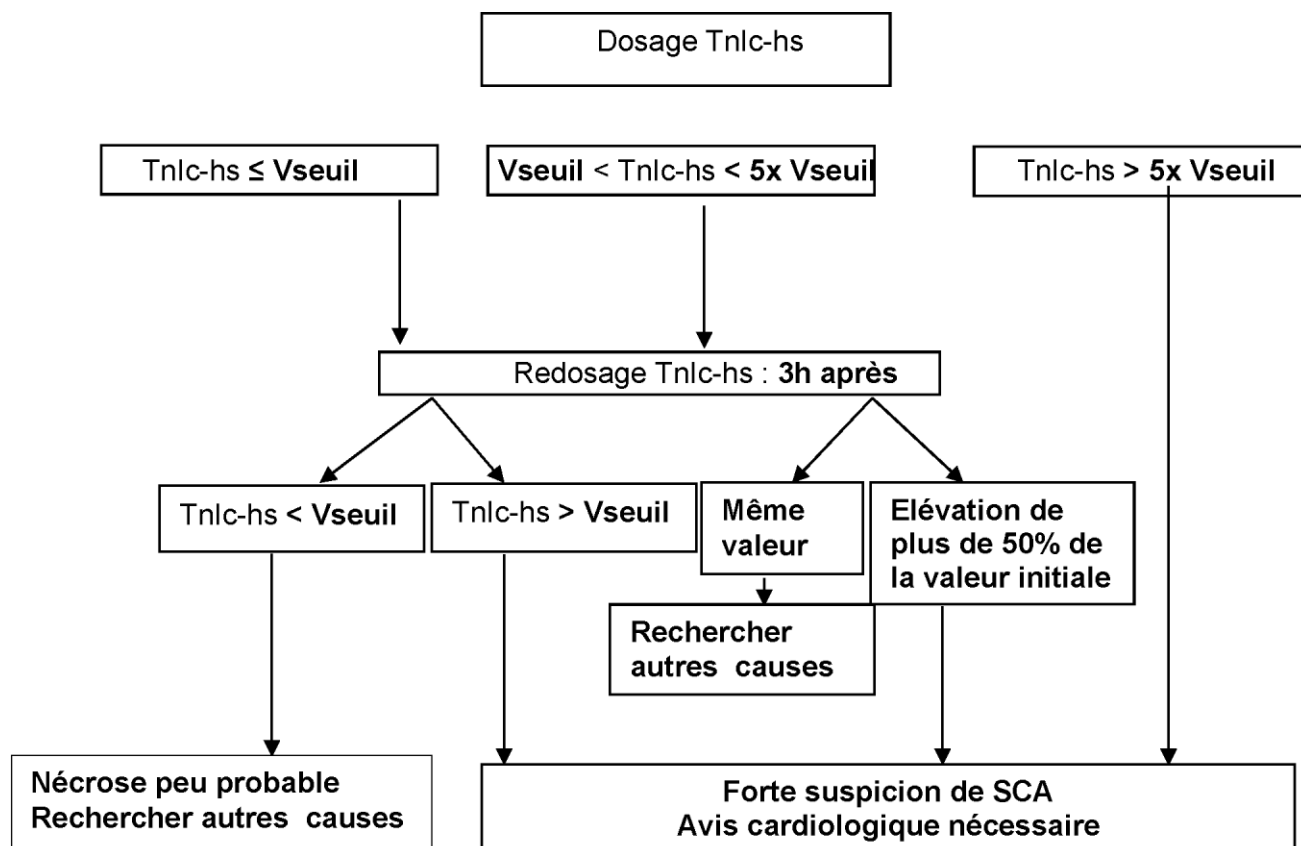


Figure 16 : Interprétation des résultats de Troponine Hypersensible [93]

ii) Indications du dosage :

Le dosage de la Troponine est largement utilisé dans les milieux hospitaliers principalement pour le diagnostic d'un syndrome coronarien aigu SCA, il fait partie des critères de définition de l'infarctus de myocarde (IDM) comme marqueur de référence d'une nécrose cardiaque

Marqueur pronostique pour toutes maladies où il y a une nécrose cardiaque d'origine ischémique ou pas, myocardites, myopéricardites, hypertrophie cardiaque contusions cardiaques à causes traumatiques, intoxications (par monoxyde de carbone beaucoup plus, par cocaïne...), traitement par anticancéreux cardiotoxiques (anthracycline, doxorubicine) choc septique ou infection grave Suivi de la prise en de reperfusion après une IDM. [92]

- Troponine durant Un syndrome coronarien aigu :

La troponine occupe un rôle axial dans le processus du diagnostic du SCA c'est le marqueur de référence pour la détection de la nécrose cardiaque, en association avec le tableau clinique et les résultats d'ECG (ST+/-), les valeurs de cTn permettent de poser le diagnostic, donner une idée sur le pronostic de l'atteinte, sur le volume du tissu touché par l'ischémie et suivre et évaluer le traitement, les deux sous unités cTnT et cTnI actuellement sont de même intérêt clinique. [96]

- Dosage du cTn au cours de SCA-ST+

Dans un SCA ST+ l'électrocardiogramme permet de poser le diagnostic, car l'occlusion est déjà confirmée, et ça prend 20min après l'obstruction avant que la lyse cellulaire sans passer par le dosage de la Troponine, Cependant, le dosage de troponine permet de suivre le traitement de reperfusion, l'apparition du deuxième pic (de cTnT beaucoup plus) permettre de savoir l'efficacité de la reperfusion que ce soit par traitement thrombolytique ou autre, donc, une élévation remarquable de concentration de cTn par rapport au prélèvements précédents peut conclure une désobstruction que ce soit spontanée ou après traitement, au contraire, une concentration de cTn modérément augmentée est l'indice d'un pronostic défavorable (continuité de la lyse cellulaire). [51.94]

- Dosage du cTn au cours de SCA-ST-

La troponine permet de poser le diagnostic après les tests cliniques, épreuve d'effort, examens paracliniques et ECG, le rôle pour la cTn est de différencier entre une SCA-ST-, ou il n'y a pas d'occlusion, donc pas de nécrose cellulaire (cTn négative), et l'Angor Instable ou après fragmentation du thrombose il y aura une occlusion des artérioles et capillaires causant une lyse limitée et des valeurs positives en cTn, dans le score de TIMI et de GRACE (scores permettant d'évaluer le risque vitale et pronostic d'un syndrome coronarien) les valeurs élevées de cTn définit un sous-groupe à haut risque, à partir de l'étude TIMI 11B, le risque de décès à 14 jours est multiplié par 7 si la cTnI dépasse 0,1 ng/ml et que les événements cliniques combinés atteignent 32%, une étude à long terme (3à5 ans) confirme ces chiffres. [51.95.96]

- Troponine durant une Myocardite :

La méthode de diagnostic de référence *in vivo* d'une myocardite est la biopsie endomyocardique, il permet la mise en évidence de la lyse enzymatique et de l'infiltration lymphocytaire, mais ce geste très invasif montre aussi une sensibilité limitée, Cependant, les études sur la troponine ont montré une corrélation entre les concentrations sériques de cTn et cette pathologie et d'une grande sensibilité, une augmentation précoce de la cTn a été démontrée et attribuée, sur base de techniques immunohistochimiques réalisées à partir de biopsies [97], des études sur animaux avec une Auto-inflammation provoquée, une élévation des troponine a été mesurée, des valeurs jusqu'à 240 ng/ml pour la cTnI et de 2,39 ng/ml pour la cTnT; au sens inverse des myocardites avec des valeurs normales de cTn ont été marquées, cela a permis de conclure la valeur a

ajouté par le dosage de cTn lors d'une myocardite mais en association avec d'autres signes clinique (fièvre , arythmie hypokinésies , Pseudo-hypertrophies des parois ventriculaires...) .^[82.98]

- Troponine durant une Cardiomyopathie hypertrophique :

Dans une étude faite sur des animaux (chats) avec hypertrophie myocardique, 80% ont montré une élévation des concentrations sériques de cTnI, des valeurs entre 100 et 150ng/ml ont été marquée ^[99] , chez l'homme la cTnI montre des différences structurales par rapport a celui des chats ce qui l'extrapolation de ces résultats sur le diagnostic chez l'homme .^[100]

- Troponine durant un traumatisme cardiaque :

Le myocarde peut être endommagé suite à une contusion ou hémorragie intracardiaque d'origine traumatique , le diagnostic se repose sur les résultats de l'échographie et l'ECG , souvent non spécifiques ^[102] ; des études ont montré des valeur élevée en Troponine durant ces accidents , la cTnI avec des valeurs entre (0,5 et 240 ng/ml) et cTnT avec des valeurs entre 0,01 et 6,8 ng/ml , ce qui suggère la sensibilité élevée du cTnI par rapport au cTnT, il est important à mentionner que les élévations marquées étaient entre la 12^{ème} a 24^{ème} heure après traumatisme.^[101]

Il existe plusieurs autres causes probables pour une élévation du Troponine cardiaque, toujours dans le cadre de la nécrose cardiaque comme (l'endocardite, péricardite, Embolie pulmonaire, dissection aortique, greffe cardiaque, complications cardiovasculaires d'une insuffisance rénale, chimiothérapie, intoxication... etc. ce qui révèle l'importance du contexte clinique du patient, et les résultats d'autres examens.

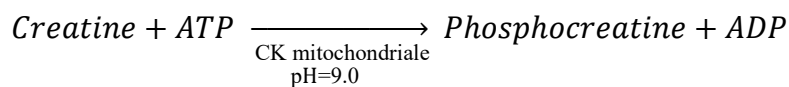
1.B. Créatine Kinase :

a) Structure et caractéristiques :

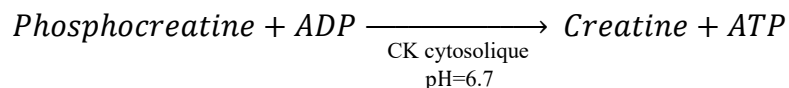
La Créatine Kinase (CK) anciennement appelé Créatine phosphokinase (CPK) est une enzyme avec un rôle principalement énergétique, elle est impliqué dans plusieurs processus bioénergétiques qui permettent de fournir l'Energie nécessaire pour la cellule , la CK se trouve principalement dans les différents tissus qui expriment un grand besoin énergétique , précisément, dans le tissu musculaire (striés et cardiaque et d'en moindre quantité dans les muscles lisses), le système nerveux, tissu rénale, pancréas, cellules photoréceptrice de la rétine, spermatozoïdes... etc. ça localisation intracellulaire est principalement cytosolique , et ce trouve aussi au milieu intra-mitochondriale , son rôle rentre essentiellement dans la mise

en réserve de l'énergie , dont la réaction catalysée par la CK est la phosphorylation de la créatine par le complexe Mg^{2+} -ATP ,cette réaction réversible est assurée dans les deux sens par deux enzymes de CK d'origines différentes mitochondriale et cytosolique :

Au niveau de la mitochondrie :



Au niveau du cytosol :



La créatine est une substance qui se trouve dans les muscles et qui permet, quand elle est associée aux phosphores, de constituer une importante réserve d'énergie pour les tissus à grande consommation comme les muscles striés et le système nerveux.

La créatine phosphokinase, dans le cytosol, est l'enzyme qui va permettre d'effectuer la réaction inverse et de libérer de l'énergie en cas de besoin.

Dans le milieu cytosolique , la liaison créatine-phosphate montre un niveau énergétique élevé que l'ATP et avec l'augmentation de concentration de l'ADP suivant un effort (musculaire par exemple) l'équilibre de la réaction se passe vers le sens ou la CK cytosolique produise des molécules d'ATP à partir du réserve de CreatinePhosphat , de l'autre côté, le milieu intra-mitochondrial montre des concentration très élevé de l'ATP et ph alcalin (8,3 à 8,5) en faveur de la réaction inverse la CK mitochondriale produise de nouveau molécules de CreatinePhosphat et régènère le réserve cytosolique . [83.103.104]

La Créatine Kinase est une protéine dimérique avec deux sous-unité différents M (muscle) et B (Brain) de poids moléculaire d'environ 86kD, un enchaînement de 360 Acide-Aminé ; existe principalement dans deux localisations intra-cellulaires : le cytosol et les mitochondries ; avec 4 gène codants 2 pour la CK cytosolique pour chaque sous-unité, et la même chose pour la CK mitochondriale,

La composition des deux sous-unités constitue les différents Isoenzymes du CK, ces derniers montrent une grande spécificité pour certains tissus d'où vient leur intérêt comme marqueurs biologiques, celons l'ordre de migration électrophorétique par rapport à l'anode ils sont comme suit :

CKBB : ou CK1 constitué de des sous-unités similaire B se localise principalement dans le tissu cérébrale, ans la matière blanche et grise. Cette isoforme est la plus prédominante chez les fœtus.

CKMB : ou CK2 deux sous-unités différents se trouve principalement au niveau de myocarde (de 15 à 40%), il a une bonne spécificité pour ce tissu mais peut être localisé en moindre concentrations au niveau des muscles striés (environ 1% de la CK totale).

CKMM : ou CK3 enzyme présente dans les tissus musculaires striés (99%) et cardiaque (de 60 à 85%) et c'est la forme la plus répondu dans le corps humain adulte.

La CK mitochondriale est formé de deux sous-unités : sarcomérique (tissu musculaire) et non-sarcomérique, cette forme est instable dans le sérum humain et difficile à mettre en évidence.

- Cinétique de Libération :

Au niveau du sérum d'un sujet normal, la forme la plus rencontrée c'est la CKMM à 95% (elle existe sous plusieurs isoformes 1(native),2,3 dû à l'action des peptidases au niveau sérique) la CKMB (2 isoformes 1 native et 2 transformée) avec une fraction <5%, la CKBB n'est pas détectable, d'autres formes qui peuvent être présents au niveau plasmatique sont les macroCK, ces derniers sont de poids moléculaire qui dépasse 200kD ; deux types ont été trouvés :

MacroCK Type 1 : résultat de formation de complexe enzyme-Immunoglobuline, ou les isoformes se fixent avec les Ac de types IgG et IgA plus rarement.

MacroCK Type 2 : polymère de CK mitochondriale, ce trouve d'une manière plus transitoire par rapport au type 1 au niveau du sérum.

Pour le diagnostic d'une atteinte cardiaque la fraction qui nous concerne le plus c'est la CKMB, la CK total s'élève lors d'une IDM mais sa présence au niveau squelettique avec de grandes concentrations diminue d'une façon critique la sensibilité de son dosage, la présence relativement exclusive de l'isoenzyme CKMB au niveau de myocarde lui permet d'être un bon indicateur de la nécrose cardiaque. [83.105]

Après l'ischémie et les débuts de la lyse cellulaire, le taux de CKMB s'élève dans le sang à partir de la 3^{ème} à 4^{ème} heure avec un pic à la 9^{ème} heure et un retour à la normal plus tardif entre la 48^{ème} et la 72^{ème} heure. Une deuxième élévation des concentrations de CKMB ou l'apparition d'une deuxième pique dans les valeurs de ce dernier est l'indice d'une récurrence ou de l'échec de la thérapie et que la lyse cardiaque existe toujours. [106.107]

Avec un poids moléculaire élevé par rapport à la filtration glomérulaire L'élimination des isoformes de CK ce fait principalement après dégradation et par voie hépatique. [83]

b) Dosage :

i) Facteurs Pré-analytique et analytiques :

- Prélèvement :

Le dosage de CK se fait sur le sérum ou plasma d'un prélèvement du sang veineux avec l'héparine comme anticoagulant, le patient doit être préférablement à jeun , l'effort musculaire durant les 48 à 72 heures avant le prélèvement peuvent fausser les valeurs du dosage , et dans le but d'éviter la moindre lyse musculaire il n'est pas recommandé de poser le garrot pour longtemps , la centrifugation doit être faite 2 à 3 heures au maximum après prélèvement , le contact avec les érythrocytes (risque d'hémolyse et libération de l'hémoglobine)augmente les résultats de l'analyse , cette interférence concerne beaucoup plus le dosage de CKMB par Immuno-inhibition (voir méthodes de dosage) et pas les autres méthodes.

