



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

قسم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

Université Frères Mentouri Constantine

جامعة الاخوة منتوري

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Biochimie et de Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Analyse Protéomique et Santé

Intitulé :

Place des marqueurs biologiques dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde

Présenté et soutenu par :

- AOUED Rima
- BENSEDIRA Nora
- BOUNEB Fatima Zohra

Le : 03-07-2016

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Mme MECHAKRA A. (Pr-UFM Constantine)

Rapporteur : Mme LAIDOUNI I. (Maitre Assistante en Biochimie)

Examineur : Mme BENAAMOUN. (Maitre Assistante UFM C)

Année universitaire 2015– 2016

Liste des abreviations

ACC: American College of Cardiology

AC: Anti Corps

AG: anti gene

AGL: Ligand des Acides Gras Libres

ALAT: alanine -aminotransférase

ASAT: aspartate- aminotransférase

CML: Cellules Musculaires Lisses

CRP: Protéine C réactive

CS : Cellules Spumeuses

ECG: Electrocardiogramme

ELISA: Enzyme-Linked immuno assay

EDTA: Ethylene diamine tetra-acetic acid

FDR: Facteur de Risque

GPT: Glutamate Pyruvate Transaminase

GOT: Glutamate Oxaloacetique-Transférase

HDL: High density lipoproteins

HTA: Hypertension Artérielle

ICAM-1: Inter Cellular Adhesion Molecule-1

IDM: Infarctus Du Myocarde

IFCC: Fédération International de Chimie Clinique

IFN- γ : Interferon- γ

IL-1: Interleukine 1

IMC: Indice de Masse Corporelle

LDL: Low Density Lipoproteins

Lip: Lipide

MAD: Malate Deshydrogénase

NAD: Nicotinamide Adenine Dinucleotide

NIH : National Institute of Health

PAF: Platelet Activating Factor

PAL-1: Plasminogène 1

PG : Proteoglycane

SFBC : la Société Française de la Biologie Clinique

TG: Triglycéride

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarctus

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

TNF- β : Tumor Necrosis Factor- β

VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

VLDL: Very Low Density Lipoproteins

Liste des figures

Figure 1 : les différents type de syndromes coronaires aigues

Figure 2 : structure de la paroi artérielle

Figure 3 : strie lipidique (graisseuse) apparaissant sous l'endothélium

Figure 4 : plaque d'athérome

Figure 5 : formation de la plaque d'athérosclérose

Figure 6 : cinétique d'apparition des principaux marqueurs cardiaque

Figure 7 : la structure d'ASAT

Figure 8 : la structure de LDH

Figure 9 : la structure de CK

Figure10 : structure de la myoglobine

Figure 11: le complexe des troponines.

Figure 12 : CRP dans sa forme pentamérique.

Figure 13 : Mécanisme angiotoxique de la CRP.

Figure 14 : répartition des sujets selon le sexe.

Figure 15 : répartition des sujets selon le sexe et l'âge

Figure 16 : répartition des sujets selon le sexe et l'âge.

Figure 17 : répartition des sujets hypertendus selon le sexe.

Figure 18 : répartition des sujets fumeurs selon le sexe.

Figure 19 : répartition des sujets diabétiques selon le sexe et l'âge.

Figure 20 : La cinétique de libération de l'ASAT

Figure 21: la cinétique de libération de la LDH

Figure 22: la cinétique de libération de la CK

Figure 23 : la cinétique de libération de la TNI

Figure 24: la cinétique de libération de la TNT

Figure25 : la cinétique de libération de la CRP

Liste des tables

Tableau 1 : les différents types d'infarctus du myocarde.

Tableau 2 : causes non thrombotiques d'élévation de la troponine.

Tableau 3: Répartition des malades hypertendus selon le sexe.

Tableau 4 : Répartition des fumeurs et non fumeurs.

Tableau 5 : Répartition des malades diabétiques selon le sexe.

Remerciement

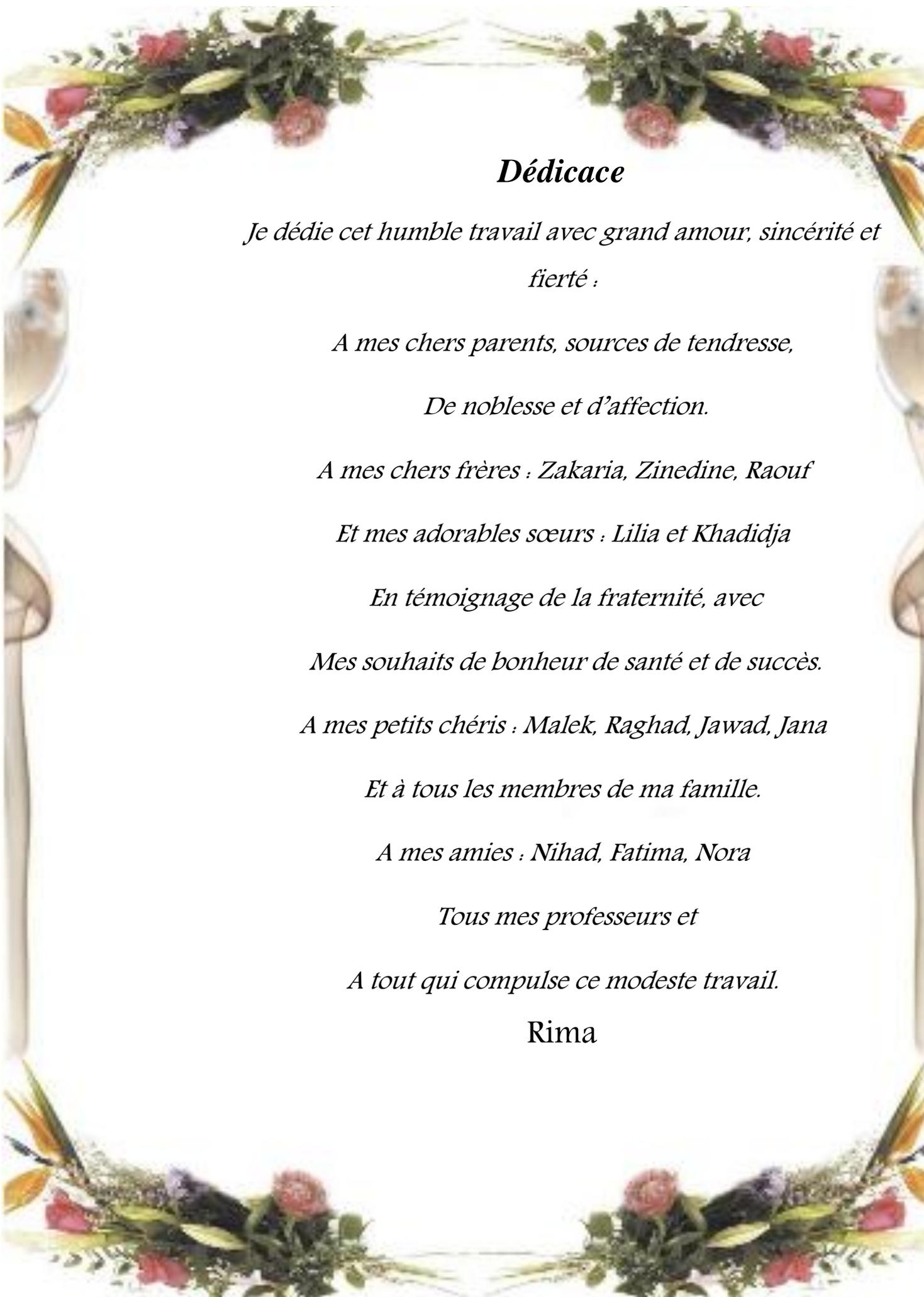
C'est grâce à dieu le tout puissant qui nous donné la force à réaliser ce travail et atteindre notre but

Ensuite nous tenons un sincère remerciement à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire :

 *Docteur LAIDOUNI I, pour sa surveillance des nous encadrement, et le temps précieux et la valeur des conseils, et sa valeur d'orientation, et les règles d'engagement pour la durée de notre réalisation ce mémoire*

 *Le directeur de l'hôpital militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC), le médecin chef, le chef service de laboratoire centrale, directeur de service de la maladie cardiovasculaire.*

 *Le directeur du Centre Universitaire de Constantine (CHUC), le chef service de laboratoire centrale, directeur de service de la maladie cardiovasculaire*



Dédicace

*Je dédie cet humble travail avec grand amour, sincérité et
fierté :*

A mes chers parents, sources de tendresse,

De noblesse et d'affection.

A mes chers frères : Zakaria, Zinedine, Raouf

Et mes adorables sœurs : Lilia et Khadidja

En témoignage de la fraternité, avec

Mes souhaits de bonheur de santé et de succès.

A mes petits chéris : Malek, Raghad, Jawad, Jana

Et à tous les membres de ma famille.

A mes amies : Nihad, Fatima, Nora

Tous mes professeurs et

A tout qui compulse ce modeste travail.

Rima



Dédicace

*Tout d'abord louange a Allah qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long
de mes études et m'a inspiré les bons pas*

Je dédie ce modeste travail

*À celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour
mon bonheur et ma réussite, à ma mère ...*

*À celui qui m'a source de tendresse est de force, au plus gentil des pères a toi
mon père.*

mes adorables sœurs : Hanane, Mouna et Nawal.

mes chers frères : Ramzi , Adel et sa femme Ibtissem .

*À mes petits chéris : Billel, Nourhanna, Bébers, Ritaj, Abdelmouhaymene, Mlek,
Chihab, et le petit sadjed.*

*À mes amies : Radia , Chahra , Halla , khadija , zaineb, chaima , rema et
fatima .*

*Pour les personnes qui ont été toujours près de moi, merci pour vos nombreux
encouragements et vos conseils*

A toute ma famille

Tous ceux qui me sont chère.

Tous ceux qui m'aiment.

Tous ceux que j'aime.

A tous qui nous aidés à réaliser notre mémoire.

Nora



Dédicace

*Louange à Allah, seigneur de l'univers, le tout puissant et
Miséricordieux, qui m'a inspiré et comblé de bienfait .je lui
rends grâce.*

*Nous dédions est humble et modeste travail avec grand amour,
sincérité et fierté :*

*A ceux qui ont dévoué et sacrifié pour moi : ceux qui ont aidé
du mieux qu'ils pouvaient pour réussir : ceux qui accompagné
tout au long de ce parcours : ceux qui ont toujours été la dans
mes moment de détresse*

*A mes chers parents, source de tendresse, de noblesse et
d'affectation.*

A mes frère : Med Lamine et sa fiancée Hanane, Abd El Karim

*A mes sœurs : Meriem et son marie et leur fille ma chérie Nouha,
jumeau Amina , et Houda*

A tous ma famille

A tous mes amies

A tous ceux qui me sont chères

Fatima

Sommaire

Introduction.....p 01

1^{ère} partie : la partie bibliographique

1- Définition de l'infarctus du myocarde	
A / Nomenclature de syndromes coronaire Aigus (SCA).....	p 04
B/ Définition universelle d'infarctus du myocarde.....	p 04
2- Facteurs de risques.....	p 06
1- Facteurs non modifiables.....	p 06
2- Facteurs modifiable.....	p 08
3- Autres facteurs.....	p 12
3- EPIDEMIOLOGIE	p 14
4- ETIOPATHOGENIE.....	p 16
1- Histologie d'une artère.....	p 16
2- Athérosclérose.....	p 16
3- Atteintes coronaires non athéromateuses.....	p 18
5- PHYSIOPATHOLOGIED'IDM.....	p 18
1- Genèse de la plaque d'athérome.....	p 18
2- Processus évolutif de la plaque.....	p 22
6- LES MARQUEURS BIOCHIMIQUE D'IDM.....	p 22
1- Histoire.....	p 22
2- Généralités sur les bio marqueurs	
2.1 .Définition d'un bio marqueur.....	p 24
2.2.Marqueurs cardiaques etcaractéristique.....	p 24
2.3. Cardiospécificité- Marqueur idéal.....	p 24