La conservation des prélèvements se fait pour 24h à la température ambiante, à 4°C il peut tenir jusqu'à 10 jours, au sens inverse, la congélation est déconseillée car certaines isoenzymes sont moins stables,

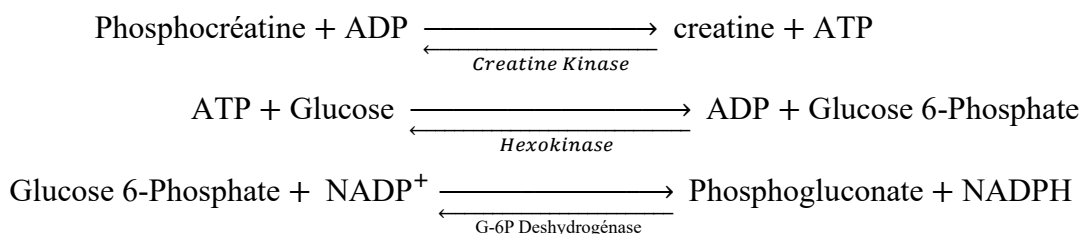
la CKMB y compris (limite de 5 jours à +4°C, 24h à la température ambiante) l'isoforme CKMB2 montre plus de stabilité par rapport au conditionnement.

Les méthodes analytiques ont leur influence sur la stabilité de CKMB, le dosage Immunométrique semble à être plus convenable de point de vue stabilité par rapport au immuno-enzymatique. [83.108]

ii) Méthodes de dosage :

- Dosage de la CK totale :

Cette méthode est la base sur laquelle plusieurs autres dosages se fonctionnent en ajoutant des techniques immunologiques pour la mise en évidence de l'Isoenzyme spécifique au cœur la CKMB, le principe repose sur un dosage cinétique de l'activité enzymatique du CK au niveau du plasma, la réaction de déphosphorylation de créatine qui a comme produit de l'ATP, ce dernier participe à une série de réaction aboutissant à la production de la NADPH, et la lecture se fait à 340 nm. [83]



Plusieurs autres facteurs ont été ajoutés à fin d'optimiser l'activité enzymatique et d'éliminer toute source d'inhibition de cette dernière on peut mentionner les chélateurs comme l'EDTA pour complexer les ions de fer et de calcium qui inhibent l'activité enzymatique ; des agents réducteurs comme le glutathion, β mercaptoéthanol ... ; de l'AMP et DAPP pour inhiber l'adénylate kinase d'origine érythrocytaire ...etc., le ph optimal de la réaction est ente 6 et 7 et la température de la cuvette doit être à 30°C .

La composition finale du réactif répond aux exigences de la méthode de référence établi par la fédération Internationale de Chimie Clinique (IFCC).

La lecture se fait par spectrophotométrie, les spectrophotomètres manuels qui support les dosages cinétiques a 340 nm et automates sont idéal pour réaliser le dosage. [109]

Dosage de l'Isoenzyme CKMB :

Il existe plusieurs méthodes pour mesurer la fraction MB dans le sang le principe de la révélation est le même de dosage de la CK totale en se basant sur l'activité enzymatique (mesure de l'absorbance a 340nm suite à la production du NADPH), la séparation de l'isoenzyme est le point important et pour cela il existe plusieurs approches : Immuno-inhibition, Electrophorèse sur gel d'agarose.

Il existe aussi le dosage massique de la CKMB qui ne se base pas sur l'activité enzymatique mais de sa nature protéique et des Ac fluorescents.

✓ Techniques par mesure de l'activité enzymatique :

- Immuno-Inhibition :

Largement utilisée pour ce dosage ; consiste à inhiber la fraction M du totale du CK cela élimine la fraction CKMM et les MacroCK de type1 étant constitué principalement par des CKMM, la présence de la Fraction CKBB en absence d'une notion de dégradation du tissu cérébrale est négative ou en concentrations négligeables.

L'évaluation se fait par mesure de l'activité enzymatique puis, car cette dernière dans ce cas consiste que la fraction B, elle sera multipliée x2 pour avoir la teneur exacte en CKMB, cette méthode avant l'introduction de la troponine était la référence dans le diagnostic d'IDM par les marqueurs biologiques.

- L'Electrophorèse sur gel d'agarose :

Technique semi-quantitative ; la migration des fractions de CK se fait de façon ou l'ordre de plus proche à l'Anode : CKBB, CKMB, MacroCK type 1, CKMM, MacroCK type 2 (mitochondriale), puis la révélation se fait par activité enzymatique puis l'apparition de fluorescence à 340 nm due au NADPH.

Cette technique permet de mettre en évidence les isoformes de CK présents dans le sérum, détecter les anomalies fonctionnelles ou génétiques possibles mais elle inapplicable dans le diagnostic d'urgence et l'usage quotidien, et c'est le cas pour la nécrose cardiaque, pour cela l'électrophorèse est gardée pour des buts académiques et de recherches scientifiques.

✓ Techniques de dosage massique de CKMB :

- Immuno-métrie :

le dosage de CKMB se fait par 2 Anticorps monoclonaux le principe est de réaliser un dosage d'Immunofluorescence sandwich, le premier Ac est Anti-CKMB il fixe sur une phase solide toutes les molécules CKMB, le 2^{ème} est un Ac de révélation, est Anti-CKM ou Anti-CKB, lié à une molécule fluorescente (luminescente) le dosage se fait par mesure de la cinétique de l'apparition de la fluorescence, et le résultat est proportionnelle avec la teneur en CKMB.

L'avantage des méthodes immunologique par rapport à l'électrophorèse est leur reproductibilité, la possibilité d'automatisation, le temps nécessaire pour le dosage (<30min) et leur nature quantitative, ce qui les permet d'être une méthode de choix au milieu hospitalier au passer et même une alternative de dosage de cTn aujourd'hui ; entre l'immuno-inhibition et l'immuno-métrie de masse, la dernière montre plus de spécificité et de sensibilité.

Une standardisation a été validée en 1991, la CKMB2 recombinante provenant du cœur humain est choisi comme matériel de référence, cela a permis de réduire la différence entre les résultats des tests commercialisés à 40%. [83.109.110]

c) **Interprétation des résultats :**

i) Valeurs attendues :

Les valeurs sont évaluées par rapport à une population révérencielle de sujet sains dont les résultats positifs doivent être supérieurs au 99^{ème} percentile En prenant en considération les variations physiologiques (celle du sexe en premier lieu) ; les valeurs normales du CK totale dans la majorité des cas tombe dans l'intervalle

de 80 à 200 U/l pour homme, et 60 à 140 U/l pour femme, sans intervention d'aucun facteur physiologique, en utilisant la technique de référence (IFCC) à 37°C.

les valeurs normales de CKMB sont généralement entre 10 et 20 U/l pour les méthodes de dosage enzymatiques et $<2\mu\text{g/l}$ pour le dosage massique (la limite inférieure du dosage immunométrique est de $1\mu\text{g/l}$), cependant, il est plus exact de calculer la valeur de CK total puis comparer les résultats de CKMB à 5% du CK total, une valeur supérieure au 5% est positive, le pourcentage de CKMB n'est pas constant, les conditions physiologiques et diététiques changent la proportion de chaque isoenzyme dans le sang. [83.111.112]

ii) Variation Physiologique :

Plusieurs facteurs non-pathologiques peuvent modifier la concentration sérique du CK ou les proportions de ces Isoenzymes, des études montrent une variation liée à l'âge, la concentration chez les nouveau-nés est 4 fois plus par rapport à l'adulte les enfants montrent une activité physique plus intense donc une concentration en CK plus importante, le sexe ou les valeurs chez l'homme sont supérieures à ceux chez la femme, les sujets noirs et caucasiens marquent des valeurs plus élevées.

Les athlètes montrent un taux élevé de CK lié à l'activité physique, les sujets qui pratiquent des sports qui nécessitent une grande endurance comme le marathon marquent un pourcentage élevé en CKMB au niveau des muscles striés qui dépasse 8% par rapport à 1% chez des sujets normaux la prise de certains médicaments comme les Statines cause comme effet indésirable une Rhabdomyolyse ; ce qui augmente la concentration de CK, une atteinte cérébrale, méningite, atteinte du pancréas, rein, ... peuvent augmenter les valeurs de CKBB, chez le fœtus la forme la plus dominante est la CKBB. [83.113]

• Créatine Kinase durant une nécrose cardiaque :

La nouvelle définition de l'IDM place le dosage des CKMB comme alternative au dosage de la troponine lorsque son dosage n'est pas disponible, la concentration de CK totale peut atteindre 10 à 20 fois la normale, cette élévation est corrélée à la masse du tissu nécrosé, l'utilisation de l'Isoenzyme MB est à cause de la non-spécificité du CK totale, mais, même pour le dosage de CKMB le calcul proportionnel nécessite le dosage de CK totale.

La concentration augmente 2 à 3h après l'IDM ; la CKMB est détectable par technique Immunométrique massique à partir de la 3^{ème} heure, les valeurs marquent un pic à la 24^{ème} heure, le retour aux seuils normaux est après environ 72h ; tout comme la troponine, un deuxième dosage est nécessaire après 6 à 9 heures de l'admission en cas de normalité de premier prélèvement.

La spécificité de CKMB n'est pas parfaite ; l'utilisation de l'index relatif ($\text{CKMB/CK} \times 100$) qui ne doit pas s'élever au maximum 10% a aidé à améliorer la corrélation des résultats avec l'atteinte cardiaque, mais, la présence de notions d'intervention chirurgicales, effort physique intense, traitements par statines, myocardite, brûlures étendues ...etc. à limiter de la spécificité de ce marqueur.

Des cas de faux positifs et faux négatifs ont été rapportés et c'est lié à l'interférence entre les Isoformes et les modifications des sous-unités M et B au niveau sérique, aussi, surtout en cas de SCA sans onde Q et angor instable l'élévation peut ne pas être significatif si le patient présente une faible charge musculaire. Un autre intérêt qui peut être pris en considération est la variation monophasique des valeurs après le pique, une élévation des valeurs en dehors du graphe est de mauvais pronostique et c'est un indice de récidives. [83.114.115]

1.C. Myoglobine :

a) Structure et caractéristiques :

La Myoglobine (Mb) est une hémoprotéine cytosolique très répandue dans les tissus musculaires, strié et cardiaques ; (dans les stries transversales des éléments contractiles, les sarcolemmes, les structures intracellulaires, membranaires et fibrillaires) se présente à 98% de formes libres au niveau du cytoplasme et compose 2% du poids cellulaire total, la fonctionnalité de Myoglobine est de fixer d'une façon réversible les molécules de O₂, mais contrairement à l'hémoglobine qui sert à transporter l'oxygène, la myoglobine a un rôle de stockage dans les tissus musculaires ; lors d'une hypoxie elle sert à fournir l'oxygène nécessaire pour le métabolisme mitochondrial en libérant les molécules d'O₂ et augmentant la PO₂ cytoplasmique ; l'affinité de l'O₂ pour la Mb est beaucoup plus supérieure à celle pour l'Hb ; ce qui permet d'améliorer la diffusion du O₂ extracellulaire vers le cytoplasme.

De point de vue structurel, la myoglobine (PM=17,5 kD) est une hétéroprotéine, la partie protéique est composée d'une chaîne de polypeptide de 154 acide-aminé, de nature monomérique, avec le noyau porphyrinique et l'ion de Fe²⁺ (l'hème) permet de fixer une seule molécule d'oxygène avec le un site de liaison unique sur cette protéine contrairement à l'hémoglobine (fig 17).

Le temps de Demi-vie de Mb est de 80 à 90 jours au niveau intracellulaire, sa dégradation se fait par les enzymes protéolytiques, et concernant le groupement prosthétique, il suit la même voie de l'hème issu de la dégradation de l'hémoglobine, cependant le temps de demi-vie dans le plasma est beaucoup plus inférieur environ 3 heures avec une élimination totale après 24 heures, l'élimination se fait par filtration glomérulaire. Durant une nécrose cardiaque la Myoglobine est parmi les premiers marqueurs libérés, elle est détectable dès la 2^{ème} heure après l'IDM, en marquant un maximum entre la 4^{ème} à la 6^{ème} heure, et disparaître après 24 heures par voie rénale. [116.117.121]

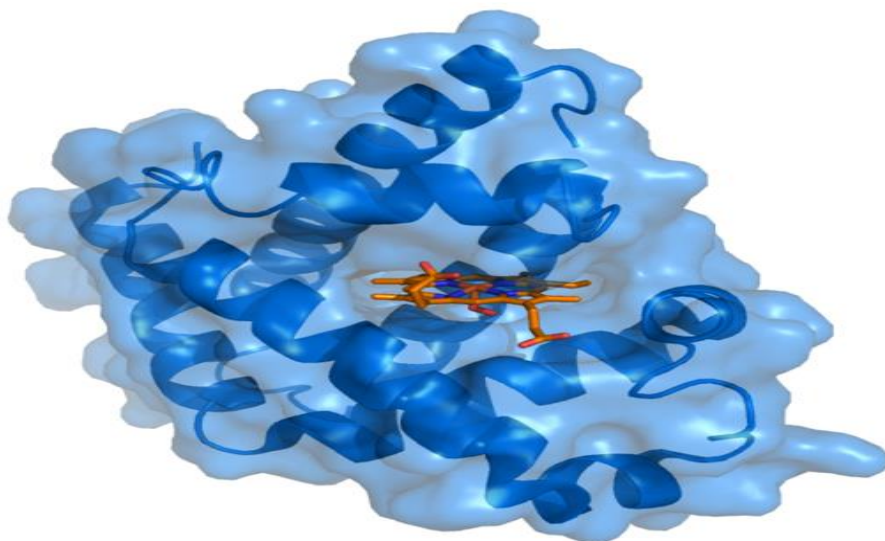


Figure 17 : structure tridimensionnelle de la myoglobine [50]

b) Dosage :

i) Facteurs pré-analytiques et analytiques :

Due au non-spécificité du Myoglobine, toute effort ou détresse causant une probable lyse cellulaire du tissu musculaire est déconseillée avant le prélèvement, en réduisant aussi le temps de pose du garrot ; aucune exigence dans ce concerne l'anticoagulant utilisé.

Les molécules de Myoglobine sont stables et a +4°C les prélèvements peuvent être conservé plusieurs jours.

[83.118]

ii) Méthodes de dosage :

Toutes les méthodes de dosage de Myoglobine sont de nature Immunologique, en Utilisant des Ac monoclonaux ou polyclonaux Anti-Mb, ces méthodes viennent après des techniques actuellement abandonnées basant sur les propriétés physicochimiques de cette marqueuse à cause de la médiocrité du rendement.

- **Méthodes Radio-immunologiques :**

La méthode repose sur la compétition entre la myoglobine issue de l'échantillon et une myoglobine ¹²⁵I radioactif, ce dernier est ajouté d'une quantité connue, le Ac Anti-Mb (provient du sérum du lapins) forme un complexe avec les deux types de Myoglobine, puis le complexe est séparé par précipitation, la mesure de radioactivité à ce point réfère à la fraction libre de myoglobine radioactif qui reste dans la solution cette dernière est inversement proportionnelle avec la concentration de Myoglobine de l'échantillon.

Cette méthode est de qualité référentielle et montre une grande fiabilité, le seul inconvénient qui peut être motionné est le matérielle spécifique nécessaire pour la réalisation ce qui limite son usage hospitalier.

- **Méthodes Immuno-turbidimétriques et néphélométriques :**

Ces méthodes sont basé sur l'absorption des faisceaux lumineux par le complexe Anticorps-Myoglobine, les Ac sont fixé sur des particules (latex ou polystyrène), à partir de cette notion des tests quantitatifs, tests rapides semi-quantitatifs ont été développés.

- ✓ **Techniques Quantitatives :**

Le dosage se fait par les deux approches cinétiques ou, plus rarement, en point final, la technique repose sur la mesure d'absorption de lumière par l'agglutinat du complexe Ac-Mb (turbidimétrie) ou par mesure de la lumière diffusé par le sparticules agglutinée (néphélométrie), la mesure a un seuil maximal de 600 µg/l, donc une dilution des échantillons est fréquemment utilisée.