2 .4 .La cinétique d'apparition dans la circulation sanguine.....	p 26
3- Les marqueurs enzymatiques non spécifiques	
1/ ASAT : L-aspartate-aminotransférase	
a) Rôle physiologique et localisation.....	p 26
b) cinétique et intérêt clinique.....	p 28
2/ LDH : Lactate déshydrogénase	
a) Rôle physiologique et structure.....	p 28
b) cinétique et intérêt clinique.....	p 30
3) la Créatine Kinase CK	
a)Rôle physiologique et structure.....	p 30
b) cinétique et intérêt clinique.....	p 32
4) CK-MB : iso enzyme MB de la créatine kinase	
a) Structure et localisation.....	p 32
b) cinétique et intérêt clinique.....	p 32
4. Les marqueurs non enzymatiques	
1. La myoglobine	
a) Rôle physiologique et structure.....	p 34
b) Cinétique et intérêt diagnostic.....	p 36
2- Le complexe des troponines	
a) Rôle physiologique et structure.....	p 38
1- La troponine I	
2 - la troponine T	
3- la troponine C	
b) Cinétique et intérêt diagnostic des troponine I et T.....	p 45
3- La Protéine C-Réactive	
a) Rôle physiologique et structure.....	p 47
b) cinétique et intérêt clinique.....	p 47
c) Rôle de la CRP dans la pathogenèse de l'athérosclérose.	p47
4-Le h-FABP (<i>Heart Fatty Acid Binding Protein</i>).....	p 49

2^{ème} partie : ETUDE EXPERIMENTALE

I. Matérielle et Méthodes

- 1) Recrutement des individus.....p 50
 - a) Population malade.....p 50
 - b) Questionnaire.....p 50
- 2) Méthodes de dosage de différents paramètres

Prélèvements sanguins

- 1) Dosage de l'ASAT : L-Aspartate Aminotransférase.....p 52
- 2) Dosage de LDH : Lactate déshydrogénase.....p 52
- 3) Dosage de la Créatine Kinase CK.....p 54
- 4) Dosage de la Troponine T.....p 56
- 5) Dosage de troponine I.....p 56
- 6) Dosage de la CRPp 58

II. Résultats

- 1) Répartition des patients selon l'âge et le sexep 60
- 2) Les facteurs de risque cardiovasculaire.....p 62
- 3) La cinétique d'apparition des marqueurs cardiaques chez certains patients ayant survécu à un IDM.....p 66

III. Discussion

Conclusion

Introduction

Introduction Générale :

Le cœur est un organe creux dont l'histologie de ses parois est essentiellement musculaire (myocarde) fait de 4 chambres, qui assure la circulation du sang à l'intérieur du corps humain via la petite et la grande circulation. Il consomme de façon continue de l'énergie et de l'oxygène fournies par le sang que lui apportent **les artères disposées en couronne autour de lui : les artères coronaires**. L'obstruction athéromateuse partielle des artères coronaires est responsable de l'angine de poitrine (douleur thoracique liée à l'activité physique). L'obstruction thrombotique partielle ou complète de l'artère est responsable des syndromes coronariens aigus allant de l'angor instable à l'infarctus transmurale ou sous endocardique.

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de morbi-mortalité dans les pays industrialisés et deviennent un problème de santé publique croissant dans notre pays

La maladie coronarienne, sous ses différentes formes de présentations (de l'ischémie myocardique silencieuse jusqu'à l'insuffisance cardiaque d'origine ischémique), compte parmi les principales causes de mortalité, d'invalidité et de morbi-mortalité dans le monde, elle impose de lourdes charges à l'individu, à la collectivité et au système de santé.

Aujourd'hui, le terme de syndrome coronaire aigue SCA est préféré à celui d'infarctus de myocarde IDM parce qu'il montre mieux l'extrême diversité des situations cliniques rencontrées (1).

La pathologie coronarienne aigue ; principalement qui s'accompagne d'un largage enzymatique (IDM) occupe une place importante dans des études de grande ampleur.

Ainsi au cours des dernières décennies, de nombreuses études d'observations expérimentales ou épidémiologiques, ont permis de montrer que l'athérosclérose, principale cause d'IDM, est une maladie multifactorielle, dont la genèse fait intervenir des déterminants génétiques et environnementaux conduisant à une agression de la paroi artérielle. Sa prévention repose actuellement sur la correction des facteurs de risque (FDR) cardiovasculaires bien identifiés tels que les hyperlipidémies, l'hypertension artérielle, le diabète sucré et le tabac.

Le diagnostic de l'IDM repose avant tout sur des signes cliniques et électrocardiographiques. Cependant, ils peuvent être parfois atypiques, voire absents, et seule la mise en évidence d'une cinétique des marqueurs biologiques de spécificité variable, témoigne de la nécrose tissulaire, permettant ainsi d'affirmer le diagnostic.

Ce travail a été réalisé au niveau du laboratoire central de l'hôpital militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC), unité de biochimie et au niveau de Centre hospitalo Universitaire de Constantine (CHUC)

A cette effet nous avons assignés comme objectifs de :

- Déterminer la prévalence des facteurs de risque de l'IDM
- Déterminer la contribution des différents marqueurs pour assurer un bon diagnostic de la maladie

Partie 1 :
Revue bibliographique

1- L'infarctus du myocarde :

A / Nomenclature de syndromes coronaire Aigus (SCA)

Un syndrome coronaire aigu (SCA) est un évènement clinique grave par une ischémie myocardique aiguë. Sa définition englobe un ensemble de symptômes cliniques (douleur thoracique angineuse, dans sa forme typique) plus ou moins associés à des modifications de l'électrocardiogramme (ECG) et/ou à une élévation des marqueurs biologiques de souffrance myocardique. Les syndromes coronaire aigus (SCA) sont divisés en 3 groupes, selon la présence ou non d'un sus-décalage du segment ST et de l'élévation de la troponine (figure 1)(1-2). IDM ST+ et SCA ST+ correspondent à la même pathologie.

B / définition universelle de l'infarctus du myocarde

Les différentes sociétés savantes internationales se sont regroupées pour définir de façon consensuelle l'infarctus du myocarde dans un but d'uniformisation des pratiques et dans le but de faciliter la recherche clinique ainsi que la publication de recommandation. En effet, une définition universelle de l'infarctus du myocarde a été proposée (conférence de consensus européenne et américaine, 2000 et 2007) (3-4) et repose sur une définition biologique avec une ascension du marqueur préférentiel de l'infarctus du myocarde (la troponine). Cette définition, plus large que les précédentes, inclut aussi des infarctus « rudimentaire », « sans onde Q », ou sus-décalage initial du segment ST. Dans cette nouvelle définition, l'infarctus du myocarde est lié à une nécrose myocardique détectable par une élévation au-dessus du 99^{ème} percentile des valeurs normales du laboratoire (dont l'appareil a été préalablement échantillonné sur une population normale). Ainsi il sera défini plusieurs types d'infarctus en fonction du contexte (**tableau 1**).

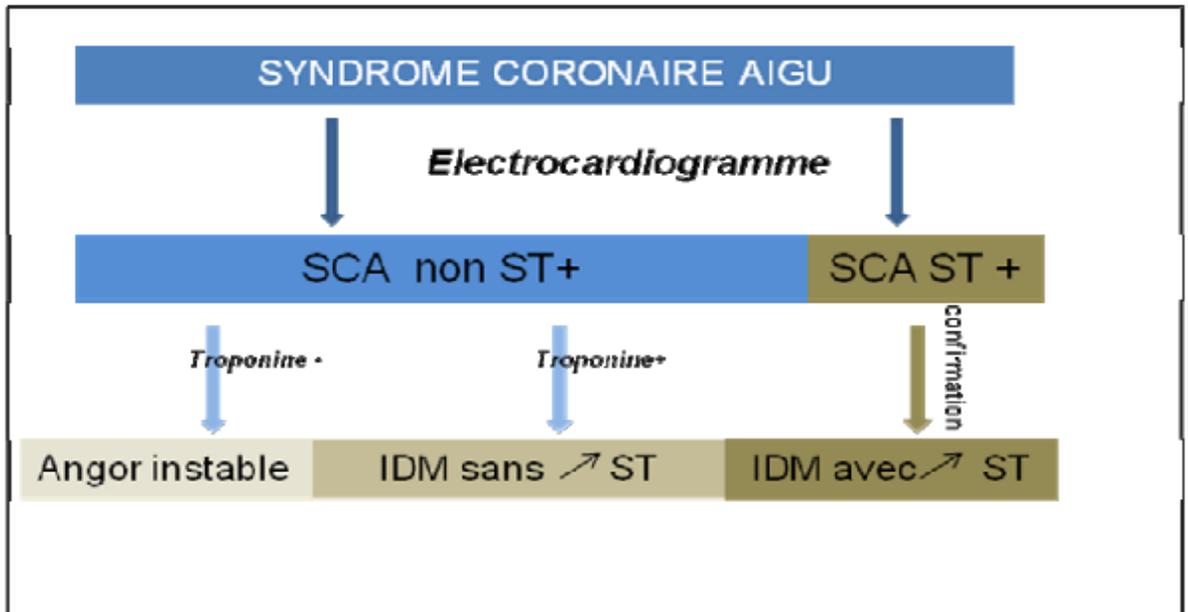


Figure1 : les différents types de syndromes coronaires aigus (3).

Tableau 1 : les différents types d'infarctus du myocarde (4).

Type 1	ischémie due à un événement coronarien primaire tel que l'érosion, la rupture, la fissure ou la dissection d'une plaque
Type 2	infarctus sur ischémie myocardique sans lésion d'une coronaire (spasme, thrombose...)
Type 3	mort subite
Type 4	infarctus conséquence d'une complication d'une angioplastie (la thrombose d'un stent étant catégorisée en 4b)
Type 5	infarctus conséquence d'une complication d'un pontage aorto-coronaire

Tableau 2 : causes non thrombotiques d'élévation de la troponine

Sepsis, syndrome inflammatoire
Hypotension
Hypovolémie
Tachycardie, bradycardie
Syndrome de Taki-Tsubo
dissection aortique
fibrillation auriculaire
hypertrophie ventriculaire gauche
spasme coronaire
hémorragie cérébrale ou AVC
prise de sympathomimétiques
contusion cardiaque
cardioversion électrique
pathologies cardiaque infiltratives
chimiothérapie
myocardite, péricardite
transplantation cardiaque
insuffisance cardiaque congestive
embolie pulmonaire
hypertension pulmonaire ou emphysème
exercice intensif
insuffisance rénale chronique

L'infarctus du myocarde transmural « classique » devient l'infarctus du myocarde de type 1 lié à un événement coronaire primaire et entraînant un sus-décalage de ST persistant sur l'ECG.

On établit le diagnostic d'IDM aigu, en évolution ou récent, en présence d'une augmentation de ces marqueurs biochimiques de la nécrose du myocarde avec au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- Symptômes ischémiques
- Développement d'ondes Q pathologiques à l'ECG
- Modification de l'ECG indiquant une ischémie (sus-décalage ou sous-décalage du segment ST).

Selon les nouvelles recommandations des sociétés savantes, le terme d'infarctus du myocarde devrait être utilisé les causes d'élévation de la troponine d'origines non thrombotiques et a fortiori non cardiaques ont exclues (**tableau 2**).

Seul l'IDM avec sus-décalage du segment ST ou SCA ST+ de type 1 sera traité ici, car c'est celui qui bénéficie d'une revascularisation myocardique en urgence. Son diagnostic est plus ou moins aisé et les difficultés diagnostiques sont plus fréquentes chez les femmes, les personnes âgées et les diabétiques. Il repose classiquement sur des signes cliniques et électrocardiaques et de façon rétrospective sur des paramètres biologiques.

2- Facteur de risque de l'IDM :

Les maladies cardiovasculaires ne préviennent pas toujours, mais elles ne frappent pas non plus au hasard. Le risque de développer un IDM étant plus rapide lorsqu'il y a plus des facteurs aggravants associés. Certains facteurs de risques sont aujourd'hui bien connus et peuvent être classés en facteurs non modifiables et facteurs modifiables, en plus d'autres facteurs qui sont en cours de validation :

1- Facteurs non modifiables (constitutionnels) :

1-1- Sexe :

Le risque de développer un IDM est en effet plus élevé dans le sexe masculin (5), la maladie coronarienne est rare chez la femme en pré-ménopause, en l'absence de diabète ou d'hyperlipidémie génétique sévère telle que l'hypercholestérolémie familiale.

Après la ménopause, le niveau de risque chez cette dernière rejoint très progressivement celui de l'homme(20).

Cette différence de sexe peut être expliquée par l'effet protecteur des hormones chez la femme en période d'activité génitale (7).

1-2- Age :

Le risque cardiovasculaire augmente avec l'âge, même si des cas d'athérosclérose sont observés chez des sujets jeunes, la prévalence de cette pathologie reste fortement corrélée à l'âge (5).

L'impact de tous les facteurs de risque est substantiellement plus grand chez les personnes d'âge moyen ou âgées que chez les jeunes adultes

1- 3- Antécédents familiaux et hérédité :

Des antécédents familiaux de maladie coronarienne sont hautement instructifs en ce qui concerne le degré du risque. Seuls les accidents cardiovasculaires précoces sont à prendre en compte, c'est à dire avant 55 ans chez un homme et avant 65 ans chez une femme ; et ne seront considérés comme significatifs que les accidents survenus chez le père, la mère ou un parent du premier degré (5-8). En fait, la génétique ne serait responsable que du tiers du risque, le reste dépend du mode de vie du sujet (07).

2- Facteurs modifiables (environnementaux):

2-1- Tabac :

Il s'agit d'un facteur de risque majeur quelque soit le type de tabagisme, actif ou passif. Le tabac peut même être un facteur de risque plus important dans les régions avec une incidence de maladie cardiovasculaire en augmentation telles que l'Asie et l'Europe de l'Est Centrale, par rapport à l'Europe de l'Ouest et à l'Amérique du Nord (8)

In vitro L'oxydation des LDL, première condition de l'athérosclérose, peut être provoquée chimiquement par incubation de LDL natives en présence d'extraits de fumée de cigarette (9).

2-2- Hypertension artérielle (HTA) :

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire indiscutable. Le lien entre niveau tensionnel et risque d'IDM est continu, ce qui signifie qu'il n'y a pas de seuil individualisé en dessous duquel le risque peut être considéré comme nul (10).

L'hypertension artérielle systolique apparaît plus délétère que l'hypertension artérielle diastolique (6).

2-3- Dyslipidémies :

La relation entre les dyslipidémies et la cardiopathie ischémique est connue depuis longtemps. La morbi-mortalité coronarienne est associée à :

- une augmentation du LDL cholestérol
- une diminution du HDL cholestérol
- une augmentation des triglycérides (TG) (11)

2-4- Diabète :

Le diabète majore fortement le risque de maladie coronarienne. Ce risque est globalement multiplié par un facteur 3 chez la femme et 2 chez l'homme (8).

Les diabètes de type I et II sont associés à une augmentation du risque d'IDM:

- Dans le diabète de type I, le risque apparaît surtout après 15 à 20 ans d'évolution, et particulièrement lorsqu'il existe une atteinte rénale avec protéinurie (12).
- Le diabète de type II lorsque associé avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, il multiplie par 3 leur impact délétère (7-9).

2-5- Obésité :

L'obésité est évaluée par l'indice de masse corporelle (IMC) (poids/taille²). Il y a sur poids lorsque l'IMC est supérieur à 25 et obésité au-delà de 30 (12). Au-delà de la corpulence totale, la répartition de l'adiposité a un impact important sur le risque cardiovasculaire. En effet l'obésité abdominale (répartition de type centrale) majore le risque de façon plus significative (5-8).

2-6- Sédentarité :

Un manque d'exercice augmente le risque de maladie coronarienne, indépendamment des autres facteurs de risque (5). Une méta-analyse a montré, à partir de plusieurs études de cohorte, que la sédentarité multipliait par 1.9 le risque de décès d'origine coronarienne, par rapport à une population active (8). Alors que l'activité physique régulière permet de réduire le poids, de réguler les taux de cholestérol et de lipides sanguins, la tension artérielle et le diabète, et d'atténuer ainsi le risque.

cardiovasculaire global (11). Il a été démontré qu'à la suite d'un infarctus du myocarde ; l'absence d'activité physique chez ces patients est associée à une plus forte mortalité, par rapport à ceux qui bénéficient d'une réadaptation cardiovasculaire (8).

3-Autres facteurs :

3-1- Facteurs nutritionnels :

Le régime alimentaire est un déterminant important du risque coronarien. Une étroite corrélation entre les taux de mortalité coronarienne et la consommation de graisses saturées (5-8).

3-2- Facteurs psychosociaux et environnementaux:

Plusieurs aspects du comportement (anxiété, dépression, stress..) sont associés aux coronaropathies. Dans la plupart des pays, un statut socio-économique inférieur est associé à des taux plus élevés de mortalité totale aussi bien que coronarienne (8).

Les associations entre plusieurs facteurs psycho-sociaux et l'incidence augmentée de la maladie coronarienne ont été établies ; ainsi une forte activité professionnelle et un sentiment de frustration multiplient le risque coronarien par 3,4; de même, le surmenage professionnel a un retentissement significatif lorsqu'il est associé à un manque de latitude dans les décisions (8). La dépression nerveuse survenant à la suite d'un IDM est associée à un risque augmenté de récurrence d'IDM et de mortalité dans plusieurs études, indépendamment de la sévérité de la maladie (5)

Enfin une relation négative a été notée entre la température journalière moyenne et le taux d'infarctus: une baisse de 10°C est associée à une augmentation de 13% du risque d'infarctus. L'effet néfaste de la pollution atmosphérique a également été dénoncé (8)

3-3- Homocystéine :

L'homocystéine est associée à un développement prématuré de maladies Cardiovasculaires d'une part et à des phénomènes de thrombose artérielle d'autre part (07). De plus l'hyperhomocystéinémie est souvent associée à des concentrations basses de vitamines du groupe B, en particulier des folates, qui pourrait par elle-même avoir des effets vasculaires délétères (08). Le traitement vitaminique baisse les taux d'homocystéine, mais il n'existe pas de preuves expérimentales que ce traitement réduise la survenue d'évènement cardiovasculaire (07). A l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve suffisante pour recommander le dosage d'homocystéine dans la population générale (5).

3-4- CRP:

La relation entre les concentrations de la protéine C réactive qui est un marqueur et un activateur de l'inflammation et de l'IDM ; est décrite dans de nombreuses études épidémiologiques. Un taux de CRP > 1.5 mg/l chez l'homme sain (et > 3.8 mg/l chez la femme ménopausée) majorerait le risque cardio-vasculaire. De même, un taux de CRP > 3 mg/l chez un patient coronarien majore le risque de récurrence (8). Toutefois, les mécanismes physiopathologiques de cette association ne sont pas clairement établis, ce marqueur de risque commence à prendre une importance croissante dans le nouveau domaine de recherche des facteurs de risque.

3-5- Facteurs thrombogéniques :

Un grand nombre de facteurs pro-thrombotiques ont été individualisés au cours de ces dernières années : en particulier le fibrinogène et le facteur VII qui ont été désignés comme des facteurs de risque d'infarctus du myocarde, indépendants du cholestérol et du tabac; la viscosité sanguine, le taux de globules blancs et la concentration en facteur de Will brand sont également associés à un risque coronarien accru, de même que l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1), qui a donc un effet anti fibrinolytique (5). Dans de nombreuses études, les traitements antiplaquettaires se sont montrés capables de réduire la survenue de récurrence d'infarctus du myocarde et la mortalité cardiaque chez les patients ayant une maladie coronarienne préexistante (8).

En résumé, les FDR peuvent être associés, les risques sont alors multipliés et non additionnés.

3- EPIDEMIOLOGIE:

L'IDM constitue une urgence cardiologique absolue dont l'incidence reste encore élevée (75). Selon l'OMS (organisation mondiale de la santé), sur 50 millions de décès annuels dans le monde, les cardiopathies ischémiques sont la première cause dont 7.2 millions sont d'origine coronaire (76). En plus de la mortalité, ces maladies ont un impact important sur la qualité de vie des patients et sur les couts des services médicaux(77). Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité en Algérie, et tuent deux fois plus que le cancer, selon la Société algérienne de cardiologie (SAC).

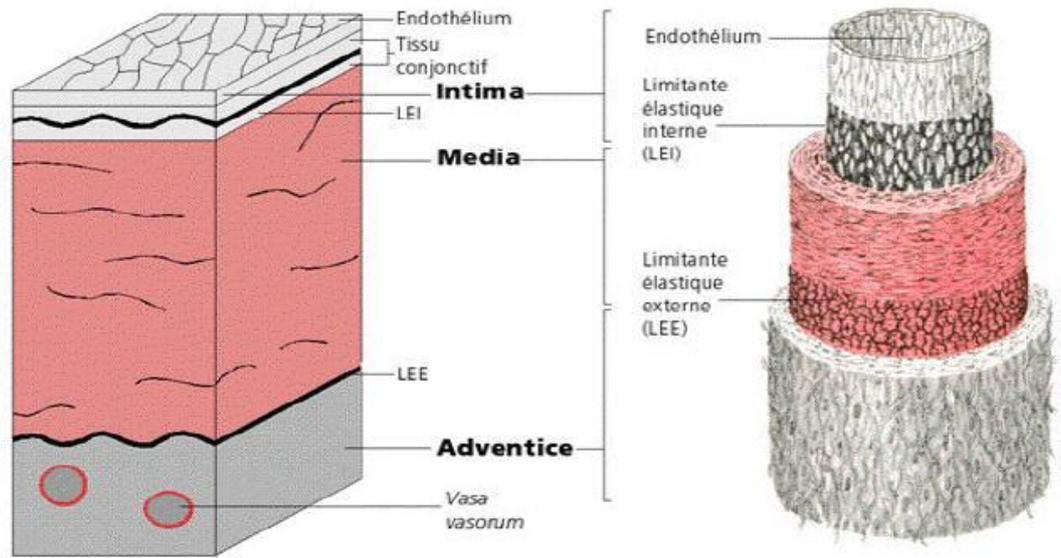


Figure 2: Structure de la paroi artérielle (9).

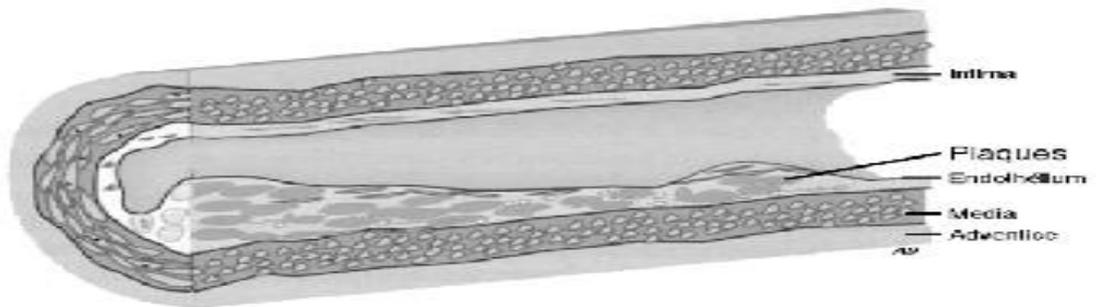


Figure 3: Strie lipidique (graisseuse) apparaissant sous l'endothélium artériel (22).