Le temps de l'analyse ne dépasse pas quelques minutes ce qui est adaptée aux usages d'urgence. la méthode montre une bonne précision (coefficient de variation < 6%) ; cependant, un prélèvement hémolysé, ictère ou hyper-lipidémique peuvent fausser les résultats, la présence de facteur rhumatoïde ou d'auto-agglutinassions peuvent donner des résultats faussement positifs.

✓ Techniques Semi-quantitatives :

Le mélange de prélèvement avec la solution du réactif qui contient les particules de latex portant les Acs , forme lors d'une présence de Myoglobine supérieure ou égale à 90 µg/l des agglutinations qui peuvent être mesurées à l'œil nu cette approche montre des résultats rapides qui répondent aux exigences d'urgence , mais en plus des facteurs qui peuvent interférer avec les résultats de l'analyse quantitative ; l'observation à l'œil nu peut être très subjective , pour cela et en plus des paramètres de l'analyse la réalisation des essais de contrôles est indispensables .

• Méthodes Immunochimiques :

Se fonctionne par deux types de marqueurs, enzymatiques ou fluorescents, la technique utilisée est ELISA de type sandwich, deux Acs sont impliqués le premier Ac , fixé sur le support, est dirigé contre les molécules de Myoglobine, le deuxième , lié à une enzyme (molécule lumineuse ou fluorescente dans le cas de technique d'Immunofluorescence) dont le rôle est de révéler le complexe Ac-Mb de la première réaction ; la lecture se fait par spectrophotométrie, fluorimétrie , luminométrie , tout dépend du type de matières de révélation et l'immuno-analyseur utilisé .

Ces techniques montrent une meilleure sensibilité que la méthode turbidimétrique avec un intervalle de détection entre 1 et plus que 1000 µg/l et un coefficient de variation entre 4 et 8% , l'automatisation de ces analyses permet d'avoir les résultats dans 10 à 20 min ce qui est adaptée aux analyses d'urgences ; les faux négatifs dus à l'effet crochet ou la myoglobine est trop concentrée contrairement aux dosages précédents montrent un seuil très élevé dans les méthodes immunochimiques qui peut atteindre 200000 µg/l . [83.119.120]

c) Interprétation des résultats :

i) Facteurs influençant la concentration de Myoglobine :

Malgré la sensibilité élevée des tests de dosage de myoglobine ; La myoglobine elle-même est spécifique au tissu cardiaque une élévation des concentrations de Mb sérique peut avoir plusieurs étiologies ce qui limite son utilité au cours d'un diagnostic de SCA , en dehors des modifications liées au sexe et âge ; une élévation considérable dans ces valeurs peut-être le résultat d'une insuffisance rénale, embolie pulmonaire, traumatisme musculaire, brûlure, intoxication, effet indésirable d'un médicament, rhabdomyolyse, ... ; cela peut conduire à une erreur de diagnostic , d'autres élévations non pathologiques peuvent interférer, on parle d'exercices physiques intenses , injection intramusculaire , prise des médicaments causant une rhabdomyolyse (statines)... ; mais en comparant les chiffres marqués lors d'une IDM avec ces dernières les valeurs peuvent atteindre 10 fois ceux marqués hors de la crise . [121]

ii) Valeurs Attendues :

Les études réalisées sur des sujets sains en dehors de toute notion de lésions musculaires ou cardiaque montrent que les valeurs normales de Myoglobine ne dépassent pas 70 µg/l dans toutes les techniques d'analyse (les variations physiologiques liés à l'âge et sexe doit être respectées), une valeur supérieure à 90 µg/l de Myoglobine est considéré comme lésion musculaire (pat nécessairement cardiaque) et suivant le contexte clinique et les examens de certitudes le diagnostic peut être posé. ^[122]

Myoglobine durant une IDM :

La myoglobine n'apparaît pas dans la nouvelle définition de l'IDM, La non spécificité au tissu cardiaque ne permet pas de poser le diagnostic par mesure du taux sériques de Mb , l'avantage du dosage de par rapport aux autres paramètres est l'élévation précoce dès le début de la lyse cellulaire ces valeurs sont significatifs à partir du 2^{ème} heure, plus précocement que toutes les autres marqueurs, cependant, cette élévation doit être confirmé par le dosage de Troponine due au multiples causes d'origine musculaire ou cardiaque qui peuvent fausser le diagnostic ; les valeurs durant une IDM peuvent se multiplier et atteindre plus que 1000 µg/l, une augmentation de ce chiffre peut être marqué et c'est un indice de mauvais pronostic. Comme tous les autres marqueurs cardiaques, un deuxième dosage doit être réalisé, si deux résultats à distance de 4 heures sont négatives le risque de complication est nul.

un autre avantage qui peut être porté du dosage de myoglobine, les taux de Myoglobine qui se normalise après 24h et lors d'apparition d'une nouvelle augmentation ,cette cinétique rapide permet de détecter une récurrence précoce .

une étude a montré une corrélation entre la variation des concentration de Myoglobine et la réponse au traitement thrombolytique un taux moyen de 30 µg/l/min durant les 30 minutes qui suit la reperfusion est un indice de l'efficacité de la prise en charge , des valeurs < 5µg/l/min signent l'inverse ^[123] , cela peut-être expliqué par le lavage des tissus lésés lors de la reprise de la circulation sanguine , ce qui induit un pic qui ne suit pas la cinétique habituelle des valeurs des marqueurs cardiaques . ^[83.123.124.125]

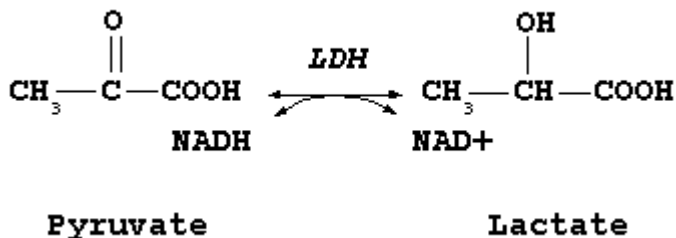
1.D. Lactate Déshydrogénase :

a) Structure et caractéristiques :

La Lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme largement répandue dans les organismes vivants ; la LDH catalyse la réaction de conversion du Pyruvate en Lactate et vice-versa, la nature du produit de la réaction, les stéréo-isomères D et L, définit 2 types de LDH, un autre facteur de classification est le Coenzyme utilisé dans la réaction, la LDH qui se trouve dans le corps humain est une L-lactate NAD⁺ oxydoréductase, dont la classification numérique est (E.C.1.1.1.27).

Dans le corps humain la LDH se localise sur plusieurs organes : le rein, cœur, muscles, pancréas, rate, foie, poumons et placenta, cette distribution n'est pas de mêmes proportions avec prédominance de certains Isoenzymes de LDH par tissu, les hématies aussi ont leurs proportions de LDH dans l'espace intracellulaire, cela fait de la présence d'une concentration déterminée de LDH dans le sang, urine, liquide céphalorachidien sans notion de pathologie quelque chose de normal.

Le rôle cellulaire de LDH est indispensable, l'enzyme catalyse la réaction de transformation de pyruvate en lactate et la réaction inverse en présence de Co-enzyme NAD⁺/NADH ; lors de l'aérobiose le pyruvate formé est utilisé dans le processus de néoglucogenèse, cela permet de régénérer l'ATP et le NADH₂, la réaction inverse lors d'anaérobiose permet de fournir l'ATP et le NAD⁺ nécessaire au métabolisme cellulaire. Le sens de la réaction dépend du pH du milieu et la concentration des métabolites (les deux isoformes 1 et 2 de LDH peuvent utiliser le (α-hydroxybutyrate/α-cétobutarate) au lieu du Lactate/pyruvate comme substrats alternatifs dans des cas particuliers).^[126]



De point de vue structurale (fig 18), la LDH est une protéine tétramérique (PM=134 kD) il présente 5 Isoenzymes par différentes associations de 2 types de sous-unités H et M, ces Isoformes sont par ordre de migration électrophorétique comme suit :

LDH-1 (H₄) : forme abondante dans le cœur, le pourcentage sérique de cette fraction est de 23%.

LDH-2 (H₃M₁) : cette forme est principalement trouvée dans le système réticulo-endothélial, érythrocytes, leucocytes, plaquettes... ; elle montre la fraction sérique la plus élevée par 32%.

LDH-3 (H₂M₂) : se localise principalement dans les poumons mais pas d'une façon exclusive, le pourcentage sérique est de 27%.

LDH-4 (H₁M₃) : cette forme est présente dans le rein, foie, tissu musculaire ... ; la fraction sérique est de 10%.

LDH-5 (M4) : les mêmes tissus présentant la isoforme 4, son pourcentage sérique est de 8%.

En principe , la distribution tissulaire n'est pas lié à l'isoforme elle-même mais aux sous unités , les tissus qui montre un apport élevé en oxygène (cœur, érythrocytes ...) reconnaisse une prédominance des isoenzyme riche en sous-unité H (1 et 2) ; au sens inverse, les tissus ayant un métabolisme anaérobique élevé et qui produise de grande quantités de lactate (muscles squelettiques, foie, les tissus néoplasiques ...) , présentent les isoenzymes avec les sous-unités M (4 et 5) , la forme 3 aussi que la forme 2 est rencontré fréquemment dans les tissus lymphoïdes et endocriniens , les érythrocytes , leucocytes et plaquettes . ^[126.127] Étant un enzyme qui appartient aux matrices intracellulaires, une augmentation des concentrations sériques de cette enzyme est un indice de lyse cellulaire des tissus riche en ce dernier, une association avec le contexte clinique et les examens de certitude permet de poser le diagnostic.

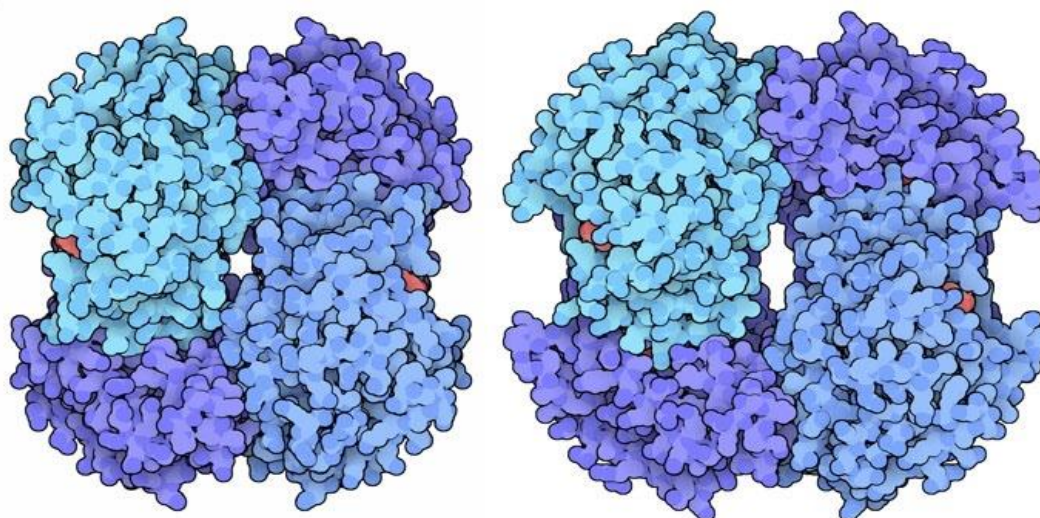


Figure 18: structure de LDH ^[50]

b) Dosage :

i) Facteurs Pré-analytiques et analytique :

• Prélèvement :

le prélèvement se fait du sang veineux, chez un patient à jeun, et avec un minimum de temps de pose de garrot ; les prélèvements capillaires sont déconseillés à cause de l'activité doublé d'LDH à ce niveau par rapport au sérum ; l'Anticoagulant de choix est l'héparine, l'utilisation de l'EDTA ou d'Oxalate peut inhiber l'activité.

la présence de LDH dans les hématies peut interférer les résultats du dosage , une centrifugation rapide du prélèvement et extraction du sérum ou plasma est recommandé .

La LDH est stable pendant 4 jours qui suit le prélèvement, cependant, une congélation est déconseillé et peut diminuer la quantité de LDH par 10 à 20%

L'hémolyse, la bilirubinémie, la lipidémie sont des facteurs qui peuvent interférer lors d'un dosage de l'activité de LDH. [126]

Certains médicaments peuvent fausser le dosage LDH. La vitamine C (acide ascorbique) peut réduire les niveaux de LDH.

L'aspirine, les anesthésiques, l'alcool, les substances contenant du fluor, des antiépileptiques, la D. pénicillamine, la mithramycine et la procaïnamide peuvent augmenter les niveaux de LDH. [128]

ii) Méthode de dosage :

- Dosage de l'activité total de LDH :

Toutes les méthodes de mesure de l'activité du LDH total sont basées sur la réaction de transformation de pyruvate en lactate , plus rarement la réaction inverse , plusieurs méthodes ont été recommandées par les déférentes sociétés scientifiques de biochimie et biologie clinique dont le principe de dosage est le même, mais le substrat, le tampon utilisé , les additives ajoutés pour stabiliser du Co-enzyme NADH,H⁺ ou améliorer l'activité du LDH-1 et les conditions optimales pour chaque méthode sont différents, ce qui implique une différence dans les valeurs normales par méthode , cela peut être résumé dans le tableau suivant :

Tableau (2) : Principe des techniques recommandées pour le dosage de l'activité de LDH total [126]

	Température (°C)	Tampons	Substrats	Additives	Valeurs normales (UI/l)
Sens de réaction : Lactate + NAD ⁺ → Pyruvate + NADH ⁺					
IFCC (1994)	30°C	N-Méthyl glucamine	Lactate + NAD ⁺		85 à 140
DGKC (1992)	37°C	2-Amino 2-Méthyl Propanol	Lactate + NAD ⁺	Imidazole	190-430
Sens de réaction : Pyruvate + NADH ⁺ → Lactate + NAD ⁺					
SFBC (1982)	30°C	Tris	Pyruvate + NADH ⁺	Na Cl	140 à 300
DGKC (1972)	25°C	Phosphate	Pyruvate + NADH ⁺		155 à 300
SSCC (1974)	37°C	Tris	Pyruvate + NADH ⁺	EDTA	200 à 380

La lecture des résultats se fait par spectrophotométrie à 340 nm, la vitesse de disparition de NADH, H⁺, ou l'inverse dans le cas de l'autre sens de réaction permet d'évaluer l'activité enzymatique total.

L'intervalle de mesure varie selon la méthode utilisée entre 10 et 1000 UI/l. [83.126]

- Dosage des Isoenzymes de LDH :

Le dosage des Isoformes de LDH se fait par une seule méthode, l'électrophorèse ; pratiquement, les Isoenzymes ne sont plus dosées pour le diagnostic ou suivi d'infarctus de Myocarde. [129]

c) **Interprétation des résultats :**

i) Variations physiologiques et valeurs attendus :

Les valeurs normales dépendent de la méthode utilisée, du sexe, et de l'âge des patients ; Chez l'adulte masculin, il n'y a pas de variation significative avec l'âge. Par contre chez la femme, on note une augmentation graduelle de la LDH à partir de 30 ans. Entre 40 et 55 ans, cette augmentation est de 5 à 15% des valeurs observées à 30 ans. Au-delà de 55 ans, les LDH augmentent de 20 à 40%, En comparant les valeurs de référence chez les hommes et chez les femmes, elles sont identiques dans la tranche d'âge 40-55 ans.

Au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse, l'activité de LDH augmente par 20 à 25% les valeurs normales chez les femmes de la même catégorie d'âge, en post-partum, les pourcentages peuvent atteindre 35%.