Sous l'égide de la société algérienne de recherche clinique, Clinica Group appréhende "une vingtaine de millions de décès vers 2020 selon lui, près de 25.000 Algériens décèdent chaque année des maladies cardio-vasculaires, notamment de l'infarctus du myocarde (IDM) qui touche 1 homme sur 5 entre 40 et 60 ans. Les femmes et les jeunes sont tout autant concernés par l'IDM.

4- ETIOPATHOGENIE :

1- Histologie d'une artère:

La paroi de l'artère normale est constituée de trois tuniques qui, de l'intérieur vers l'extérieur, sont : l'intima, la media et l'adventice (21)(figure 2).

Intima : C'est la tunique la plus interne et la plus fine, comprenant l'endothélium et l'espace sous endothélial c'est à ce niveau que se développe l'athérosclérose.

Media : C'est la tunique moyenne ; elle est la plus épaisse formée essentiellement de cellules musculaires lisses

Adventice : C'est la tunique externe

La physiopathologie de l'IDM dépend principalement de la description de l'athérosclérose et fait intervenir plusieurs stades évolutifs successifs. L'athérosclérose entraîne des lésions de l'artère : c'est la formation de la plaque d'athérome qui se développe très tôt et s'aggrave insidieusement au fil des années. La formation de cette plaque lipidique obstrue progressivement les artères puis en se détachant ou en se fissurant, ces plaques peuvent provoquer l'apparition d'un caillot sanguin (thrombose) qui va boucher le vaisseau. Le sang et l'oxygène, et donc l'énergie indispensables au fonctionnement du muscle cardiaque, ne sont plus apportés et c'est l'IDM.

2- Athérosclérose :

L'athérosclérose, la première cause de mortalité au niveau mondial, est la cause la plus fréquente d'IDM (90%). Sa formation est sous la dépendance des facteurs de risque décrits précédemment. Autres étiologies non athéromateuses rares peuvent être à l'origine d'IDM (18).

Le mot "athérosclérose" vient du grec athéra = bouillie et sclérose = durcissement (20).L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accopagnant de modifications de la media."(Définition de

l'OMS, 1954). L'athérosclérose est considérée actuellement comme une maladie inflammatoire chronique(22).

3- Atteintes coronaires non athéromateuses :

Toutes les autres étiologies sont des causes d'IDM très rares (constitue 10%), Il s'agit le plus souvent d'un IDM inaugural sans un passé d'angor sur une artère coronaire saine. Plusieurs mécanismes ont été proposés : spasme, disparition précoce du caillot sur une lésion pariétale minime, tabac, association pilule/tabac chez la femme, anomalie de naissance d'une artère coronaire avec une anatomie et un cheminement anormaux, polyglobulie, thrombocytémie, lésions post-radiothérapie, dyslipidémies familiales (hypercholestérolémie homozygote), traumatismes coronaires, syphilis... (17-18)

5- PHYSIOPATHOLOGIE D'IDM :

L'infarctus du myocarde est presque toujours la conséquence de l'occlusion brutale d'une artère coronaire à la suite d'un phénomène de rupture de plaque-thrombose coronaire. Ainsi, une nécrose myocardique survient à cause d'une ischémie prolongée.

1- Genèse de la plaque d'athérome :

La plaque d'athérome est un épaississement localisé au niveau de l'intima artérielle et se compose de 2 parties :

- **le corps lipidique** (athérome) au centre de la plaque. Constitué de cristaux de lipides à l'intérieur de monocyte et de macrophage spumeux.
- **une chape fibreuse** (sclérose) entourant le corps lipidique, faite de cellules musculaires lisses et d'une épaisse chape de collagène (23). Plusieurs mécanismes s'associent pour aboutir à la formation de la plaque :

la première étape de l'athérosclérose est la pénétration passive et l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL-Cholestérol) dans l'intima. Il s'agit d'un phénomène secondaire à un déséquilibre entre les entrées et les sorties. Cette infiltration lipidique peut se produire dès les premières années de la vie (52). la phase suivante est l'oxydation de ces LDL dans les structures mêmes de l'intima, sous l'action de différents mécanismes enzymatiques et non enzymatiques (24). Le dysfonctionnement de l'endothélium, notamment secondaire à la présence des LDL oxydées favorise l'adhésion des monocytes circulants au niveau de la surface de l'endothélium. Au niveau de l'intima, des protéines spécifiques vont jouer le

rôle de « molécules d'adhésion » et permettre ainsi cette adhésion des monocytes. Il s'agit des protéines VCAM-1 (vascularcell adhesion molécule) et ICAM-1 (intercellular adhesion molécule) (24). Ces monocytes pénètrent l'espace sous endothélial où ils se transforment en macrophage sous l'influence de différents facteurs (52) Dès l'infiltration de la paroi artérielle par les macrophages, ceux-ci vont y entraîner une réaction inflammatoire chronique locale et produisent des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , TNF- β , IL-1) qui augmentent l'activation endothéliale, et favorisent l'afflux de nouveaux monocytes (52).

- Ce phénomène est d'une importance capitale pour la croissance et la fragilisation de la plaque. Par ailleurs d'autres macrophages chargés en LDL oxydées se transforment en cellules spumeuses (25).

A ce stade, on observe souvent des stries lipidiques qui sont des dépôts longitudinaux de couleur jaunâtre et qui ne présentent pas encore de danger (26)(figure 3).

Les cellules musculaires lisses (CML) provenant du média migrant à travers la limitant élastique interne vers l'intima où elles prolifèrent sous l'action du facteur mitogène PDGF sécrété par les plaquettes et l'endothélium. Au cour de ce passage, les CML acquièrent le phénotype sécrétoire et une forte activité synthétique de protéines conjonctives (collagène, élastine et protéoglycane) à forte affinité pour les LDL oxydées

- Les lipides se regroupent pour former un amas appelé cœur lipidique ou centre athéromateux qui est le véritable point de départ de la plaque. Par la suite, ce cœur lipidique va progressivement se couvrir d'une chape fibreuse ou fibromusculaire, constituée par les cellules musculaires lisses qui proviennent de la média (24), de protéines extracellulaires, de collagène, d'élastine, et de protéoglycane, et ainsi se forme la plaque d'athérome (figure 4 et 5) (26).

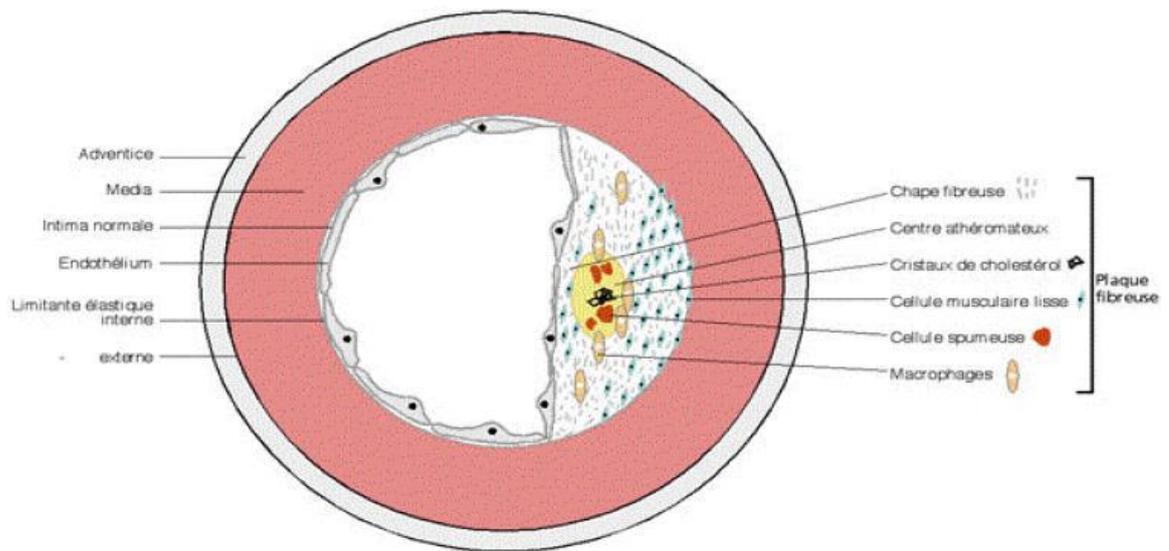


Figure 4: Plaque d'athérome (22).

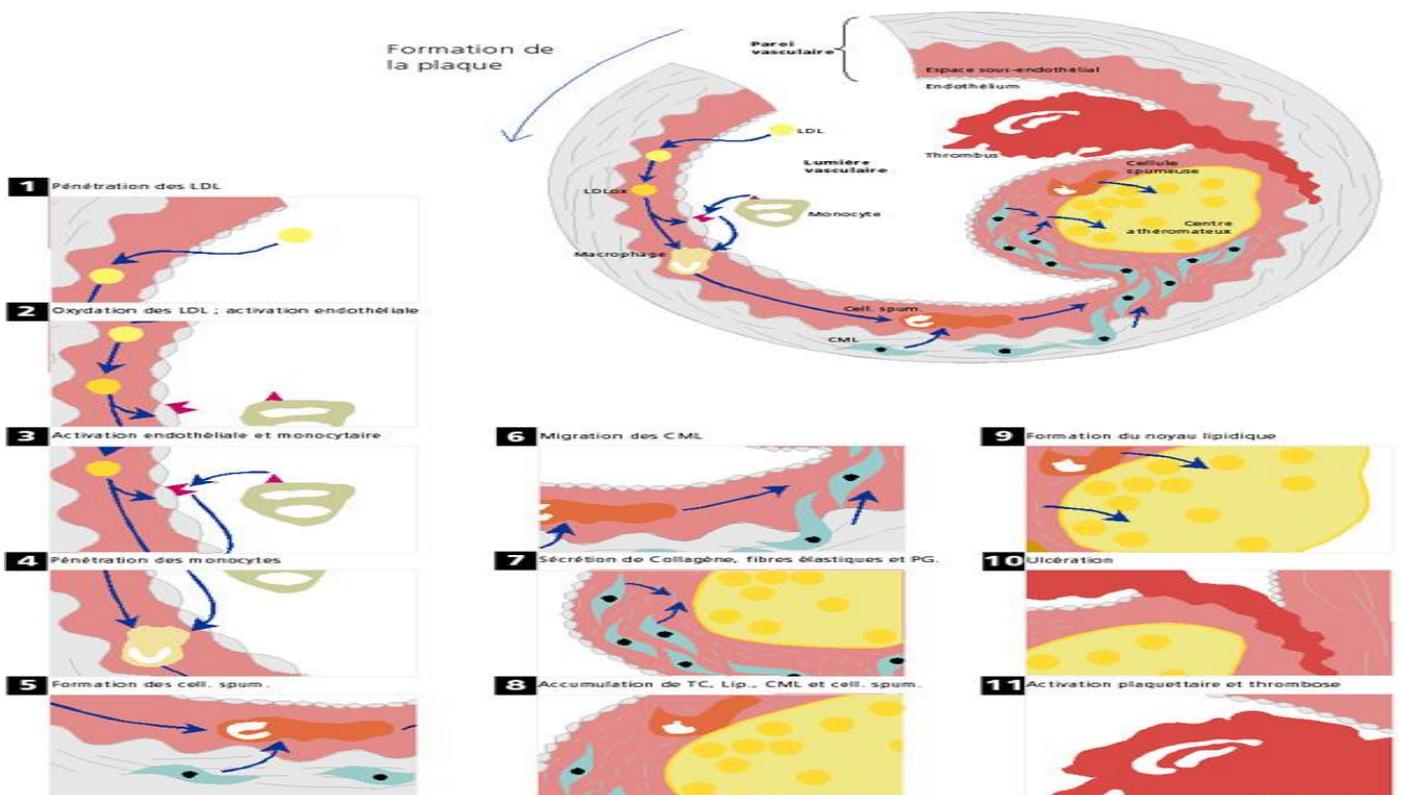


Figure 5: Formation de la plaque d'athérosclérose (24) (Cs :cellules spumeuses ;CML : cellules musculaires lisses ; LDL : low density lipoprotein ; **LDL_{ox}** : LDL oxydée ; **Lip** : lipides ; **PG** : protéoglycane ; **TC** :tissu conjonctif)

2- Processus évolutif de la plaque :

L'évolution de la plaque d'athérosclérose se déroule sur de nombreuses années. Cette plaque d'athérome entraîne progressivement un rétrécissement de la lumière artérielle conduisant à la formation d'une sténose qui reste modeste pendant une longue durée grâce à des phénomènes compensateurs de l'artère appelés remodelage vasculaire (l'artère se dilate pour compenser la protrusion de la plaque). Ce mécanisme est ensuite dépassé et la sténose devient significative et serrée (52)

L'accident aigu de rupture de la plaque d'athérome est pratiquement toujours un phénomène mécanique qui se situe au niveau de la chape fibreuse, cette rupture de plaque est secondaire à des causes extrinsèques tels qu'une poussée d'hypertension artérielle et/ou un stress important et des causes intrinsèques, appelées «vulnérabilité de la plaque » qui résultent grossièrement de deux types de facteurs : plaque avec un important cœur lipidique(taux élevé des LDL-Cholestérol), ou plaque avec une chape fibreuse fragilisée (17-25).

La rupture de la plaque d'athérome expose les constituants sous-endothéliaux (collagène, fibronectine, vitronectine..) aux plaquettes circulantes, ce qui met en jeu des mécanismes d'adhésion puis d'agrégation plaquettaire qui aboutissent à la formation du thrombus plaquettaire intra coronaire occlusif (52.17). Ce thrombus pourrait évoluer vers L'occlusion brutale d'une artère coronaire ce qui entraîne un déséquilibre entre les besoins tissulaires en oxygène et l'apport de sang artériel (25), il en résulte une ischémie.

6- LES MARQUEURS BIOCHIMIQUE D'IDM :

1. Historique :

Le premier marqueur utilisé dans l'infarctus du myocarde a été l'aspartate-amino-transférase (ASAT), décrite en 1954 par Karman. Ce marqueur a ensuite été remplacé par la créatine kinase (CK), décrite en 1965 (Duma et seigle).

Avec le développement des méthodes électrophorétiques, les iso-enzymes de la CK et du lactate déshydrogénase (LDH) ont été reconnues comme des marqueurs de plus haute spécificité (Roe en 1972). En 1978 un radioimmunos dosage était développé pour la détection précoce de la myoglobine (10).l'intérêt de la TNiC est démontré pour la première fois en 1987 (13) tandis que celui de la TNTc apparaît en 1989 (Katus).

Enfin une nouvelle génération de marqueurs commence actuellement à se développer.

2. Généralités sur les bios marqueurs

2.1 .Définition d'un bio marqueur

Un marqueur biologique ou bio-marqueur (dérivée de l'anglais *bio marker*) est une « substance dont le dosage permet d'explorer une affection spécifique ». (14)

Un bio-marqueur cardiaque est une substance dont le dosage permet d'explorer spécifiquement une affection cardiaque.

Une définition plus fonctionnelle du bio-marqueur et donnée par le NIH (*National Institutes of Health*) : il s'agit d' « une caractéristiques que l'on peut mesurer et évaluer objectivement comme indicateur d'un processus biologique physiologique, pathologique ou comme une réponse pharmacologique à une thérapeutique mise en place »(15)

2.2. Marqueurs cardiaques et caractéristique :

La meilleure connaissance de la physiopathologie des SCA (syndrome coronaire aigu) va de pair avec les progrès réalisés dans le dosage des marqueurs cardiaques. L'intérêt croissant de ces derniers dans le pronostic des ischémies cardiaques fait jouer un rôle clé au laboratoire. Depuis 1995, date de l'introduction des immuns dosages pour les marqueurs cardiaques, des progrès notables sont enregistrés sur le plan analytique et dans l'utilisation de ces tests (16).

Un marqueur cardiaque idéal doit pouvoir répondre à un cahier des charges où les critères analytiques et cliniques sont d'égale importance et avec des propriétés bien définie (16).

2.3. Cardiospécificité- Marqueur idéal

A côté de la vitesse d'apparition dans le sang périphérique, la spécificité cardiaque d'un marqueur est une caractéristique fondamentale. En effet, le marqueur idéal devrait :

- N'exister que dans le muscle cardiaque et pas dans les autres tissus quelle que soit la concentration ou la pathologie (cardiospécificité totale).
- S'y trouver en forte concentration pour une mesure sensible dans le sang.
- Etre relégué rapidement et en grande quantité.
- Persister plusieurs heures pour une bonne fenêtre diagnostique.

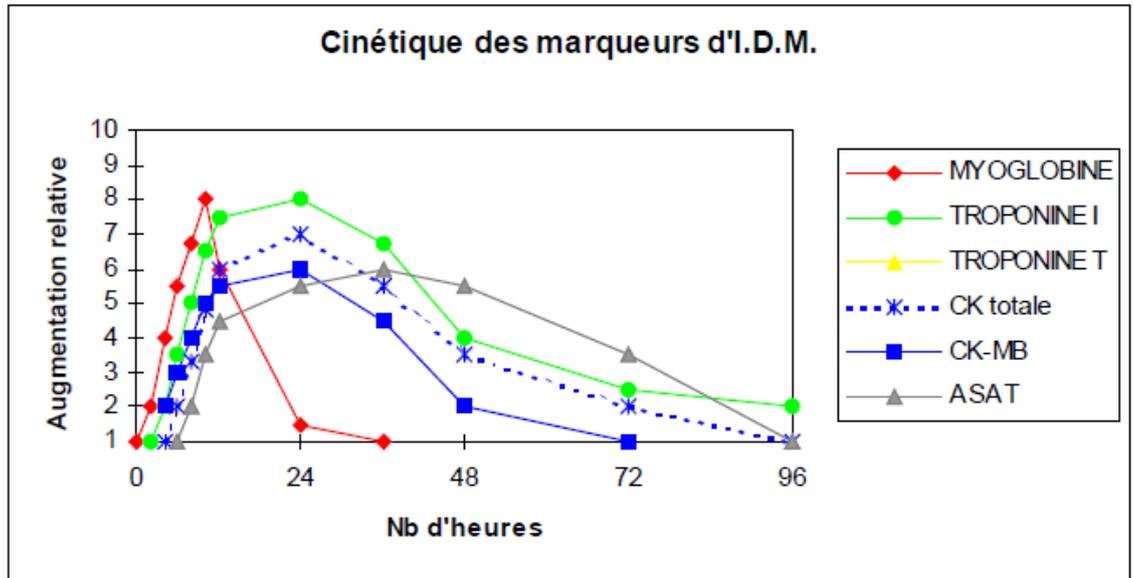


Figure 6: cinétique d'apparition des principaux marqueurs cardiaque (19).

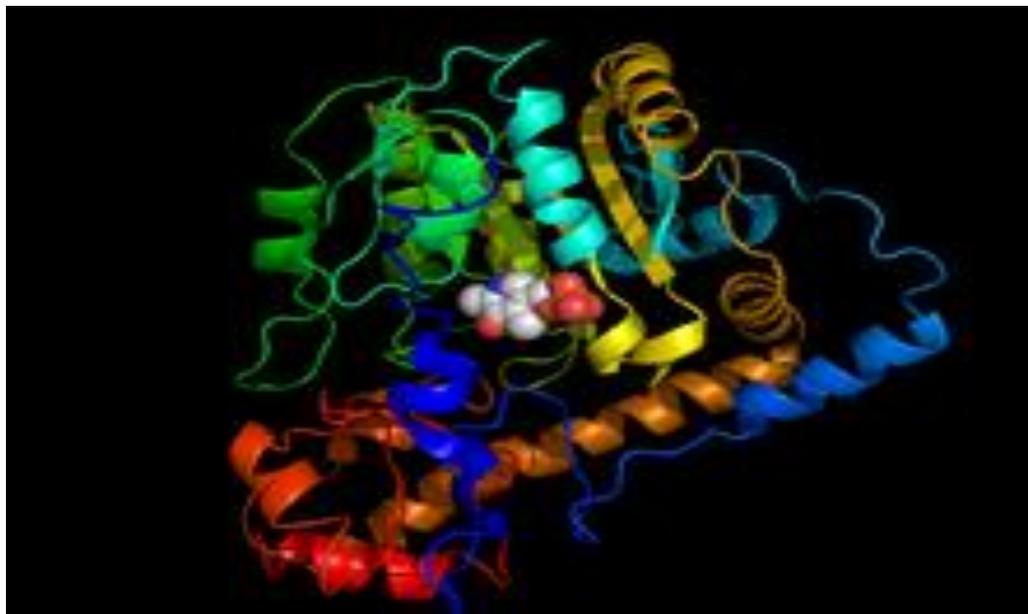


Figure 7: la structure d'ASAT(27).

- Avoir une concentration faible ou nulle chez le sujet sain.

Parmi les marqueurs cités, on peut distinguer :

- Ceux qui n'ont pas de spécificité d'organe et se trouvent dans le muscle strié : myoglobine, CK totales, ASAT.
- Ceux dont la concentration est différente dans le cœur et dans les muscles squelettiques : CKMB.

2.4 .La cinétique d'apparition dans la circulation sanguine :

Lors de lésions ischémiques, les membranes altérées des myocytes libèrent dans le torrent circulatoire des éléments cytosolubles. Puis la lyse complète de la paroi entraîne le passage dans la circulation sanguine des protéines de l'appareil contractile.

La présence de ces éléments dans le plasma signe l'ischémie myocardique. Le poids moléculaire, la localisation cellulaire, ainsi que la solubilité de ces marqueurs biochimiques et leur demi vie, expliquent l'hétérogénéité de leur cinétique plasmatique et par conséquent, des sensibilités diagnostiques variables en fonction du moment de réalisation du dosage. Ainsi, de petites protéines solubles comme la Myoglobine diffusent rapidement et apparaissent dans le sérum alors que les protéines plus grosses, comme la lactico-deshydrogénase, ou peu solubles, comme la troponine, parviennent plus tardivement dans la circulation (19). (Figure 6)

3. Les marqueurs enzymatiques non spécifiques :

1/ ASAT : L-aspartate-aminotransférase : (EC 2.6.1.1)

a) Rôle physiologique et localisation :

La L- aspartate-aminotransférase (ASAT), encore appelée glutamique-oxaloacétique – transférase (GOT) est une enzyme dont le rôle principale est de transférer des groupement aminés sur un acide alpha cétonique lors de la synthèse et de la dégradation des acides aminés(28).sa localisation cellulaire cytoplasmique et mitochondriale , sa masse moléculaire est de 90 à 94 KDa elle est représentée en forte concentration dans le foie , le muscle squelettique et le myocarde .sa demi - vie est de 48 heures. (27) (Figure 7).

b) cinétique et intérêt clinique :

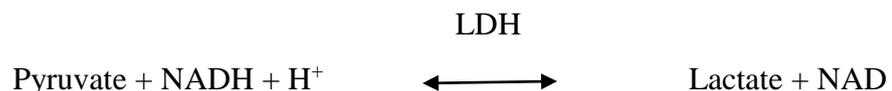
L'activité ASAT augment entre la 8^{ème} et la 10^{ème} heure après le début de l'IDM , le pic se situant entre la 36^{ème} et la 48^{ème} heure , et le retour à la normale après 4 à 5 jours bien qu'elle soit souvent mesurée au laboratoire de Biochimie , son manque spécificité , son absence de précocité et sa signification limitée explique le déclin de son intérêt dans le diagnostic de l'IDM (28).