La population pédiatrique, reconnaît plus de variation ce qui rend très difficile de détecter une augmentation.

les exercices sportifs et le régime alimentaire peut aussi modifier les valeurs de LDH, il est recommandé d'assurer l'absence d'une notion d'effort intense avant le prélèvement. [129]

Les variations mentionnées dans le tableau précédent, dépend de la méthode d'analyse utilisée, ces valeurs peuvent être multiplié jusqu'à 6 fois (cas de nouveau-né) et 2 fois chez les enfants moins de 15 ans ; les résultats d'analyse doivent être interprétés par rapport à une échelle déterminée qui comprend toute variation physiologique possible. [130]

• **Dosage de LDH durant une IDM :**

La LDH, plus précisément l'Isoenzyme LDH-1 est le dernier marqueur cardiaque à augmenter durant une IDM, les valeurs sont significatives qu'après 12 à 15 heures qui suit la lyse cellulaire avec un pic à la 30^{ème} à 40^{ème} heure et qui se normalisent au 6^{ème} jour ; la réalisation un dosage de l'activité totale puis des Isoenzymes HDL-1 HDL2 , puis faire les rapports : HDL-1/HDL-2 (doit être < 1) le ratio HDL-1/HDL total (ne doit pas dépasser les pourcentages sanguins) a permet d'améliorer a un certain point la performance de cette analyse dans les atteintes cardiaques , mais actuellement , et après développement des techniques plus précis , performant et disponible dans les milieux hospitaliers , le dosage de LDH n'apparaît plus dans la définition de l'IDM , et les sociétés savantes ne le recommande plus dans les dosage en cardiologie .

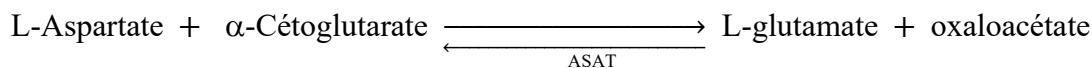
Un intérêt relatif qui peut être conservé au dosage de LDH est la diminution très lente de son activité, qui lui permet d'être utile lors d'une détection rétrospective chez les patients hospitalisés tardivement ou lors d'un infarctus muet cliniquement. [131]

1.E. Transaminases :

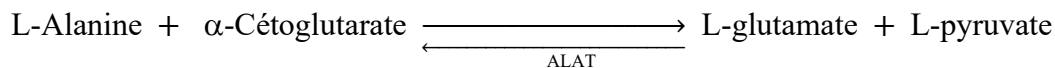
a) Structure et caractéristiques :

Les Transaminases ou Aminotransférases sont les enzymes qui catalysent la réaction réversible de transfert de groupe aminé (NH₂) sur les acides α-cétoniques, il existe deux enzymes l'aspartate aminotransférase (ASAT ou TGO) (EC 2.6.1.1) et l'alanine aminotransférase (ALAT ou TGP) (EC 2.6.1.2) ces deux enzymes catalysent le même type de réaction avec des substrats différents :

ASAT : qui se trouvent essentiellement dans les cellules des muscles striés (squelettique et cardiaque), les globules rouges et les cellules du foie. La réaction est la suivante :



ALAT : qui se trouvent essentiellement dans les cellules du foie, des reins et en faible quantité dans les muscles striés et les globules rouges, La réaction est :



Ces deux enzymes utilisent la Vitamine B₆ (pyridoxal phosphate) comme Co-enzyme.

Le rôle physiologique de Transaminases est le lieu de jonction entre le métabolisme azoté et des glucides, il implique la fixation des résidus NH₂ sur des α-acides sans production d'ammoniaque, en plus, le catabolisme des acides aminés, le glutamate qui est la destination des résidus NH₂, sera ultérieurement désaminé et les groupements aminés seront éliminés.

L'ASAT se localise dans l'espace intracellulaire dans le cytosol à 30% et dans les mitochondries à 70% ; l'ALAT est principalement cytosolique.

Le temps de demi-vie est de 20h et 40h respectivement pour l'ASAT et l'ALAT.

Dans l'évaluation de la fonction cardiaque, l'ASAT est la transaminase à doser, l'ALAT montre de faibles quantités dans les muscles striés. [132,133]

b) Dosage :

i) Facteurs pré-analytiques et analytiques

- Prélèvement :

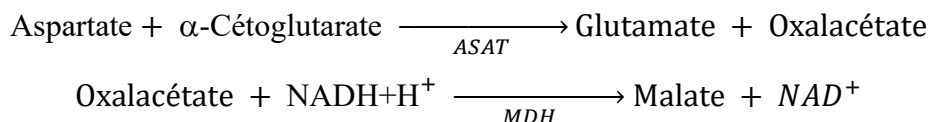
Le prélèvement se fait à jeun en évitant toute hémolyse ou exercice musculaire.

L'analyse se fait sur sérum ou plasma, le prélèvement sérique peut être conservé 72h à la température de 22°C. [134]

ii) Méthodes de dosage :

Le dosage de l'activité des Transaminases se fait par plusieurs réactions menant à la production du NADH,H⁺, cela implique l'utilisation de LDH et pyruvate dans le cas d'ALAT, et de Malate déshydrogénase (MDH) et d'oxaloacétate :

Cas de dosage d'ASAT :



La lecture se fait par spectrophotométrie à 340 nm, La vitesse de réduction de la concentration en NADH révèle l'activité enzymatique de l'ASAT.

Plusieurs méthodes sont standardisées par les différentes sociétés savantes qui se base sur le même principe de mesure mais avec différents additives et conditions de réactions la méthode de référence recommande l'utilisation de Vitamine B₆ comme Co-enzyme. [128,135]

c) **Interprétation des résultats :**

i) Valeurs normales et variations physiologiques :

Plusieurs facteurs interfèrent les valeurs sériques de l'ASAT, principalement le sexe, l'âge et d'un point de vue analytique la méthode utilisée, les valeurs normales du deux méthodes standardisées par la SFBC (Société Française de Biochimie Clinique) et de DGKC (Deutsche Gesellschaft für keltische Studien) peuvent être résumé dans le tableau (3)

Tableau 3: valeurs normales de Aspartate Aminotransférase en fonction du genre, âge et méthode utilisé . [128]

ASAT (TGO)	Valeurs SFBC à 30 °C	Valeurs DGKC à 37 °C
Nouveau-né	20-70	20-80
4-14 ans	5-30	10-35
Homme	5-30	10-40
Femme	5-25	10-35

• **ASAT et nécrose cardiaque :**

La présence de l'ASAT dans plusieurs tissus fait de l'élévation de son activité sérique le résultat de plusieurs pathologies, une atteinte hépatique ou musculaire peut faire augmenter les valeurs de l'ASAT de 4 fois à 100 fois la normale en cas d'atteinte musculaire intense, durant une IDM, les valeurs s'augmentent à partir du 6^{ème} heure qui suit la nécrose, marque un pic de 5 fois la normale après 24 à 48 heures.

L'activité intracardiaque de l'ASAT est de 7,7 UI/g mais cette notion est le sujet d'une grande variation interindividuelle qui peut atteindre 3 fois la moyenne, la sensibilité de l'ASAT est à 95% les premiers 24 heures qui suit l'IDM et est plus fiable dans un Infarctus non-transmurale (onde Q -). ^[136]

V. Objectifs :

- **Objectif principal :**

L'objectif de notre étude est d'analyser la corrélation entre la Troponine Hypersensible (cTn-hs) et les biomarqueurs cardiaques classiques (CPK, LDH, ASAT)

- **Objectif secondaire :**

Comparer les valeurs des biomarqueurs cardiaque (cTnI-hs, CK, LDH, ASAT) entre les deux genres

VI. Matériel et méthodes :

1. Design et cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale monocentrique incluant 40 patients admis au niveau de service des urgences cardiologiques pour un syndrome coronarien aigue.

Tous les patients inclus dans cette étude ont bénéficié d'une exploration biochimique au niveau de Laboratoire central d'analyses biologique du CHU Frantz Fanon – Blida dans la période entre Janvier et Septembre 2020.

2. Matériel :

- Prélèvement :

Dès l'admission, un prélèvement hépariné (fig 19) a été effectué pour chaque patient et acheminé dans les plus brefs délais au laboratoire des urgences médico-chirurgical pour le dosage de Troponine Hypersensible. Le plasma a été acheminé au laboratoire central pour le dosage des autres paramètres cardiaques.



Figure 19: Tube de prélèvement sanguin hépariné

- Appareillage de mesure :
- ✓ Dosage Immuno—enzymatique :

L'automate d'immuno-analyse utilisé pour le dosage de la cTn-hs est le **miniVIDAS** (figure) qui s'appuie sur la technologie éprouvée **ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay)** (fig 20)



Figure 20 : Immuno--analyseur miniVIDAS

✓ Dosage Biochimique :

Le dosage cinétique des activités enzymatiques a été réalisé sur :

L'automate d'analyse biochimique **SELECTRA-Pro M** (fig 21)



Figure21: L'automate d'analyse biochimique SELECTRA-Pro M

Et le spectrophotomètre semi-automatique **Mindray - spectrophotomètre BA-88A** (fig 22)



Figure22: spectrophotomètre semi-automatique Mindray - spectrophotomètre BA-88A

3. Méthodes de dosage :

3.A. Dosage de La Troponine I Hypersensible (cTnI-hs) :

Méthode Immuno—enzymatique :

Principe de la méthode :

Dosage quantitatif, vont être en contact avec la solution contenant des microparticules recouvertes des Ac monoclonaux Anti-cTnI, ce dernier joue le rôle de détection, un deuxième Ac Anti-cTnI muni par une fonction enzymatique fluorescente a pour rôle la révélation du complexe, puis la lecture se fait par l'immuno--analyseur (fig 23).

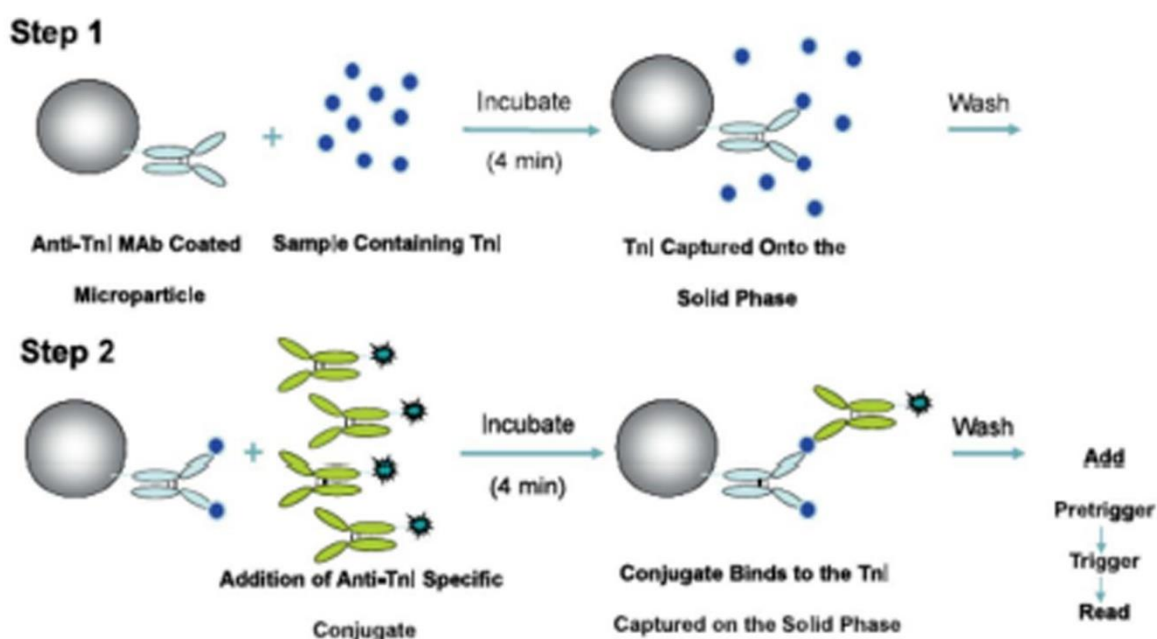


Figure23 : Principe de dosage Immuno-enzymatique de la cTnI-hs

- Echantillon : sérum, plasma sur héparine de lithium
- Taille de l'échantillon : 200 µl
- Temps nécessaire pour l'analyse : 30 min
- Intervalle de mesure : 1,5 - 40000 ng/l
- Limite de quantification : 2.9-4.9 ng/L
- Limite de détection : 1.3-3.2 ng/L

Valeurs de référence :

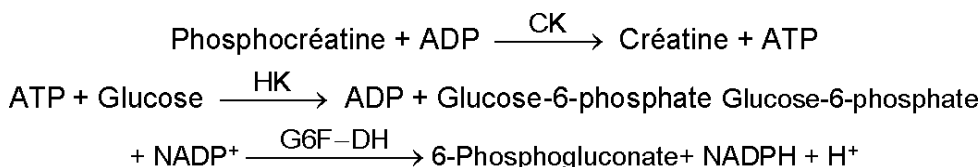
Les valeurs normales dépendent de la population de référence (99^{ème} de la population avec CV<10%), la valeur de référence utilisée durant notre étude est de 100 ng/ml avec un seuil minimal de détection de

1.5ng/l, un intervalle gris entre 100 et 190 ng/l et une variation est significatif après deuxième prélèvement si >100 ng/l

3.B. Dosage de la Créatine Kinase (CK) :

Principe de la méthode : (NAC. Cinétique UV)

Dosage cinétique de l'activité enzymatique, La créatine kinase (CK) catalyse le transfert réversible d'un groupe de phosphates de la phosphocréatine vers l'ADP, Cette réaction s'accouple avec d'autres réactions catalysées par l'hexokinase (HK) et par la glucose-6- phosphate déshydrogénase (G6F-DH) :



La vitesse de formation de NADPH, déterminée par photométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique en CK présente dans l'échantillon testé

Conditions de test :

- Echantillon : sérum, plasma sur héparine de lithium
- Longueur d'ondes : 340 nm
- Cuvette : 1 cm d'éclairage
- Température : 37°C
- Volume de l'échantillon : 20 µl
- Volume de Réactif : (R1+R2) 1000 µl

Réactif de travail :

R 1 Tampon	Imidazole pH 7,0	100
	mmol/L	
	Glucose	20 mmol/L
	Acétate de magnésium	10 mmol/L
	EDTA	2 mmol/L
R 2 Substrat	ADP	2 mmol/L
	AMP	5 mmol/L
	Di-Adénosine-5- penta phosphate	10 mmol/L
	NADP ⁺	2 mmol/L
	Hexokinase (HK)	2500 U/L
	Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6F-DH)	1500 U/L
	N-acetilcisteine	20 mmol/L
	Phosphate de créatine	30 mmol/L

Valeurs normales :

- Hommes (adulte) : < 195 U/l
- Femmes (adulte) : < 170 U/l

3.C. Dosage de Lactate déshydrogénase (LDH) :

Principe de la méthode : (Pyruvate cinétique UV. DGKC)

Dosage cinétique de l'activité enzymatique, Le lactate déshydrogénase (LDH) catalyse la réduction du pyruvate au moyen de la NADH, selon la réaction suivante :



La vitesse de réduction de la concentration en NADH dans la méthode de détermination par photométrie est proportionnelle à la concentration catalytique de LDH dans l'échantillon testé

Conditions de test :

- Echantillon : sérum, plasma sur héparine de lithium
- Longueur d'ondes : 340 nm
- Cuvette : 1 cm d'éclairage
- Température : 37°C
- Volume de l'échantillon : 50 µl
- Volume de Réactif : (R1+R2) 1000 µl

Réactif de travail :

R 1	Imidazole	65 mmol/L
Tampon	Pyruvate	0,6 mmol/L
R 2	NADH	0,18 mmol/L
Substrats		

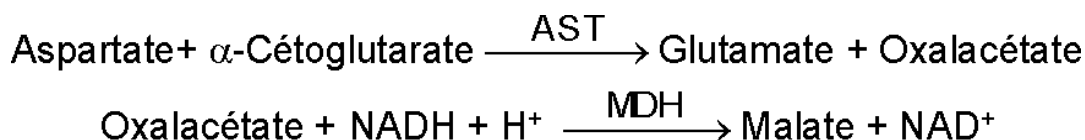
Valeurs normales :

A 37°C : La valeur normal pour adulte est : 190-430 U/l

3.D. Dosage de l'Aspartate Aminotransférase (ASAT) :

Principe du dosage :(NADH. Cinétique UV. IFCC rec.)

Dosage cinétique de l'activité enzymatique ; L'aspartate aminotransférase (ASAT), catalyse le transfert réversible d'un groupe amine de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et d'oxaloacétate. L'oxaloacétate produit est réduit en malate en présence de déshydrogénées (MDH) et NADH, la réaction est la suivante :



La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée photo numériquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ASAT dans l'échantillon.