En effet, elle augmente dans de nombreuses autres circonstances cliniques : Embolie pulmonaire, myocardie, cytolysse hépatique, musculaire squelettique. Notons qu'en générale on dose en même temps L'ALAT (alanine aminotransférase) ou GPT (Glutamate Pyruvate Transaminase), ce qui permet un diagnostic différentiel notamment en cas de pathologie hépatique. Sa demi - vie est de 18 heures et elle est de localisation cytoplasmique uniquement. Les valeurs normales sont les mêmes que celle de ASAT(30).

2/ LDH : Lactate déshydrogénase

a) Rôle physiologique et structure :

Le lactate déshydrogénase, ou LDH est une enzyme de masse moléculaire d'environ 135 KDa(31), qui catalyse l'oxydation du pyruvate en lactate (et inversement), en présence du coenzyme Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD) (32)



Cette enzyme est un tétramère composé de l'association variable de sous - unités M (*Muscle*) et H (*Heart*)(31) (figure 8)

IL existe 5 iso enzymes de distinguant par l'association des sous - unités et identifiable selon leur mobilité électrophorétique :

LDH₁ (H4) ou alpha HBDH (hydrox butyrate - déshydrogénase)

LDH₂ (H3M)

LDH₃ (H2M2)

LDH₄ (HM3)

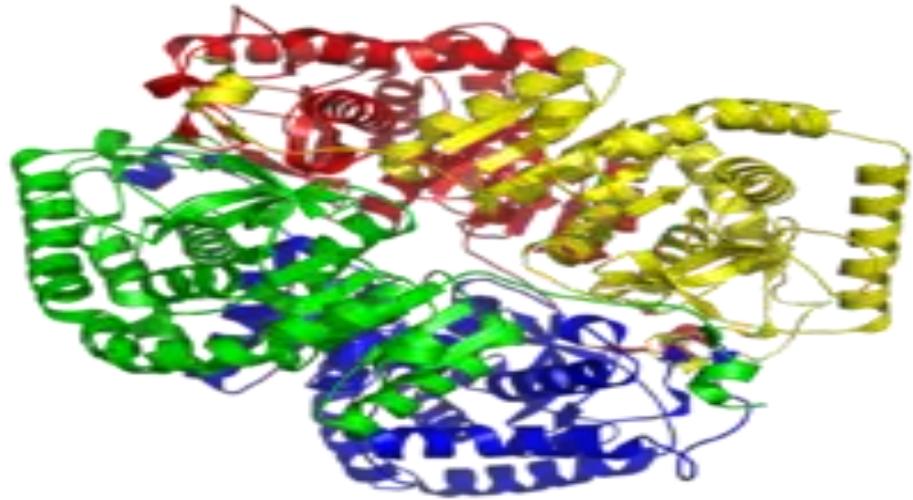


Figure 8 : la structure de LDH (31)



Figure 9 : la structure de CK (33)

LDH₅ (M4)

Ces enzymes sont présentes en grand quantité dans de nombreux tissus (cœur, rein , érythrocyte , rate , foie , ganglion , poumons , muscle) , mais il existe une répartition préférentielle selon la structure : on retrouve ainsi les sous unités H dans les tissus et organe ayant un apport constant en oxygène et qui consomment lactate (cœur , cerveau) : les sous –unités M sont quant à celle plus abondante dans les tissus susceptible d'être exposés à une transitoire qui produisent de l'acide lactique (muscle) La LDH₁ , surtout (avec 35% à 70 % de l'activité LDH) et dans une moindre proportion de la LDH₂ , prédominant au niveau cardiaque , c'est pourquoi on dosait auparavant l' alpha HBDH de façon spécifique . (31)

b) Cinétique et intérêt clinique :

Après une ischémie myocardique, activité enzymatique de LDH₁ augmente vers la 20^{ème} heure, le pic se poursuit vers le 3^{ème} jour. Puis les valeurs décroissent pour se normaliser vers le 10^{ème} jour (29)

La LDH ne permet pas le diagnostic précis de l'IDM, sa spécificité est médiocre et sa sensibilité est insuffisante (augmentation dans les pathologie hépatiques, musculaires, rénales, néoplasique et hémolyse intra – veineuse). Elle peut permettre le diagnostic rétrospectif grâce à sa persistance dans le sérum. Il y aura plus de corrélation entre l'activité de LDH et la taille de lésion ischémique, ce qui en ferait un marqueur non – invasif de la masse nécrosée et permettrait la surveillance de l'évolution de l'infarctus.

3/la Créatine Kinase CK :(EC 2.7.3.2)

a)Rôle physiologique et structure :

La créatine est une substance contenant de l'azote, présente dans l'organisme et jouant un rôle dans la contraction musculaire (33).

Elle est présente dans la plupart des tissus, et synthétisée à partir d'acides aminés, puis transformée dans le tissu musculaire par la **créatine kinases**.

La créatine kinase est une enzyme que l'on trouve essentiellement dans les **muscles**, et qui intervient dans la mise en réserve de l'énergie par un mécanisme appelé **phosphorylation de la créatine**. La phosphorylation de la créatine, se nomme également **créatine phosphokinase** ou **CPK**.

4. Les marqueurs non enzymatiques

1/La myoglobine

a/ structure et rôle physiologique :

La myoglobine est une hémoprotéine monomérique(39), vecteur intracellulaire de l'oxygène, de faible masse moléculaire (17.8 kDa), présente dans tous les types de myocytes. C'est une hétéroprotéine constituée d'une chaîne de globine de 153 AA et

d'un groupement prosthétique hémique ayant un atome de fer à l'état ferreux (Fe^{2+}) en son centre(40). Elle est localisée préférentiellement dans le cytoplasme et constitue environ 2% de son contenu total en protéines. Elle a donc une faible spécificité d'organe et son augmentation peut être retrouvée à la fois lors des pathologies d'origine cardiaque (infarctus, chirurgie cardiaque) et celles d'origine musculaire (exercice intense, dystrophie musculaire innée ou acquise, rhabdomyolyses) (41). Son métabolisme est essentiellement rénal, puisqu'elle est normalement filtrée par le glomérule et réabsorbée par le tubule (demi-vie : 3 heures). Ainsi ne peut-on pas se baser sur son dosage pour le diagnostic de nécrose cardiaque chez les patients en insuffisance rénale et/ou présentant une atteinte musculaire (une hyper myoglobinémie est observée au cours des insuffisances rénales et la myoglobinurie est positive à partir d'une concentration sérique supérieure à 200 $\mu\text{g/L}$). Cette sous-unité contient sept hélices α : chacune de ces structures est désignée par une lettre capitale : A, B, C, D, E, F, G, H. Les acides aminés de la myoglobine ou de l'hémoglobine sont désignés par la lettre de l'hélice à laquelle ils appartiennent et par leur rang dans la structure primaire de cette hélice : exemple l'Arg H23 est le 23^{ème} acide aminé de l'hélice H à l'extrémité COOH terminale des sous-unités.

- Le noyau hème est situé dans une crevasse de la structure tertiaire, où les acides aminés sont hydrophobes. Des liaisons hydrophobes et quelques liaisons électrostatiques lient la porphyrine à la chaîne polypeptidique.
- L'atome de fer est hexacoordonné, c'est à dire qu'il donne six valences, quatre pour les azotes de la porphyrine et deux pour deux His de la protéine. L'une de ces liaisons est le site de fixation de la molécule d'oxygène.

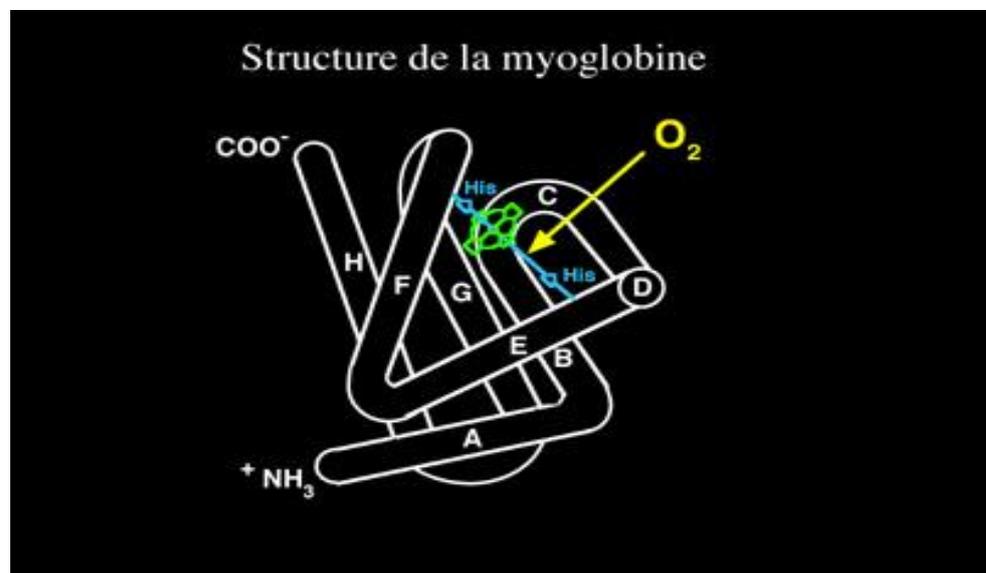


Figure 10 : la structure de la myoglobine (39).

b) Cinétique et intérêt diagnostique :

La relation entre la myoglobémie et l'infarctus du myocarde a été établie très tôt par Kagen (1975). Son augmentation au-dessus du seuil pathologique (110µg/L) est précoce, observée dès le deuxième jour.

Elle atteint son maximum en 8 à 12 heures et se normalise en 24 à 36 heures après le début des douleurs (42). Son passage rapide dans le sang après la lyse des myocytes, qui constitue son principal intérêt clinique, est relié à sa faible masse moléculaire.

Il en fait le marqueur précoce de l'IDM. Chez les patients présentant un IDM, la myoglobine possède une excellente sensibilité (80% entre la 3^{ème} et la 6^{ème} heure et 95% entre la 6^{ème} et la 12^{ème}). En revanche, une plus faible spécificité est observée (55 à 85%) par rapport à d'autres marqueurs tels que la CKMB(43). C'est le marqueur 'négatif' de l'infarctus du myocarde : son absence d'élévation entre 3 et 7 heures après le début de la douleur permet d'exclure l'IDM. Mais c'est surtout comme marqueur précoce non-invasif de la reperfusion que la myoglobine est employée, puisque sa cinétique est différente suivant l'artère est désobstruée ou non. Le dosage de la myoglobine urinaire peut présenter un intérêt dans le suivi des dommages rénaux induits par la rhabdomyolyse (44). A pH acide, la myoglobine précipite dans les tubules rénaux entraînant une obstruction et une diminution de la filtration glomérulaire. Son dosage permettrait de suivre l'apparition de l'insuffisance rénale aiguë post-rhabdomyolyse à partir d'une concentration urinaire supérieure à 18 mg/L(45).

2 /Le complexe des troponines

a) structure et fonction :

Les Tnc sont des protéines qui interviennent dans la régulation de la contraction des muscles striés aussi bien squelettiques que myocardiques (39). La troponine est une protéine hétérotrimérique. Avec une masse moléculaire de 83Kda ; sa demi vie est d'environ 2 heures(46). L'élément contractile de la cellule musculaire striée est la myofibrille ; constituée d'unités régulièrement répétées les sarcomères. Chaque sarcomère contient lui-même deux séries de filaments protéiques(47) (figure 11)

- le filament épais de myosine.

- le filament fin constitué d'actine, de tropomyosine et du complexe ternaire des troponines.

-le filament d'actine est constitué d'une double hélice d'actine F, l'actine étant un polymère d'unités globulaires d'actine G.

-La tropomyosine, protéine fine composée de deux chaînes en hélice alpha, se loge dans le sillon de l'actine et favorise la rigidité du filament

-Le complexe ternaire des troponines, retrouvé tous les sept monomères d'actine, est constitué de trois sous-unités polypeptidiques :

- la troponine I : TnI (PM=21 KDa)
- la troponine T : TnT (PM=37 KDa)
- la troponine C : TnC (PM= 18 KDa)

- Seules les troponines I et T possèdent des iso formes cardiaques [121, 123, 128, 129].

-les troponines sont codées par une super-famille des gènes induisant la synthèse d'iso formes exprimées différemment selon le type de fibre musculaire ; Le complexe des troponines est exprimé de manière ubiquitaire et retrouvé en grande quantité dans l'oreillette et le ventricule cardiaques (48).

1) La troponine T (TNT) :

la troponine T (tropomyosine –binding activity) C'est une molécule hétérogène, ayant une iso forme cardiaque (TnTc, 287 aa) et des iso formes squelettiques .(40)

Cette protéine peut être divisée en un domaine N-terminal (résidus 1-158) et un domaine C-terminal (résidus 159-259) avec une masse moléculaire de 37 kDa.(50)

Elle est liée à la tropomyosine alors que la TnI régulatrice est fixée au repos à l'actine et inhibe la fixation de l'actine et de la myosine. La fixation du calcium entraîne un changement de conformation de la tropomyosine et de la troponine permettant la fixation de la tête de la myosine sur l'actine.

La TNT (T pour tropomyosine) sert à positionner le complexe des troponines sur la myofibrille.

Elle permet de propager l'effet inhibiteur de la TNI via la tropomyosine aux monomères d'actine en absence de calcium, de lever cette inhibition en présence de calcium, et d'activer l'ATPase de l'actomyosine.

La région N-terminale de la TNT jouerait un rôle dans l'activation de l'ATPase tandis que la région C-terminale serait impliquée dans l'inhibition via la tropomyosine, la TNI et la TNC (50)(interaction indépendante du calcium entre la partie C-terminale de la TNI).

On dénombre douze iso formes musculaires squelettiques de la TNT, réparties dans les muscles lents et rapides, et deux iso formes cardiaques.

Ces iso formes sont identiques à 90% : leur hétérogénéité porte sur 6 à 11 AA (acides aminés).

2) La troponine I (TNI)

La TNI (Inhibitory activity), sous-unité inhibitrice des troponines existe différentes iso formes :

- Cardiaque : cTNI
- Squelettique rapide : fTNI
- Squelettique lent : sTNI

Leur poids moléculaire varie de 19.8 kDa à 22.5 kDa (51). Est formée de 210 AA et est codé par le gène sur le chromosome 19 q13.3 de structure non globulaire mais linéaire avec 5hélice alpha adoptant en solution une structure allongée(53).

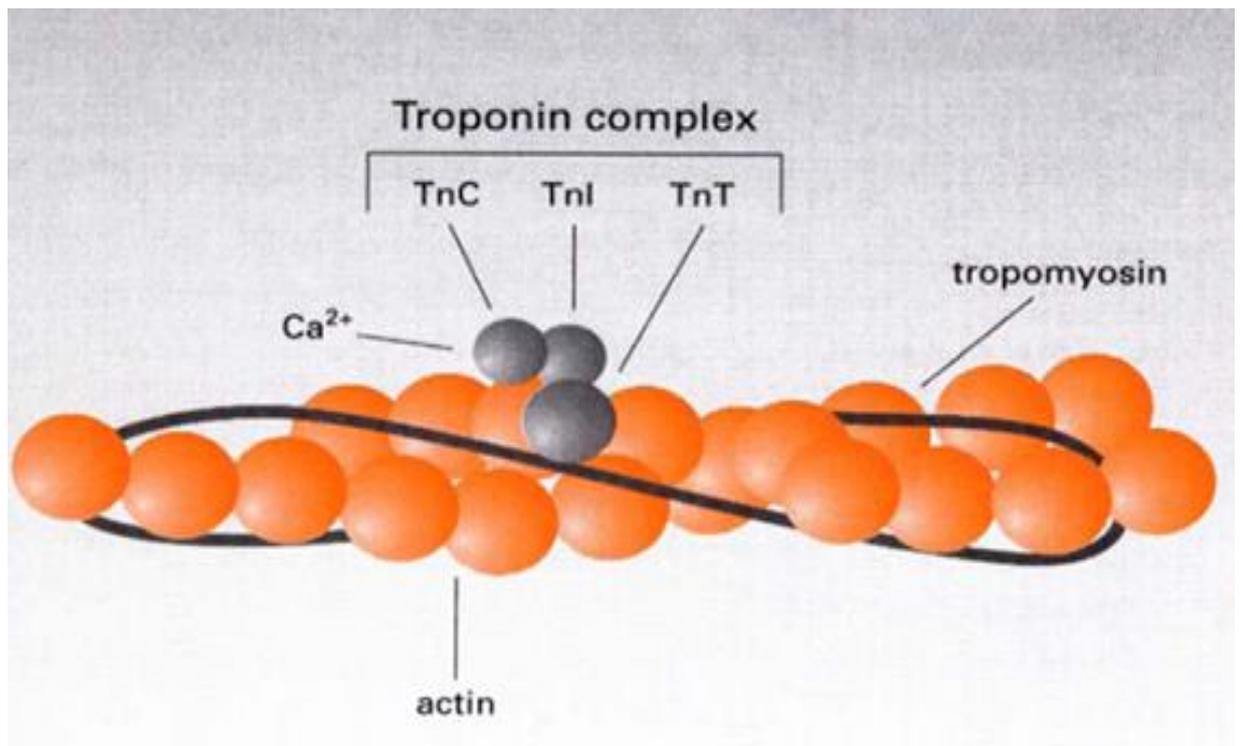


Figure 11: Représentation du complexe de troponine lié au filament du muscle strié (49).

La TNI est une protéine basique constituée une seule chaîne polypeptidique : l'iso forme cardiaque se présente comme une protéine de type alpha (54).

La TnIc possède une séquence de 31 acides supplémentaires sur son extrémité N-terminale par rapport aux iso formes des muscles squelettiques, ce qui induit une différence de 40% (ou au contraire une homologie de 60%°. Cette séquence polypeptidique possède une propriété unique, celle de pouvoir être phosphorylée in vivo sur une sérine par une protéine Kinase activée par l'AMP cyclique. Le rôle physiologique de cette phosphorylation sur la TnI serait de permettre au myocarde de répondre aux fluctuations hormonales.

La troponine I cardiaque (TnIc) a une très forte spécificité d'organe (55), joue un rôle important dans la régulation contractile est la composante inhibitrice de l'ATPase de la tête de la myosine en l'absence de calcium, responsable de l'inhibition de la liaison entre la myosine et l'actine (en masquant le site de l'actine qui sert à la liaison avec la myosine). Elle a donc une fonction inhibitrice qui a pour effet d'amorcer la décontraction musculaire(53).

3) la troponine C (TNC) :

La TNC, petite protéine acide de 18 KDa, protéine de 116 acides aminés fixe le calcium nécessaire à la contraction. Représente la sous-unité du complexe capable de lier le calcium. Elle appartient au groupe des calciprotéines.

Il existerait une seule forme identique au niveau du cœur et du muscle squelettique ou bien deux iso formes, exprimées différemment en fonction du type de tissu et au cours du développement(56). Elle ne présente pas d'iso forme spécifique à la cellule cardiaque et ne peut jouer un rôle dans le dépistage de la nécrose myocardique.

La TNC présente une structure étendue en haltère avec deux domaines globulaires N et C-terminaux, séparés par une hélice centrale. Chaque domaine contient deux sites de liaison au calcium-spécifiques I et II du domaine N sont de faible affinité pour le Ca^{++} . ceux du domaine C, les sites III et 4 sont de haute affinité pour le Ca^{++} et lient également le Mg^{++} . Le rôle régulateur serait exercé par la liaison du Ca^{++} sur les sites I et II du domaine N, responsable de l'activation calcium-dépendante de la contraction musculaire. Le domaine C (sites 3 et 4) aurait plutôt un rôle structural d'ancrage de la TNC aux autres composants du complexe des troponines (57).

Seules les iso formes cardiaques des troponines I et T ont un intérêt en cardiologie. Ce sont actuellement les marqueurs les plus sensibles et les plus spécifiques des dommages myocardiques et représentent le « gold standard » du diagnostic et du

pronostic des syndromes coronariens aigus .En dehors du complexe troponine, les sous-unités existent à l'état libre dans le cytosol mais en très faible quantité (3 % pour TnIc et 5 % pour TnTc).

a) Cinétique et intérêt diagnostique des troponine I et T :

Le dosage de la TNC ne présente pas d'intérêt car non cardio-spécifique.

Les intérêts des troponines I et T résident dans leur cardiospécificité permettant de confirmer rétrospectivement le diagnostic de l'infarctus avec un taux faible de faux positifs (associés à une douleur thoracique typique et à un sus décalage ST) et plus particulièrement lorsqu'il existe un doute diagnostique chez des patients vus en urgence, et après une chirurgie cardiaque ou non cardiaque. Elles participent également à la stratification du risque lors des syndromes coronaires aigus sans sus décalage de ST et à orienter vers une stratégie thérapeutique invasive (46). L'élévation des troponines est fréquente chez les insuffisantes rénales chroniques asymptomatiques pour infarctus et permet une évaluation du risque cardiovasculaire chez ces patients (75). Des élévations minimales des troponines peuvent être constatées en l'absence d'ischémie myocardique (chez des patients atteints d'embolie pulmonaire, sepsis, insuffisance cardiaque) et constituent un signe de mauvais pronostic (46).

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

3/La Protéine C-Réactive:

a) Rôle physiologique et structure:

La CRP est un membre de la famille des pentraxines caractérisée par une structure homopentamérique (figure 12) (59). Son poids moléculaire est de 120000kDa et est constituée de 5 chaînes polypeptidiques identiques non glycosylées formant un anneau symétrique de 5 éléments. Chaque sous unité de la CRP contient 206 acide

aminé et est composé de 2 couches de feuillets β . Les sites de liaison au ligand sont formés de 2 ions de calcium liés au bout des chaînes peptidiques. L'autre face est formée d'une seule hélice de type α (58.59). Il existe de nombreuses variations entre les CRPs des différentes espèces dues à l'assemblage des protomères, à la présence et la nature de la glycosylation, à la capacité de se précipiter et de s'agréger au ligand et la capacité d'activer des compléments autologues. Ces différences limitent l'exploration de la CRP dans les modèles animaux (60).

b / cinétique et intérêt clinique :

Sa valeur usuelle physiologique est inférieure à 6mg/l (65), mais elle peut augmenter d'un facteur de 100 en 24 heures en cas d'infection. La CRP apparaît dès les six heures de l'inflammation aiguë et son taux augmente et devient maximal après deux jours, mais sa brève demi-vie (18-19 heures) assure un retour rapide à un taux de base dès que la source de l'inflammation est éradiquée (de 7 à 14 jours) (66-67).

c/Rôle de la CRP dans la pathogenèse de l'athérosclérose :

La protéine CRP est un marqueur important du risque cardiovasculaire, dont le mécanisme angiotoxique n'est pas bien établi. Toutefois la CRP est caractérisée par ses effets pro-athérogènes : action sur les cellules de l'endothélium vasculaire, activation de l'adhésion et promotion de l'agrégation des LDL qui sont couplées aux propriétés pro inflammatoires sur les monocytes et les macrophages induisent un effet délétère sur la paroi vasculaire et participent directement à l'athérogénèse.