Conditions de test :

- Echantillon : sérum, plasma sur héparine de lithium
- Longueur d'ondes : 340 nm
- Cuvette : 1 cm d'éclairage
- Température : 37°C
- Volume de l'échantillon : 100 µl
- Volume de Réactif : (R1+R2) 1000 µl

Réactif de travail :

R	1	TRIS pH 7,8	80 mmol/L
Tampon		L - aspartate	200 mmol/L
R	2	NADH	0,18 mmol/L
Substrats		Lactate déshydrogéné (LDH)	800 U/L
		Malate déshydrogénase (MDH)	600 U/L
		α-cétoglutarate	12 mmol/L

Valeurs normales :

Hommes (adulte) : 10-40 U/l

Femmes (adulte) : 10-35 U/l

VII. Résultats :

Les résultats statistiques et graphiques ont été établis par le logiciel d'analyse statistique SPSS 27.0 (juin2020) ; Microsoft EXCEL 2016 pro

1. Distribution des valeurs élevées des marqueurs cardiaques chez la population totale :

Tableau (4) : Tableau descriptive des valeurs des marqueurs cardiaques chez la population totale

Marqueurs	Valeurs élevées	Valeurs normales	Total
cTnI-us	40 (100%)	0(0%)	40
LDH	21(63%)	19(47%)	40
CK	24(60%)	16(40%)	40
ASAT	20(50%)	20(50%)	40

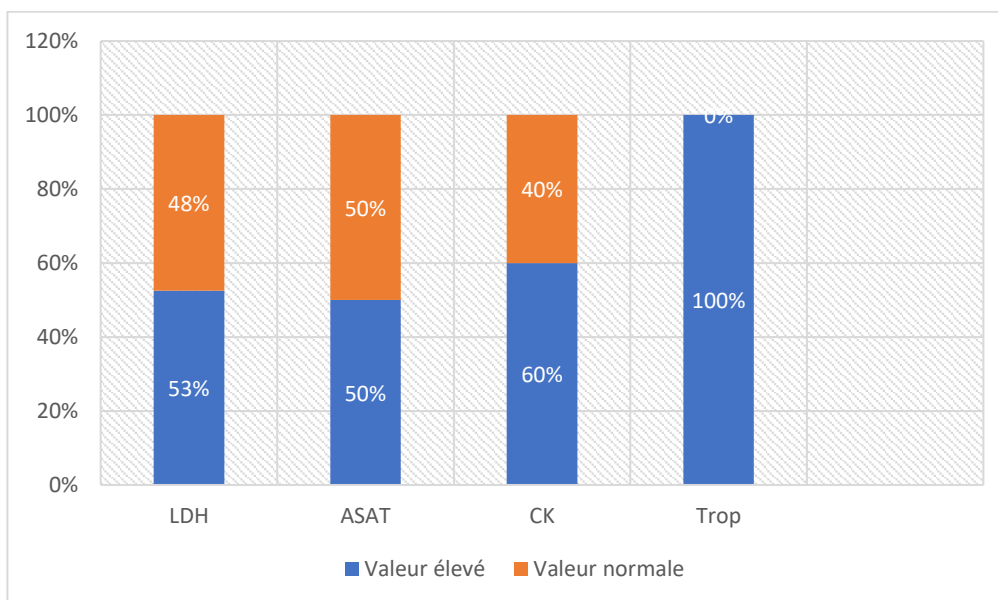


Figure 24: valeurs des marqueurs cardiaques chez la population totale .

Selon le tableau et le graphique ci-dessus, les valeurs de cTnI-us sont positifs dans 100% des cas, les valeurs de CK sont élevées dans 60% des cas et normales dans 40%, les valeurs de LDH sont élevées dans 53% des cas et dans 48% des cas elles sont normales, les valeurs de ASAT sont élevées dans 50% des cas et normales dans l'autres 50%.

2. Distribution de biomarqueurs cardiaques dans la population étudiée :

a) Troponine Hypersensible :

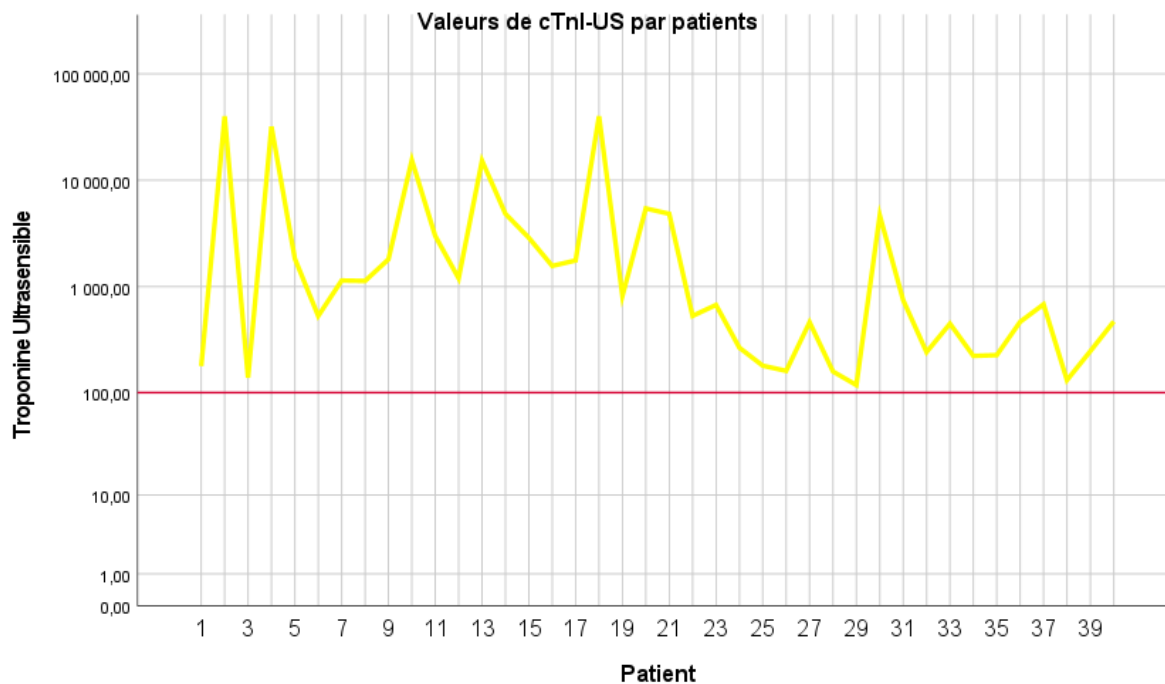


Figure (25): Variation des valeurs de cTnl-us dans la population totale étudiée.

Selon les résultats du graphique ci-dessus les valeurs de troponine sont élevées chez tous les patients de la population étudiée.

b) Créatine Kinase :

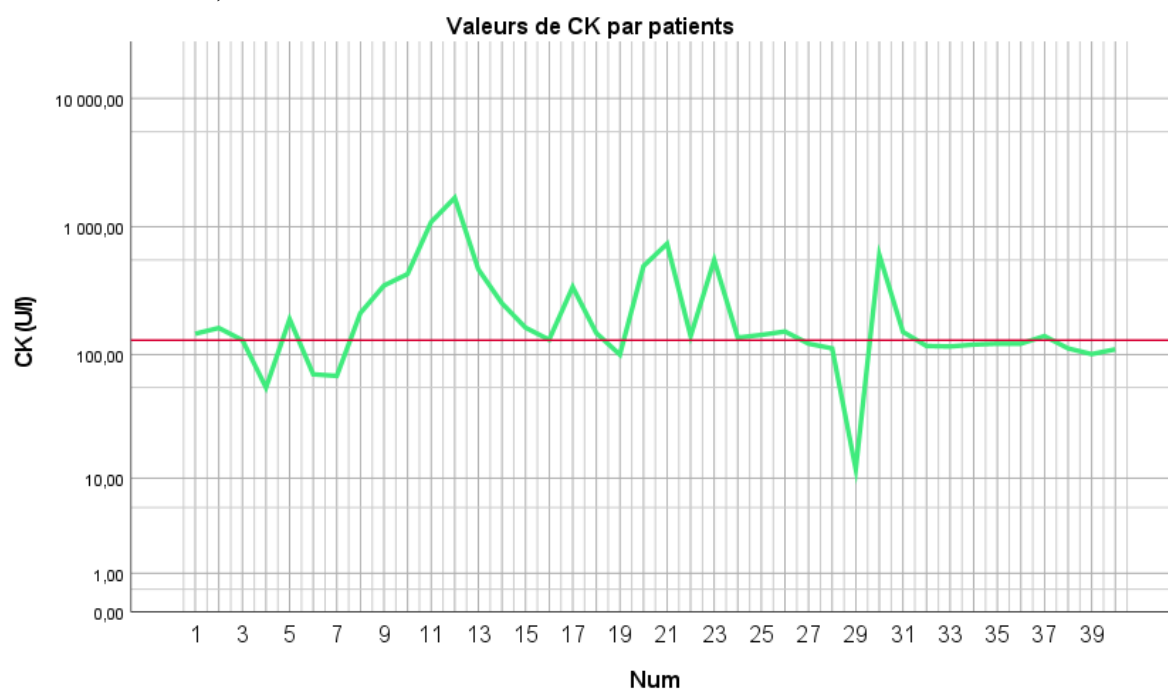


Figure 26: Variation des valeurs de CK dans la population totale étudiée.

Selon le graphique ci-dessus ; Les valeurs de la CK sont normales chez 40% des cas ; l'autre 60% de la population représente des valeurs élevées.

c) Lactate déshydrogénase :

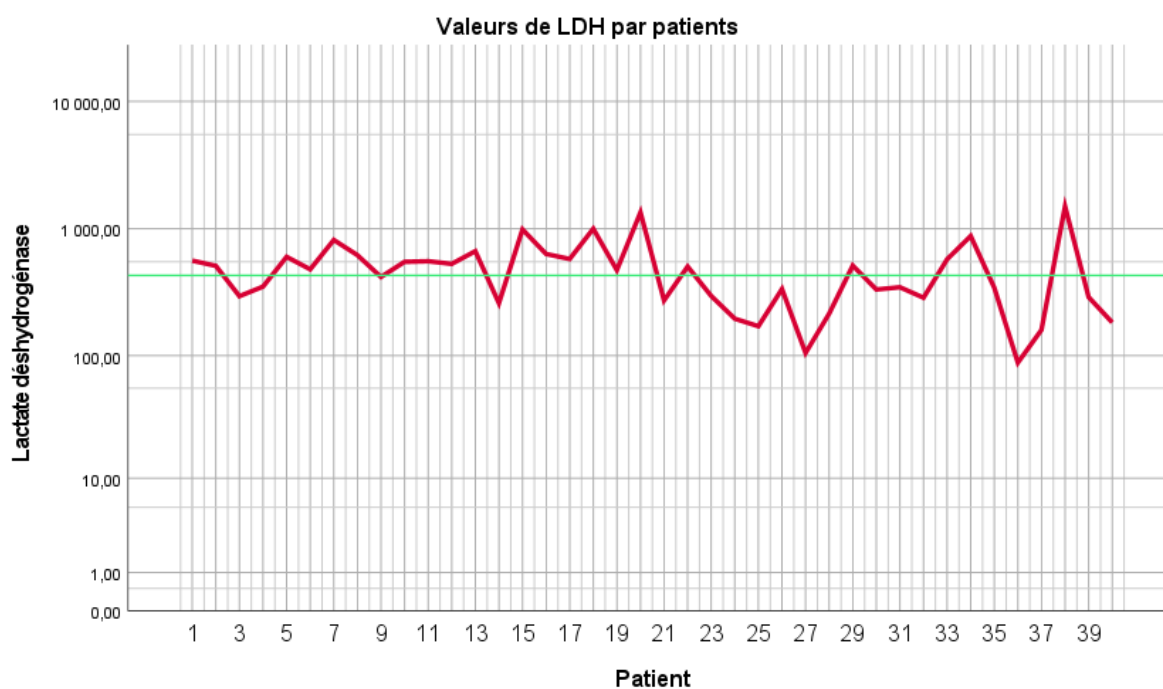


Figure 27 : Variation des valeurs de LDH dans la population totale étudiée.

Selon le graphique ci-dessus ; Les valeurs de la LDH sont normales chez 47% des cas ; l'autre 53% de la population représente des valeurs élevées.

d) Aspartate déshydrogénase :

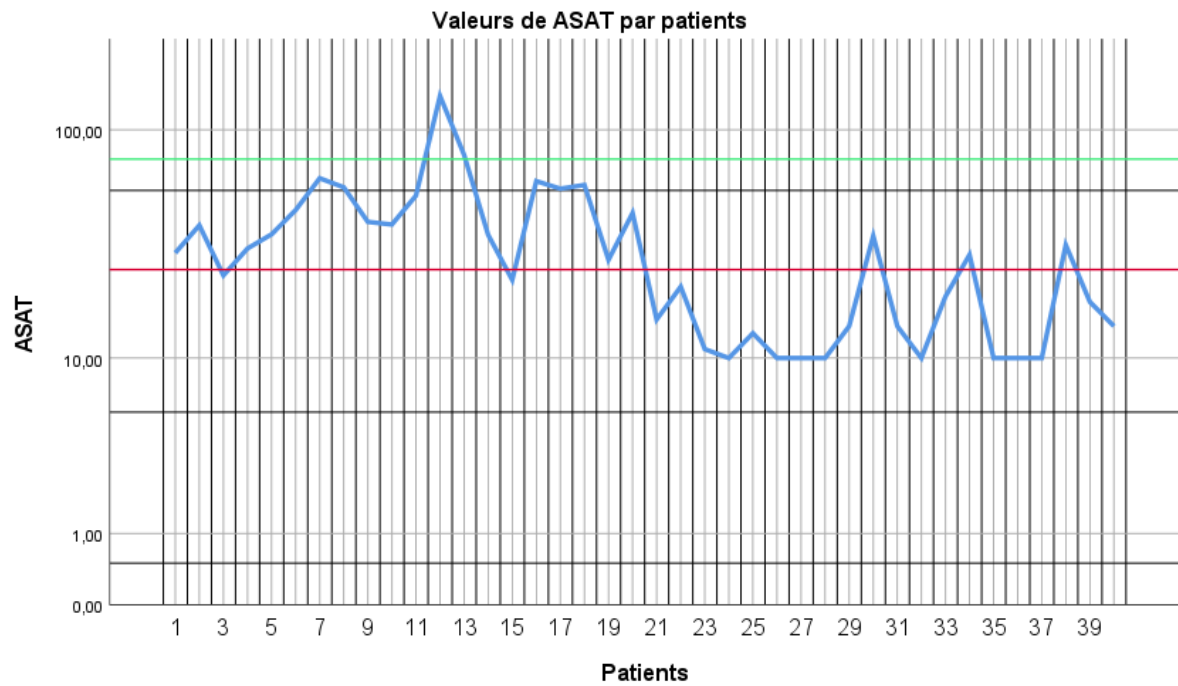


Figure 28: Variation des valeurs de L'ASAT dans la population totale étudiée.

Selon le graphique ci-dessus ; Les valeurs de l'ASAT sont normales chez 50% des cas ; l'autre 50% de la population représente des valeurs élevées.

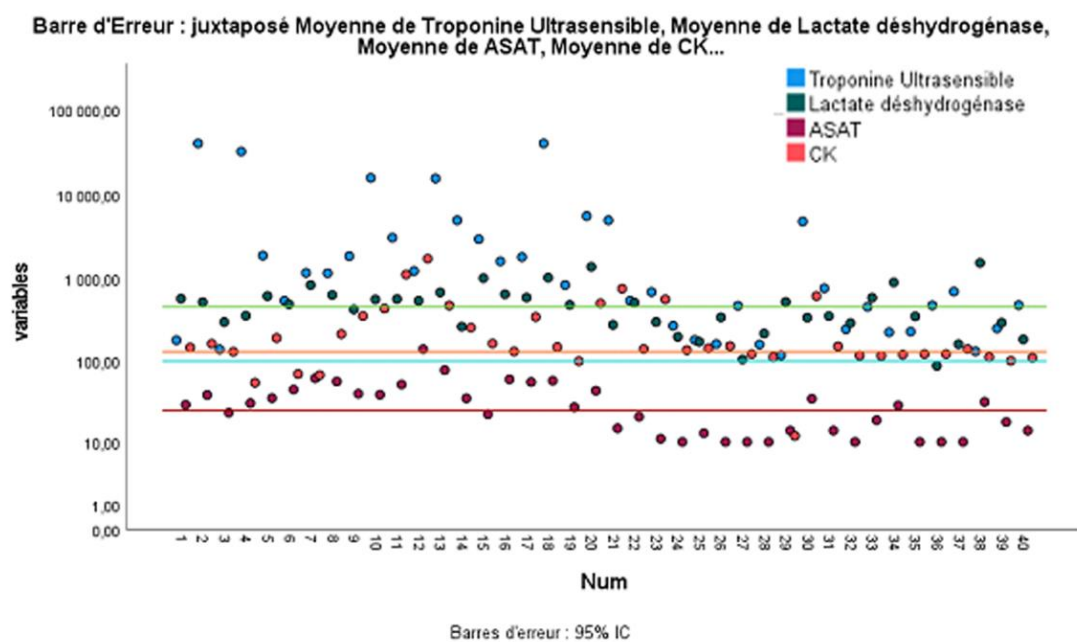


Figure 29 : variations de l'ensemble des valeurs des marqueurs cardiaques par patient

Selon le graphique ci-dessus le pourcentage des patients montrant des valeurs élevées dans tous les biomarqueurs étudiés est de 26%, les cas où 3 biomarqueurs sont élevés est de 25%, les valeurs élevées de LDH sont de 63%, et 60% pour la CK, et 50% pour l'ASAT.

3. Distribution des résultats du dosage des marqueurs cardiaque stratifiés par le sexe :

- Troponine :

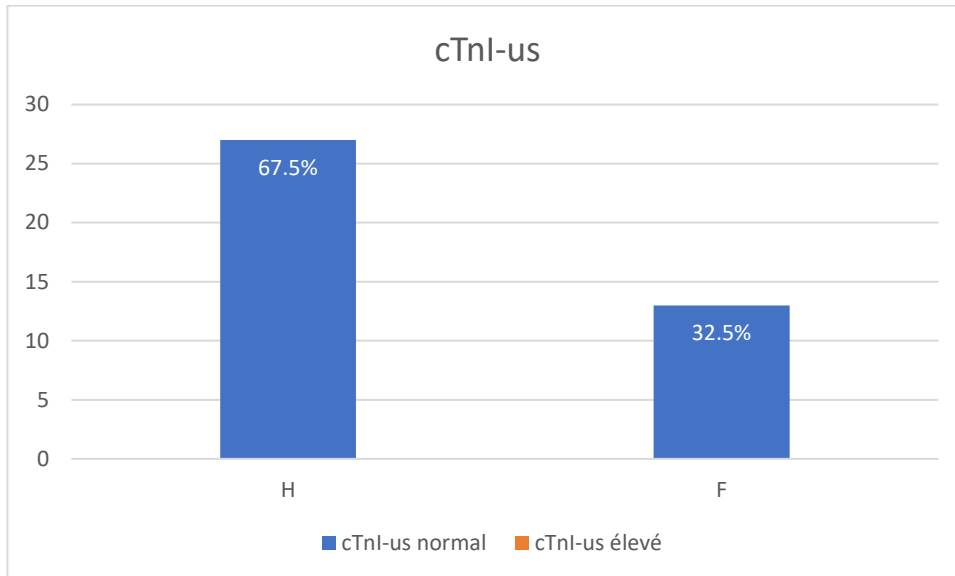


Figure 30: Valeurs de cTnl stratifiées par sexe.

Selon le graphique ci-dessus, Les valeurs sont a 100% élevé dans les deux sexes.

- Créatine Kinase :

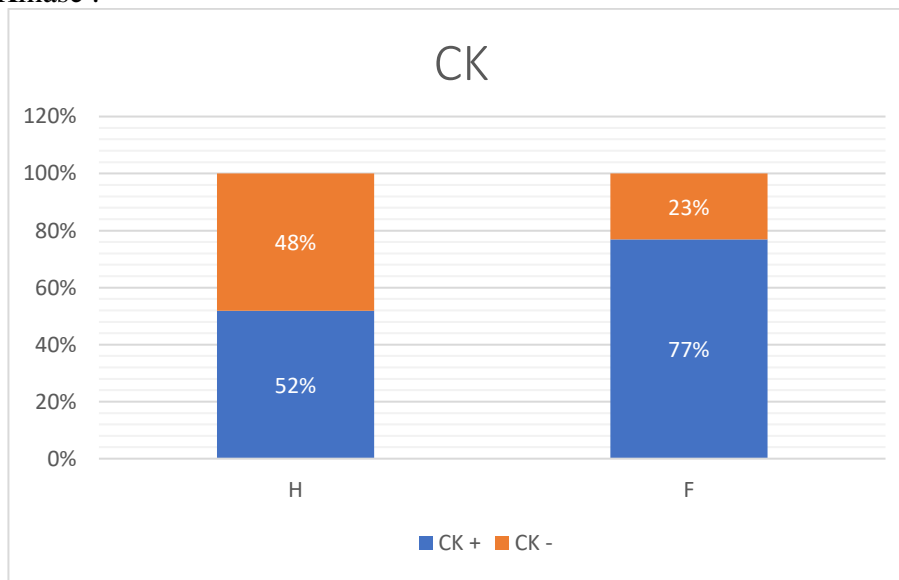


Figure31: Valeurs de CK stratifiées par sexe .

La CK selon les valeurs ci-dessus ; présente des valeurs élevées chez 52% des cas hommes et des valeurs normales dans 48% des hommes de la population étudié, pour les femmes, les valeurs ont été élevées dans 77% de la population étudiée, 23% présentent des valeurs normales

- Lactate déshydrogénase :

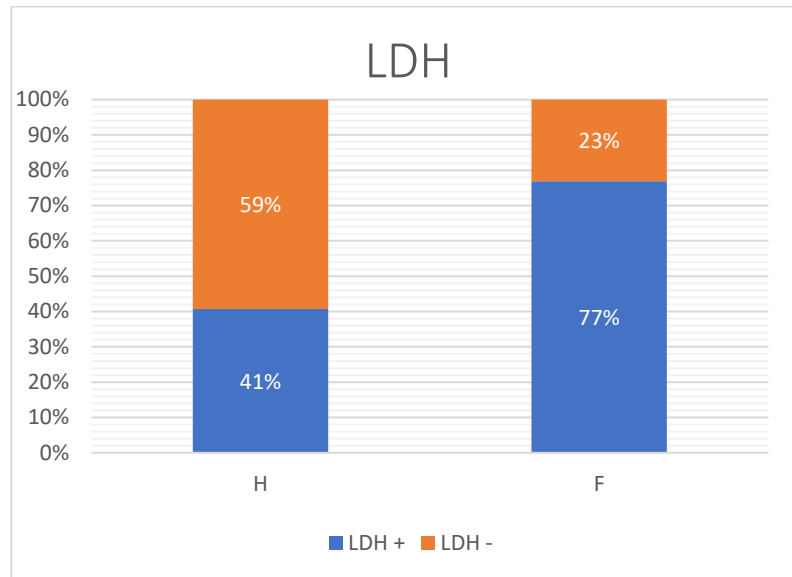


Figure 32 : Valeurs de LDH stratifiées par sexe.

Selon le graphique ci-dessus, La LDH présente des valeurs élevées chez 41% des cas hommes et des valeurs normales dans 59% de la population étudié, pour les femmes, les valeurs ont été élevées dans 77% de la population étudiée, 23% présentent des valeurs normales.

- Aspartate Aminotransférase :

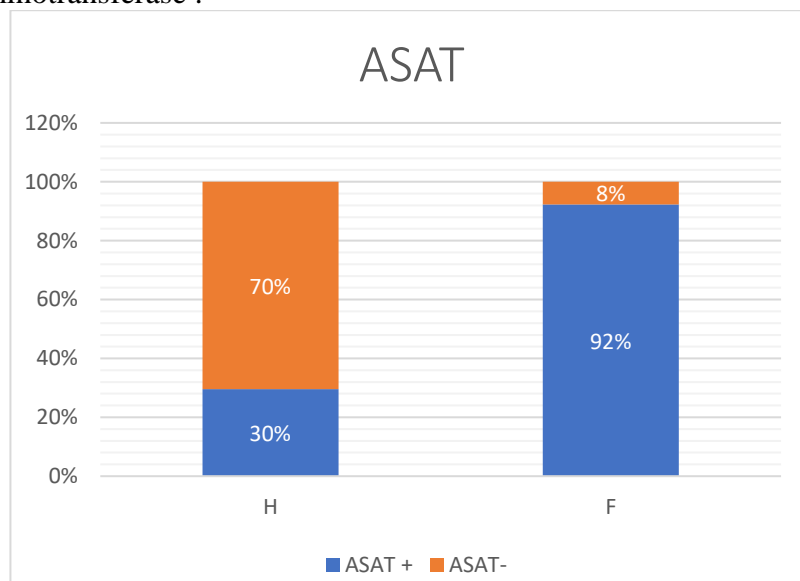


Figure 33 : Valeurs de ASAT stratifiées par sexe.

Selon le graphique ci-dessus, L'ASAT présente des valeurs élevées chez 30% des cas hommes et des valeurs normales dans 70% de la population étudié, pour les femmes, les valeurs ont été élevées dans 92% de la population étudiée, 8% présentent des valeurs normales.

3.A. Valeurs moyenne des marqueurs cardiaques dans la population étudiée stratifiées par sexe :

Tableau (5) : Valeurs moyenne des marqueurs biologiques dans la population étudiée

Marqueurs cardiaques	Valeurs moyenne des marqueurs biologiques			
	Hommes	Femme	Total	P
cTnI-us (ng/l)	2713 ± 7638	8746 ± 13298	4674 ± 10074	0.21
CK (U/l)	311,1 ± 360.7	168,6 ± 157.5	264,8 ± 314,6	0.92
LDH (U/l)	476 ± 368	535,3 ± 135	495,9 ± 311,2	0.93
ASAT (U/l)	32,74 ± 22	32.05 ± 26.9	32,2 ± 25,2	0.18

Selon le tableau ci-dessus, la variation des moyennes des marqueurs biologique selon le genre n'est pas significative dans la population étudiée

4. Corrélation entre la Troponine hypersensible et les marqueurs biologiques :

- Corrélation entre la cTnI-us et la CK :

Le graphe ci-dessous présente la corrélation des valeurs de CK avec celles de cTnI-us :

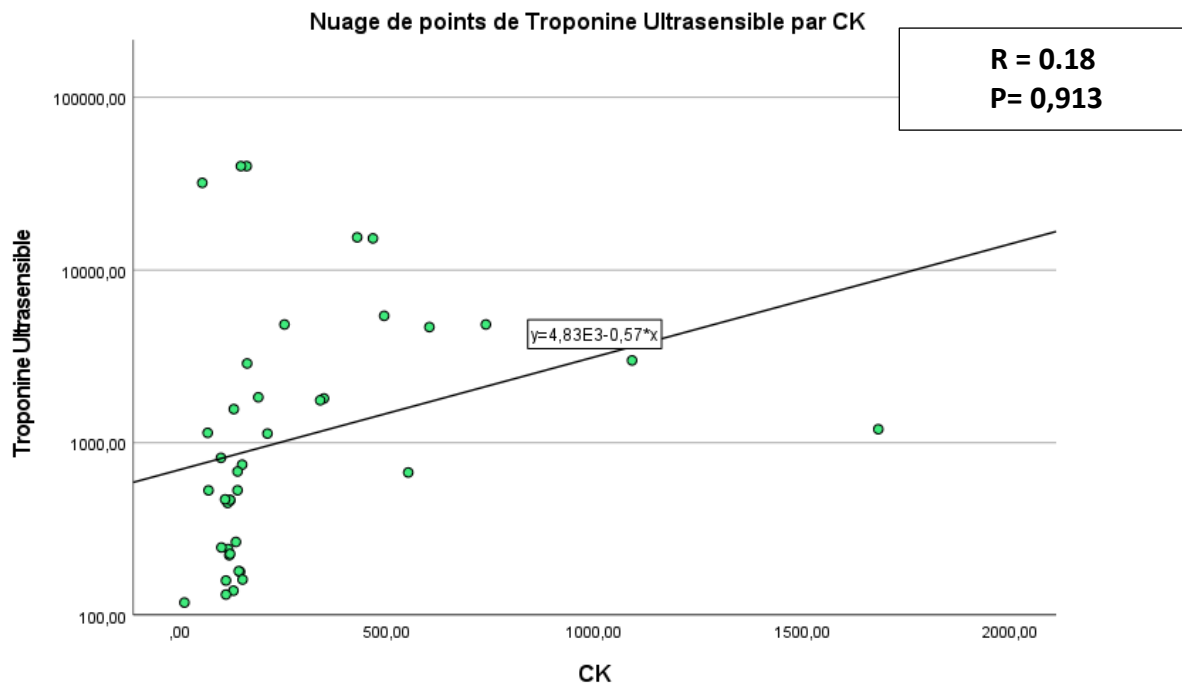


Figure 34 : corrélation des valeurs de CK avec celles de cTnI-us.

Le coefficient de corrélation $r = 0.18$, l'indice de significativité $p = 0.913$

Aucune Corrélation entre les valeurs de cTnI-us et CK n'a été objectivé

- Corrélation entre la cTnI-us et la LDH :

Le graphe ci-dessous présente la corrélation des valeurs de LDH avec celles de cTnI-us :

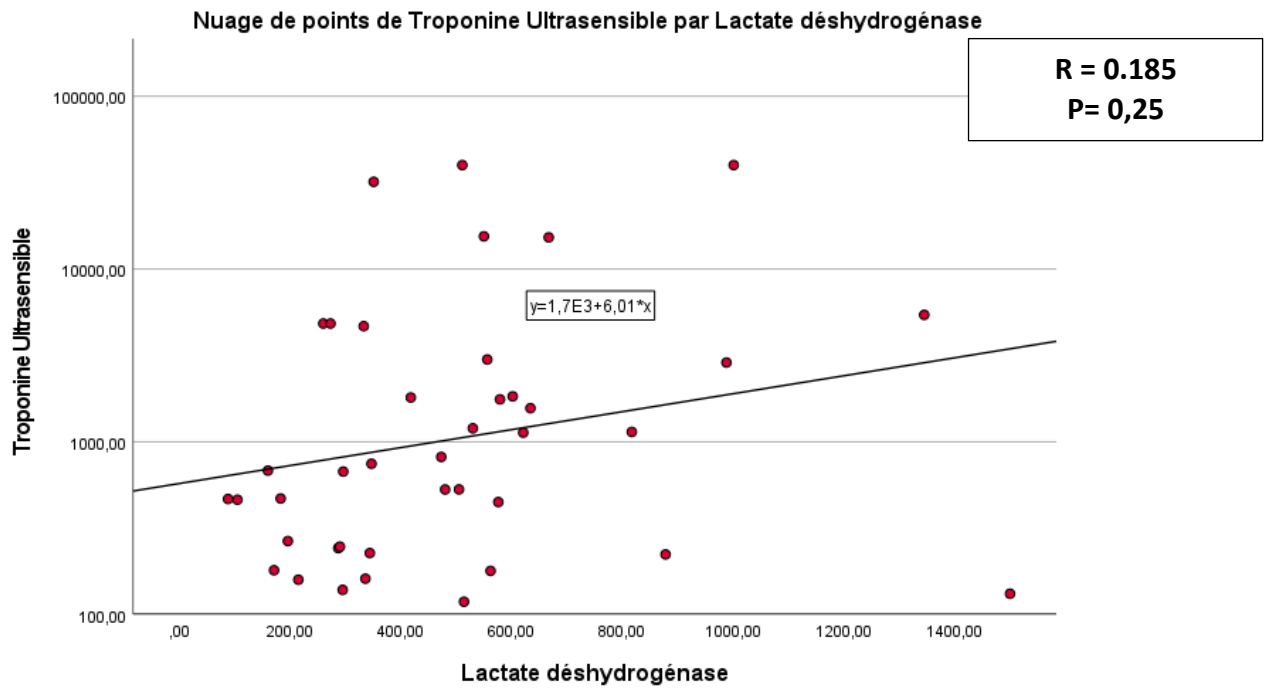


Figure 35 : corrélation des valeurs de LDH avec celles de cTnI-us.

Le coefficient de corrélation $r=0.185$, l'indice de significativité $p= 0.25$

Aucune Corrélation entre les valeurs de cTnI-us et LDH n'a été objectivé

- Corrélation entre la cTnI-us et la ASAT :

Le graphe ci-dessous présente la corrélation des valeurs de ASAT avec celles de cTnI-us :

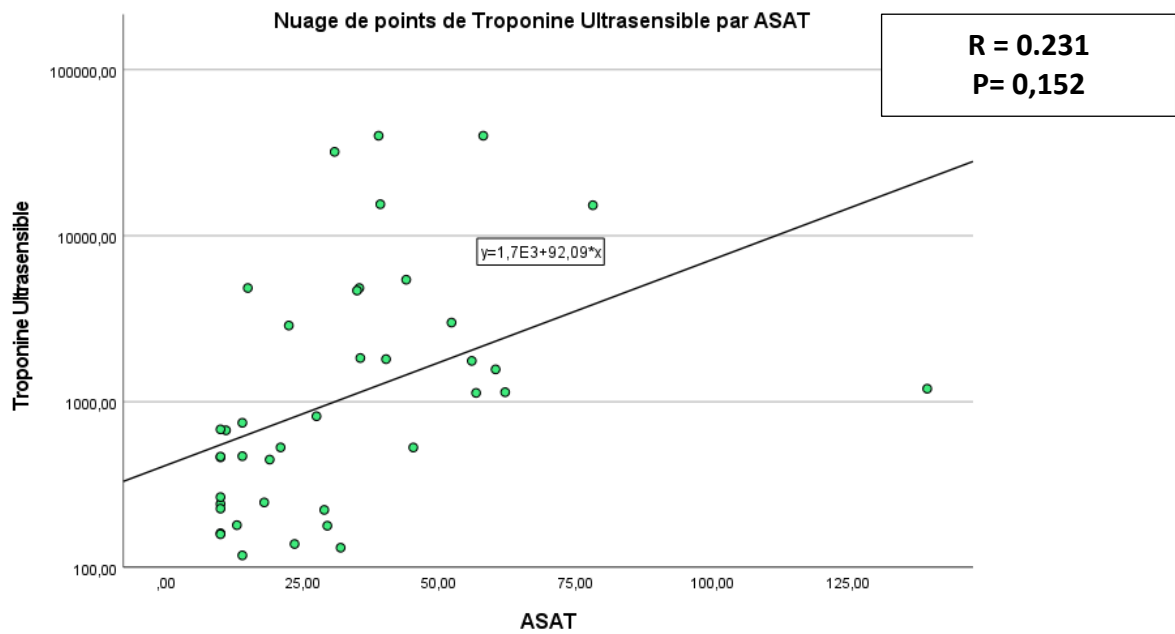


Figure 36 : corrélation des valeurs de ASAT avec celles de cTnI-us

Le coefficient de corrélation $r=0.185$, l'indice de significativité $p= 0.15$

Aucune Corrélation entre les valeurs de cTnI-us et ASAT n'a été objectivé

VIII. Discussion :

Dans cette étude transversale monocentrique effectuée dans le but d'étudier l'association entre la troponine et les marqueurs biologique concernant 40 patients atteints de syndromes coronariens aigue.

Les résultats de notre étude ne montrent aucune corrélation entre la cTnI-us et les marqueurs cardiaques historiques.

Ce résultat est attendu étant donné le bref délai de la détection de la troponine hypersensibles (2 heures) comparée aux autres marqueurs dont l'augmentation ne peut être déceler qu'à partir de 6H pour la CK et ASAT voire 10h pour la LDH et la sensibilité élevé du cTnI-Us par rapport aux autres méthodes d'analyse.

La corrélation entre la troponine et les marqueurs inclus dans notre étude a fait l'objet de plusieurs recherches précédentes. En ce qui concerne la corrélation avec la la CPK ,le résultat de l'étude faite par B.Toussaint et al en (1999) réalisée sur un groupe de 230 patients atteint de maladies cardiovasculaires, Concorde avec le notre , et indique une différence de sensibilité de 67 a 71% pour la troponine (dosage Immuno- enzymatique de première génération) et une sensibilité <46% pour le dosage de CK (Dosage cinétique) et son iso enzyme cardiaque CKMB (Dosage massique), d'autant plus que la méthode ultrasensible employée par notre équipe montre une sensibilité beaucoup plus élevée. ^[139]

Tandis que Les résultats du dosage de l'LDH que nous avons obtenue ne montrent aucune corrélation avec les valeurs de cTnI-us ; l'étude réalisé par L. Lijuan (2004) sur la libération précoce et tardif de la troponine-I et LDH par les cardiomyocytes, réalisée *in-vitro* après 210 min de la nécrose tissulaire en se basant sur le dosage de la Troponine conventionnelle ; a montré quant à elle une corrélation entre ces deux facteurs. Ceci se justifie par la différence de la méthode adoptée.

Les valeurs de ASAT et celles du cTnI-us ne montrent pas de corrélation significative, cela discord avec l'étude publié par H. Blueul et al (1995) ; l'étude réalisée in vivo sur des animaux de laboratoire montre une corrélation entre les deux paramètres, cependant, l'étude a mentionné que les résultats du dosage de TnT sont plus sensibles que celles de l'ASAT qui montre moins de corrélation avec la lyse cellulaire, l'utilisation d'une analyse plus sensibles que la TnT de 1ére génération augmentera la marge de discordance, en mentionnant que le dosage ultrasensible cTnI-us (équivalent du cTnT-us) est 100 fois plus sensible que le dosage utilisé dans cette étude.

L'absence de corrélation entre les différents biomarqueurs cardiaques est liée principalement au développement de la méthode de dosage Troponine Ultrasensible, les Acs plus spécifiques utilisés dans la détection des différentes formes sériques de Troponine; l'utilisation des microparticules dans le but d'augmenter la surface de contact, en plus d'autres facteurs d'optimisation du rendement de l'analyse ; a permis de classer le dosage ultrasensible comme référence en augmentant le seuil de détection et la spécificité des résultats , et en diminuant le temps nécessaire pour la détection (à partir de 2h) cela explique les valeurs non corrélées par rapport aux marqueurs classiques, d'un point de vue cinétique par la détection précoce des atteintes cardiaques ou , de la sensibilité élevée par rapport aux autres facteurs d'un point de vue analytique .

IX. Conclusion :

Dès leur première introduction dans le processus de diagnostic d'IDM ; les biomarqueurs biologiques ont été le sujet de plusieurs études d'évaluation dans le but d'améliorer leurs spécificité et sensibilité pour un résultat fiable et qui répond aux exigences de cette urgence médicale.

On a pu conclure de notre étude réalisée sur 40 patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu, dont l'objectif est d'étudier la corrélation entre la Troponine Hypersensible (cTn-hs) et les biomarqueurs cardiaques classiques (CK, LDH, ASAT) la supériorité de la cTnI-us lors l'exploration biologique du syndrome coronarien aigu par rapport aux autres marqueurs. Elle présente un intervalle de détection très vaste (de 1.5 à 40000 ng/l) et la meilleure spécificité au myocarde ce qui lui octroie plusieurs avantages dont les plus importants sont la précision et la détection précoce de l'SCA.

L'étude de corrélation montre que les valeurs données par la cTnI-us ne peuvent être comparé par les méthodes classiques.

Notre analyse statistique montre des valeurs normales des biomarqueurs chez les patients atteints lors de l'admission et confirmé par la Troponine ultrasensible avec des pourcentages atteignant 50% des cas ce qui explique aussi leurs absences dans la nouvelle définition de l'IDM. Les propriétés cinétique et analytiques ne s'adapte plus avec les exigences de prise en charge.

Les seules notions qui peuvent être associées aux marqueurs cardiaques classique actuellement, sont d'intérêt épidémiologique ou de diagnostic rétrospectif pour des fins académiques.

Une étude plus profonde et généralisée et en utilisant des molécules récemment introduit et des méthodes de haute sensibilité peuvent montrer des résultats plus précis et augmente la possibilité d'utiliser des méthodes à plusieurs marqueurs qui peuvent mieux orienter les cliniciens concernant le cadre chronologique et la mesure de la gravité de l'atteinte cardiaque.

Références :

1. Organisation mondiale de la santé (OMS)
2. Chung, M.K., and Rich, M.W. : Introduction to the cardiovascular system
3. Collège des enseignants de Cardiologie : Référentiel national
4. David E Newby et Neil R Grubb, éditions Elsevier : Cardiologie
5. Anatomy and Physiology, OpenStaxCollege, 2013.
6. Anatomie du cœur humain - C. Cabrol, R. Vialle, H. Guérin-Surville 2002 - 2003
7. Christides C, Cabrol C. Anatomie du cœur et du péricarde. In: Chevrel JP. Anatomie clinique : le tronc. Paris : Springer-Verlag ; 1994. p 141-76.
8. Paturet G. Appareil circulatoire. In: Traité d'Anatomie humaine. Volume III. Paris : Masson ; 1958.
9. Nguyen Huu. Artère pulmonaire. In : Chevrel JP. Anatomie clinique : le tronc. Paris : Springer-Verlag ; 1994. p. 191-5
10. Netter F.H., The Ciba Collection of Medical Illustrations, Vol. 1, CIBA
11. Sciences de la Vie et de la Terre, 2^{de}, Hatier, 2000.1
12. Nguyen Huu. L'aorte thoracique. In: Chevrel JP. Anatomie clinique : le tronc. Paris : Springer-Verlag ; 1994. p. 177-90.
13. Revue medicale de visible body 2020
14. Bouchet A, Cuilleret J. La région cardiaque, la région supra-cardiaque. In: Bouchet A, Cuilleret J. Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. Villeurbanne : Simep ; 1983. p 973-1050.
15. Doyon D, Domengie F, Francke JP, Vézina G. Nomenclature anatomique radiologique internationale. Paris : Masson ; 1998.
16. Source illustration Anatomie clinique. Tome 3: thorax, abdomen, 4e édition. par Dr Pierre kamin
17. AJ, Luescher TF, Serruys PW. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006.p333–366. 30. Stary H.C et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the committee on vascular lesions of the Council on Arteriosclerosis,
18. Castaigne A. Le livre de l'interne en Cardiologie. 1 vol 2004; 3 :37-64. Flammarion Ed.
19. Revue réalisée par l'institut de cardiologie de Montréal icm-mhi.org
20. Syndrome coronarien aigu : guidelines et spécificité gériatrique Catherine Falconnet, Jean-Jacques Perrenoud, Sebastian Carballo, Marco Roffi, Pierre-Frédéric Keller Rev Med Suisse 2009; volume 5. 1137-1147
21. Alpert JS et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000;21:1502–1513.
22. Revue medicale réalisée en collaboration avec Alain Tedgui, Grand Prix Inserm 2018, Paris-Centre de recherche Cardiovasculaire (PARCC), unité 970 Inserm/Université Paris Descartes

23. Biochemistry and Cell Biology, 2004, Vol. 82, N° 1 : pages 212-224
24. L'athérosclérose Joseph Emmerich, Patrick Bruneval John Libbey Eurotext, 2000
25. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis : basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995 ; 91 : 2488-96.
26. Shi W, Haberland ME, Jien ML, Shih DM, Lusis AJ. Endothelial responses to oxidized lipoproteins determine genetic susceptibility to atherosclerosis in mice. *Circulation* 2000 ; 102 : 75-81.
27. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991 ; 11 : 1223-30.
28. Akoudad H, Benamer H. Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde. EMC – Cardiologie Angéiologie 1 (2004) 49-67.
29. T. Chouihed, S. Sadoune. Optimiser la prise en charge des syndromes coronariens aigus ST+, un enjeu majeur en France. *Journal Européen des Urgences* (2008) 21, p 11-14.
30. Third Universal Definition of Myocardial Infarction October 16, 2012 Vol 126, Issue 16 Kristian Thygesen Joseph S. Alpert Allan S. Jaffe Maarten L. Simoons Bernard R. Chaitman Harvey D. White
31. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007 ; 28(20) : 2525-38.
32. Le système cardiovasculaire : le cœur. Dans Marieb, E et Hoehn, K. (2010). *Anatomie et physiologie humaines*. Montréal : Éditions du Renouveau Pédagogique Inc
33. Fergusson J.D., Brady W.J., Perron A.D., Kielar N.D., Benner J.P., Currance S.B. The Prehospital 12-lead Electrocardiogram: Impact on Management of the Out-of-Hospital Acute Coronary Syndrome patient. *Am. J. Emerg. Med.* 2003 ; 21(2) :106-110.
34. Blomkains AL, Gibier WB. Chest Pain Unit Concept: Rationale and Diagnostic Stratégies. *Cardiol Clin* 2005 23: 411-421.
35. Belle et al. Factors associated with early invasive strategy in patients with acute coronary syndromes: A multicenter study.
36. Van Domburg RT et al. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534–1539
37. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–253.
38. Collège National des Enseignants de Réanimation Médicale. Douleur thoracique en réanimation et urgences, 1 vol 2005 ; 27 :281-292, Masson Ed.
39. Aroney C.N., Dunlevie H.L., Bett J.H. Use of an accelerated chest pain assessment protocol in patients at intermediate risk of adverse cardiac events. *Med. J. Aust.* 2003 Apr. 21; 178(8):370-374.

40. Antman E.M., Braunwald E. Acute myocardial infarction. Braunwald E. Heart Disease. 5^o éd. Saunders 1997:1184-1188.
41. Pope J.H et al. Missed Diagnoses of Acute Cardiac Ischemia in the Emergency Department N. Engl. J. Med., Apr2000; 342: 1163-1170
42. Jim Christenson et al. Safety and efficiency of emergency department assessment of chest discomfort CMAJ 2004; 170: 1803-1807.
43. Cannon CP et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry, ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol 1997;30:133–140.
44. Rouan GW et al. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). Am J Cardiol 1989;64:1087–1092.
45. Swee Han Lim, Frcs E.D., Sayre R. Echocardiography prédiction of adverse events in ED patients with chest pain. AJ of Emerg. 2003 ; (21), number 2 :106-111.
46. Elena Sgarbossa. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block: Can we treat all patients? Annals of Emergency Medicine, Volume 39, Issue 1, January 2002, Page 97.
47. Guide du parcours de soins « Insuffisance cardiaque » , Haute Autorité de Santé , Service des maladies chroniques et des dispositifs d'accompagnement des malades , Juin 2014
48. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from breathing not properly (BNP) multinational study. Circulation 2002;106:416—22
49. Ray P, Arthaud M, Lefort Y, Birolleau S, Beigelman C, Riou B. Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea. Intensive Care Med 2004;30:2230—6.
50. Kemp M, Donovan J, Higham H, Hooper J. Biochemical markers of myocardial injury. Br J Anaesth 2004 ; 93(1) : 63-73
51. J.P. MONASSIER, L. JACQUEMIN, O. ROTH, J.Y. WIEDEMANN Syndromes coronariens aigus et marqueurs biologiques (Partie I)
52. Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. Am Heart J 1984 ; 108(1) : 150-8.
53. S. CHARPENTIER, D. LAUQUE , J.L. DUCASSÉ SFMU : Biologie dans le syndrome coronaire aigu , Pôle de Médecine d'Urgence, CHU Purpan, Toulouse 2010
54. MITSUHIRO KAMISAGO, M.D et al , MUTATIONS IN SARCOMERE PROTEIN GENES AS A CAUSE OF DILATED CARDIOMYOPATHY New England journal of medicine December 7, 2000

55. . Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47:159–176
56. Kristian Thygesen et al , Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care , *European Health Journal* 2010 , 31, 2197–2206
57. Peronnet E, Becquart L, Poirier F, Cubizolles M, Choquet-Kastylevsky G, Jolivet-Reynaud C. SELDI-TOF MS analysis of the cardiac troponin I forms present in plasma from patients with myocardial infarction. *Proteomics* 2006;6: 6288–6299.
58. Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE. Extensive troponin I and T modifications detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:1221–1226.
59. Hessel MHM, Michielsen ECHJ, Atsma DE, Schalijs MJ, van der Valk EJM, Bax WH, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP, van der Laarse A. Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Exp Mol Pathol* 2008; 85:90–95.
60. Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, Pettersson K, Lo'vgren T, Severina ME, Pulkki K, Vuopio-Pulkki LM, Gusev NB. Troponin I is released in blood stream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem* 1997;43:1379–1385.
61. ZEAU A., LEFÈVRE G., MESGUICH M., RICHARD L., VASSAULT A., Évaluation externe de la qualité : dosage des marqueurs cardiaques. Colloque CORATA 2001 (Nantes)
62. KATRUKHA T., SEVERINA M., BEREZNIKOVA A., ESAKOVA T., GUSEV N.,PETTERSSON K., et al., Phosphorylation of human cardiac troponin I by protein kinase A affects its immunological activity. In : *Proceedings, International Congress of Clinical Enzymology*, 13-16 July 1996, Cambridge, UK, p.24.
63. Wu AHB, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, Bodor G. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem* 1998; 44:1198–1208.
64. Eriksson S, Ilva T, Becker C, Lund J, Porela P, Pulkki K. Comparison of cardiac troponinI immunoassays variably affected by circulating autoantibodies. *Clin Chem* 2005;51:848–855.
65. Adamczyk M, Brashear RJ, Mattingly PG. Prevalence of autoantibodies to cardiac Troponin T in healthy blood donors. *Clin Chem* 2009;55:1592–1593.
66. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U, Geuss U. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992;38:386–393.
67. Ricchiuti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem* 1999;45:2129–2135.
68. . Stiegler H., Fischer J., Vazquez-Jimenez H. Lower cardiac troponin T and I results in heparin plasma than in serum. *Clin. Chem.*, 2000, 46, 1338- 1344.

69. Uettwiller-Geiger D, Wu AH, Apple FS, Jevans AW, Venge P, Olson MD, Darte C, Woodrum DL, Roberts S, Chan S. Multicenter evaluation of an automated assay for troponin I. *Clin Chem* 2002;48:869–876.
70. Snyder JA, Rogers MW, King MS, Phillips JC, Chapman JF, Hammett-Stabler CA. The impact of hemolysis on Ortho-Clinical Diagnostic's ECI and Roche's elecsys immunoassay systems. *Clin Chim Acta* 2004;348:181–187.
71. Gerhardt W, Nordin G, Herbert AK, Burzell BL, Isaksson A, Gustavsson E, Haglund S, Müller-Bardorff M, Katus HA. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. *Clin Chem* 2000;46:817–821.
72. Schober K., Kirbach B., Cornard C., Oechtering G. Diagnostische und differentialdiagnostische Wertigkeit zirkulierender kardialer Troponine bei Hund und Katze. Teil 2: Diagnostische Bedeutung. *Tierär*
73. Ricchiuti V., Sharkey S.W., Murakami M.M., Voss E.M., Apple F.S. Cardiac troponin I and T alterations in dog hearts with myocardial infarction: correlation with infarct size. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1998, 110, 241- 247.
74. Labugger R., Organ L., Collier C., Atar D., Van Eyk J.E. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 2000, 102, 1221-1226.
75. Collinson P.O., Boa F.G., Gaze D. Measurement of cardiac troponins. *Ann. Clin. Biochem.*, 2001, 38, 423-449.
76. Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *J. Clin. Chem. Lab. Med.*, 1999, 37, 1077-1084.
77. Schober K.E., Kirbach B., Oechtering G. Non invasive assessment of myocardial cell injury in dogs with suspected cardiac contusion. *J. Vet. Cardiol.*, 1999, 1, 17-25
78. Kirbach B., Schober K., Oechtering G., Aupperle H. Diagnostik von erzmuskelschaden bei Katzen mit stumpfen thoraxtraumen über biochemische Parameter im Blut. *Tierärztl. Prax.*, 2000, 28, 25-33
79. Peivandi A.A., Dahm M., Opfermann U.T., Peetz D., Doerr F., Loos A., Oelert H. Comparison of cardiac troponin I versus T and creatine kinase MB after coronary artery bypass grafting in patients with and without perioperative myocardial infarction. *Herz*, 2004, 29, 658-664.
80. Donaldson A., Cove-Smith R. Cardiac troponin levels in patients with impaired renal function. *Hosp. Med.*, 2001, 62, 86-89.
81. Oyama M.A., Sisson D.D. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *J. Vet. Intern. Med.*, 2004, 18, 831-839.

82. Sandersen C., Remy B., Olejnik D., Amory H. , Intérêt de la troponine sérique en tant que marqueur d'une atteinte du myocarde en médecine vétérinaire *Ann. Med. Vet.*, 2008, 152, 180-190
83. Dr E. Bonnefoy et al . Cahier de formation Biologie medicale No : 27 les marqueurs cardiaque ;Bioforma 2002
84. Marie-Liesse Piketty ; Jean-Claude Souberbielle . La biotine, une interférence analytique émergente , *Ann Biol Clin* 2017 ; 75 (4) : 366-8
85. Labugger R., Organ L., Collier C., Atar D., Van Eyk J.E. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 2000, 102, 1221-1226.
86. Jaffe A.S., Ravkilde J., Roberts R. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*, 2000, 102, 1216-1220.
87. O. MOREL , Troponine ultrasensible : où s'arrêter ? , *réalités Cardiologiques* # 278_Juin 2011
88. WU AH, JAFFE AS. The clinical need for high sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *Am Heart J*, 2008 ; 155 : 2082-14.
89. Delaval K , Dossiers « Exploration des maladies cardiaques » Haut-Sensibilité : l'avenir des Troponines , *Biologist Info* , fevrier 2011 P : 34-35
90. Christenson RH, Duh SH, Apple FS, Bodor GS, Bunk DM, Panteghini M, Welch MJ, Wu AH, Kahn SE. Towards standardization of cardiac troponin I measurements Part II: assessing commutability of candidate reference materials and harmonization of cardiac troponin I assays. *Clin Chem* 2006;52:1685–1692.
91. Bunk DM, Welch MJ. Characterization of a new certified reference material for human cardiac troponin I. *Clin Chem* 2006;52:212–219.
92. Misov E et al ; Increase circulating levels of cardiac troponin I in anthracycline treated patients; *circulation*; 1996,94 I-732
93. Fraser CG. Reference change values: the way forward in monitoring. *Ann Clin Biochem* 2009;46:264–265.
94. MATETZKY S, SHARIR T, DOMINGO M et al. Elevated Troponin I level on admission is associated with adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation*, 2000 ; 102 : 1 611-6.
95. MORROW DA, ANTMAN EM, TANASIJEVIC M et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina : a TIMI-11 B substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 36 : 1 812-7.
96. College des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires, Université Médicale Virtuelle Francophone Item 132 : Angine de poitrine et infarctus myocardique 2011
97. Lauer B., Niederau C., Kuhl U. , Schannwell M. , Pauschinger M., Strauer B.E., Schultheiss H.P. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J. Am. Coll Cardiol.*, 1997, 30, 1354-1359.

98. Schober K., Kirbach B., Cornard C., Oechtering G. Diagnostische und differential diagnostische Wertigkeit zirkulierender kardialer Troponine bei Hund und Katze. Teil 2: Diagnostische Bedeutung. *Tierarztl. Praxis*, 2002b, 30, 326- 332.
99. Herndon W.E., Kittleson M.D., Sanderson K., Drobatz K.J., Clifford C.A., Gelzer A., Summerfield N.J., Linde A., Sleeper M.M. Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.*, 2002, 16, 558-564.
100. Niimura H., Patton K.K., McKenna W.J., Soultis J., Maron B.J., Seidman J.G., Seidman C.E. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation*, 2002, 105, 446-451.
101. Kirbach B., Schober K., Oechtering G., Aupperle H. Diagnostik von herzmuskelschaden bei katzen mit stumpfen thoraxtraumen über biochemische parameter im blut. *Tierarztl. Prax.*, 2000, 28, 25-33
102. Bertinchant J.P., Polge A., Juan J.M., Oliva -Lauraire .C., Giuliani I., Marty - Double C., Burdy J.Y., Fabbro -Peray P., Laprade M., Bali J.P., Granier C., de la Coussaye J.E., Dauzat M. Evaluation of cardiac troponin I and T levels as markers of myocardial damage in doxorubicin-induced cardiomyopathy rats, and their relationship with echocardiographic and histological findings. *Clin. Chim. Acta*, 2003, 329, 39-51.
103. Kamoun P. Créatine kinase sérique. *Guide des examens de laboratoire*. 4eme édition 2002: 1372-3.
104. Research Center, Boehringer Mannheim GmbH, 8132 Tutzing, Germany. Received Dec. 29, 1975; accepted Mar. 1, 1976.
105. KLEIN S.C., HAAS R.C., PERRYMAN M.B., BILLADELLO J.J., STARAUSS A.W., Regulatory element analysis and structural characterisation of the human sarcomeric mitochondrial Creatin Kinase 1991
106. Wong SS. Strategic utilization of cardiac markers for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Clin Lab Sci* 1996 ; 26(4) : 301-12
107. David A. Morrow, Christopher P. Cannon, Robert L. Jesse, L. Kristin Newby, Jan Ravkilde, Alan B. Storrow, Alan H.B. Wu, and Robert H. Christenson National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes *Clinical Chemistry* 53:4 552–574 (2007)
108. LAURENO J.P., BENDER E.W., KESSIMIAN N., CHANG J., PELLETIER T., USATEGUI M Comparative sensitivities and specificities of the mass measurement of CKMB2, CKMB and Myoglobine for diagnosing AMI *Clin Chem*, 42:1454-1456 - 1996
109. Hørder M, Elser RC, Gerhardt W, Mathieu M, Sampson EJ. International Federation of Clinical Chemistry, Scientific Division Committee on Enzymes: approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 7. IFCC method for creatine kinase (ATP: creatine N-phosphotransferase, EC 2.7.3.2). *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1991;29(7):435-456.

110. Bugugnani MJ , Dehlinger S , Puissance diagnostique du dosage immunométrique de l'isoenzyme MB de la Créatinekinase (CKMB) au cours des premiers heures d'infarctus de myocarde , information scientifique du biologiste 16,297-299 ; 1990
111. PANTEGHUINI M , Serum isoformes of Creatinine kinase Isoenzymes, Clin,Chem, 21 :211-218 , 1988
112. Laurino JP, Fischberg-Bender E, Galligan S, Chang J. An immunochemical mass assay for the direct measurement of creatine kinase MB2. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 1995 May-Jun;25(3):252-263.
113. Apple, F.S., Rogers, M.A., Casal, D.C. *et al*. Skeletal muscle creatine kinase MB alterations in women marathon runners. *Europ. J. Appl. Physiol*. 56, 49–52 (1987).
114. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007 ; 28(20) : 2525-38.
115. grand p, granberg j, Climmenson , sevilla , Wagner indices of reperfusion in patients with AMI using characteristics of CKMB time activity curve 1991 122 :400-408 .
116. George A. Ordway, and Daniel J. Garry Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle *Departments of 1Physiology, 2Internal Medicine and 3Molecular Biology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX 75390, USA 2004*
117. Karras DJ, Kane DL. Serum markers in the emergency department diagnosis of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am* 2001 ; 19(2) : 321-37.
118. WU A.H.B., LAIOS I., GREEN S., GORNET T.G., WONG S.S., PARMLEY L., TONNESEN A.S., PLAISIER B., ORLANDO R., Immunoassays for serum and urinemyoglobin : myoglobin clearance assessed as a risk factor for acute renal failure, *Clin.Chem.*, 1994, 40 : 796-802
119. M. J. STONE, M. R. WATERMAN, D. HARIMOTO, G. MURRAY, NANCY WILLSON, M. R. PLATT, G. BLOMQUIST, AND J. T. WILLERSON Radioimmunoassay of Myoglobin in Human Serum RESULTS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION From the Departments of Internal Medicine ; Biochemistry and Surgery at the University of Texas Health Science Center at Dallas, Dallas, Texas, U.S.A. 1978
120. Robbert J. de Winter, Rudolph W. Koster , Auguste Sturk Value of Myoglobin, Troponin T, and CK-MB_{mass} in Ruling Out an Acute Myocardial Infarction in the Emergency Room and Gerard T. Sanders Originally published 15 Dec 1995
121. Willerson, J. T., Poliner, L., Buja, L. M., Waterman, M., Gomez-Sanchez, C.E., Templeton, G. H., and Stone, M. J. (1976). Myoglobinemia as a clue to the presence of acute myocardial infarction (abstract). *Clinical Research*, 24, 422A.
122. PELSERS M., CHAPELLE J.P., KNAPEN M., VERMEER C., MUIJTJENS A., HERMENS W., GLATZ J., Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma

- concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects, *Clin. Chem.*, 1999, 45 : 441-443..
123. APPLE F.S., Acute myocardial infarction and coronary reperfusion : serum cardiac markers for the 1990s., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1992, 97 : 217 – 226.
124. M. J. STONE, M. R. WATERMAN, D. HARIMOTO, G. MURRAY, NANCY WILLSON, M. R. PLATT, G. BLOMQUIST, AND J. T. WILLERSON Serum myoglobin level as diagnostic test in patients with acute myocardial infarction1 *British Heart Journal*, 1977, 39, 375-380
125. A.K., LITTLE T., ZAKI MASUD A.R., LIBERMAN., MORRIS D.C., KLOCKE F.J., Early non-invasive detection of successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction, *Circulation*, 1988, 78 : 1352-1357
126. PERRIN A, VASAULT A, Lactate déshydrogénase, *Cahier de formation en Biochimie Tome IV* 1999, 109-119.
127. Voet D., Voet J.G structure quaternaire. *Biochimie*, Eds De Boeck Université, Section 7-5 : 183 - 1990
128. Pascal Dieusaert , *Guide pratique des analyses médicales Broché 6^{ème} édition – 10 avril 2015*
129. GERSOHN M, Utilité des marqueurs de la souffrance cardiaque en Médecine fœtale, *Faculté de Médecine de NANCY – juin 2000*
130. VINCENT-VIRY M., Aspartate aminotransférase in : *Références en Biologie Clinique. Collection Option Bio.* G. Siest, J. Henry, F. Schiele, Eds. Elsevier, 1990, 123-138.
131. WU A.H.B., APPLE F.S., GIBLER W.B., JESSE R.L., WARSHAW M.M., VALDES R. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice : Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin. Chem.*, 1999, 45 : 1104-1121
132. THOMAS L., Alanine aminotransferase, Aspartate aminotransferase in : *Clinical Laboratory Diagnostics*, L. Thomas Ed., TH. Books, 1998, 55-65.
133. Patrick Marcellin ; Transaminases ASAT, ALAT, SGPT : interpréter facilement ses résultats ; *International Paris Hepatology Conference*, 2018.
134. RUBRY S.G., REIBER N.E., LOUSER R.E., Pre-analytical variation of alanine aminotransferase, *Clin. Chem.*, 1988, 34, 744-5.
135. Murray R. Aspartate aminotransferase. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton* 1984; 1112-1116.
136. PANTEGHINI M., PAGANI F., CUCCIA C., Activity of serum aspartate aminotransferase isoenzymes in patients with acute myocardial infarction, *Clin. Chem.*, 1987, 33, 67-71.
137. Virginie ANGER Performance du premier dosage de la troponine I ultra-sensible dans le diagnostic des infarctus du myocarde non ST+. *UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER FACULTE DE MEDECINE DE PURPAN* 2013.

138. Guillaume Lefevre. Delphine Collin-Chavagnac Les apports des dosages de Troponine I de haute sensibilité : premiers bilans 2015
139. Ineret du dosage de troponine I cardiaque dans les états de souffrance myocardique . etude retrospective menée sur 230 patients de réanimation polyvalente 1999