In vitro, il a été démontré que la CRP se lie spécifiquement aux LDL oxydées (61.62) et particulièrement aux LDL dégradées à l'intérieur des plaques athéromateuse (63). En plus l'addition de la CRP aux LDL dans les cellules en culture a montré que cela stimule la formation des cellules spumeuses, qui constituent une caractéristique typique des plaques athérosclérotiques. La CRP favorise et accélère le développement de l'athérosclérose en activant la voie classique du complément et en opsonisant les ligands, en vue de leur phagocytose (64). De même la CRP favorise l'expression de molécules d'adhésion et de protéines attractives de monocytes (MCP1, ET1) qui permettent l'adhérence des monocytes et des lymphocytes à la surface de l'endothélium et ainsi favorisent leur migration à l'intérieur de l'artère et par conséquent stimulent le déclenchement et la progression de l'athérosclérose et de l'instabilité de la plaque (65). De plus la CRP favorise l'activation des macrophages

en induisant la production de NO et la sécrétion de TNF et d'IL-1. La CRP se lie spécifiquement aux résidus phosphocholine présents dans les PAF (plateletactivating factor) et les polynucléaires, et atténue la voie de la coagulation (effet pro-coagulant) et l'activation des cellules inflammatoires.

Il est bien établi que la réaction inflammatoire détermine l'évolutivité et surtout l'instabilité de la maladie, donc la mesure de la CRP représente un paramètre biologique important dans la mise en évidence de l'athérosclérose, en particulier chez les patients présentant un angor instable.

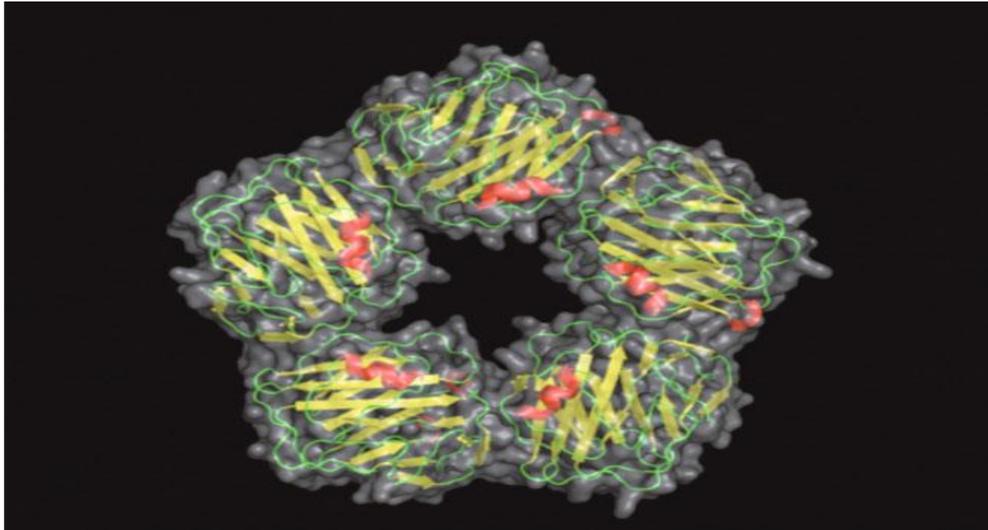


Figure 12 : CRP dans sa forme pentamérique(69).

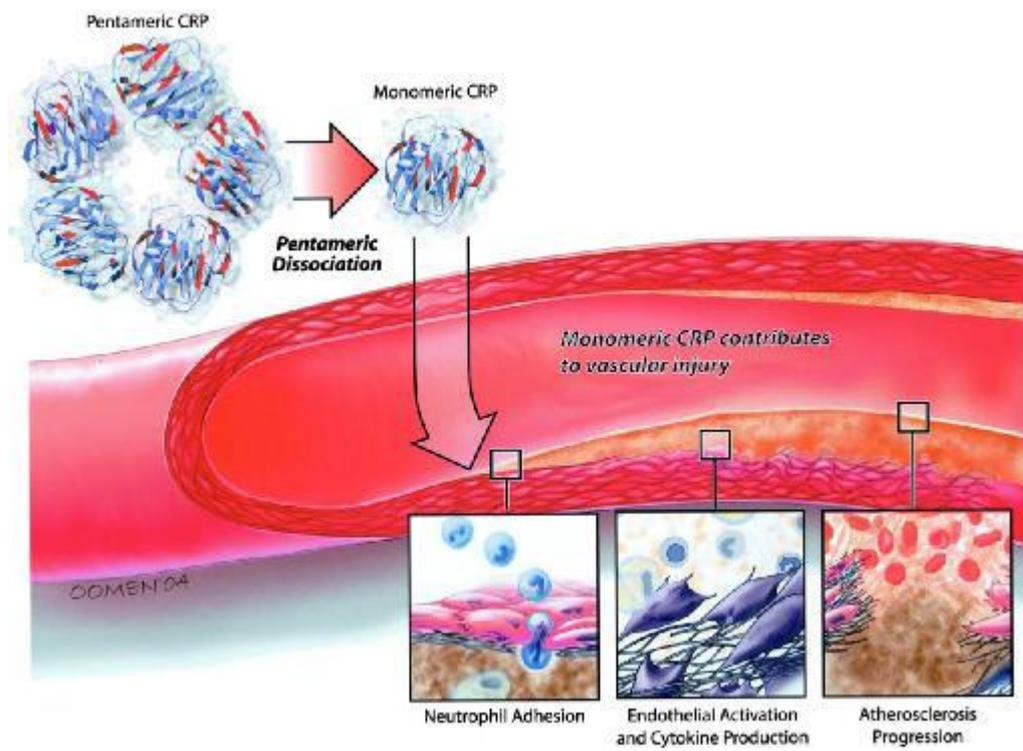


Figure 13 : Mécanisme angiotoxique de la CRP(68).

4/Le h-FABP (*Heart Fatty Acid Binding Protein*)

Les « fatty acidic binding proteine » (FAB) sont des protéines intracellulaires qui lient de manière réversible et non covalente les acides gras non estérifiés (AGNE). Elles sont retrouvées en grande quantité dans les tissus à métabolisme aérobie (myocarde, foie, intestin) qui utilisent les AGNE comme source d'énergie. La « heart » FABP est une petite protéine cytosolique de 132 acides aminés (14,5), très abondante dans le myocyte cardiaque (73). Dans les conditions physiologiques, sa concentration sanguine est faible (<5µg/l) et son élimination est majoritairement urinaire. Les caractéristiques biochimiques de ce marqueur sont donc proches de celle de la myoglobine

Après nécrose myocardique, l'h-FABP est libérée dans l'espace intercellulaire et apparaît dans la circulation sanguine de 20 minutes seulement après la nécrose myocardique (74). Cette libération très rapide dans la circulation sanguine, associée à une cardiospécificité de concentration élevée, offre de nouvelles perspectives pour le diagnostic d'IDM (18).

Parie : 2

Partie Expérimentale

MATERIEL ET METHODES

Matériel et méthodes :

1- Recrutement des individus :

Ils'agit d'une étude prospective s'étalant sur une période de quatre (04) mois de décembre 2015 à mars 2016 réalisée au niveau de l'hôpital militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) et au niveau du Centre Universitaire de Constantine (CHUC) , visant à déterminer :

- la prévalence des facteurs de risque de l'IDM chez les malades consultants en urgence.
- la contribution des différents marqueurs entre autres biologiques pour assurer un bon diagnostic de la maladie.

1-1- Population malade :

L'étude que nous avons réalisée regroupe 72 patients des deux sexes présentant un infarctus du myocarde (IDM âgés entre 88 Ans et 25 Ans avec une moyenne d'âge 62.31 Ans ; hospitalisés aux différents services : de cardiologie et urgences médicales).

1-2 - Questionnaire :

Un questionnaire comprenant toutes les données nécessaires a été établi pour la population d'étude, et ce après interrogatoire du patient et consultation de son dossier médical (annexe 1).

2- Méthodes de dosage de différents paramètres :

Prélèvements sanguins

Les prélèvements ont été réalisés dans le cadre de l'urgence ou le jeun n'était pas obligatoire. Les prélèvements ont été recueillis sur tube sec, centrifugés à 3000 tours/ min pendant 5 minutes et le dosage de différents paramètres a été réalisé sur sérum exempt d'hémolyse ;

Les patients ont bénéficiés du dosage des paramètres biologiques suivants : ASAT, LDH, CPK, et Troponine T et I et CRP.

Les principaux dosages ont été effectués au sein de l'unité de biochimie du laboratoire central de l' HMRUC par un automate de biochimie le COBAS intégra 400 plus pour : le dosage des paramètres enzymatiques, ASAT, LDH, CPK, et le COBAS e- 411 pour le dosage de la Troponine T et I.

Les normes utilisées sont par conséquent celles en vigueur dans notre laboratoire, et qui se rapproche des critères du consensus international.

1/ Dosage de l'ASAT : L-Aspartate Aminotransférase : (EC 2.6.1.1)

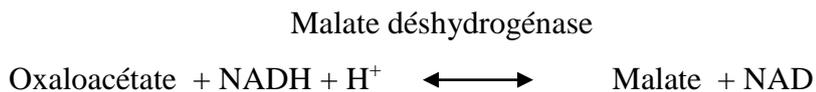
Le dosage d'ASAT est effectué par la cinétique enzymatique, par l'automate COBAS 400plus, ce dernier permet de calculer automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillons. L'échantillon qui contient un précipité doit être centrifugé avant l'analyse.

Principe :

Les méthodes de mesure de l'activité catalytique de l'ASAT font appel au couplage de la réaction de transamination



Avec une réaction indicatrice mettant en œuvre le système Nicotinamide Adénine Dinucléotide ($\text{NAD}^+ / \text{NADH} + \text{H}^+$)

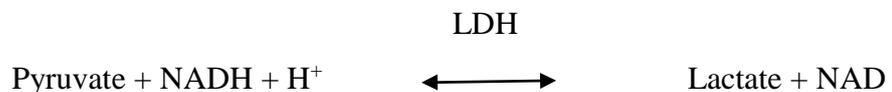


La réaction s'effectue à 30C° et la variation d'absorbance, due à la disparition de NADH , H^+ est mesurée à 340 nm. (Le réactif annexe 2)

Les valeurs normales : 5-45 UI/l

2/Dosage de LDH : Lactate déshydrogénase (EC 1.1.1.27)

La LDH catalyse la transformation du lactate en pyruvate selon la réaction suivant :



Méthodes standard optimisés selon les recommandations de la Deutsch Gesellschaft fur klinische Chemie (DGKC).

Le dosage de LDH est effectué par la cinétique enzymatique, par l'automate COBAS INTEGRA 400, ce dernier permet de calculer automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillons.

La diminution de l'absorbance à 340 nm due à la disparition de NADH, H⁺ est proportionnelle à l'activité enzymatique de LDH. Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse. (Le réactif annexe 3)

Valeurs normal : 120-220 UI/l à 37°C.

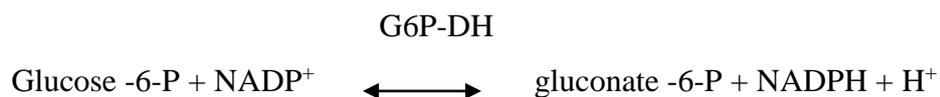
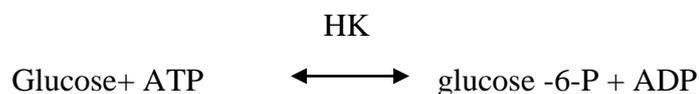
3) Dosage de la Créatine Kinase CK : (EC 2.7.3.2)

Le dosage de CK est effectué par la cinétique enzymatique, par l'automate COBAS INTEGRA 400, ce dernier permet de calculer automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon.

Principe :

La mesure de l'activité catalytique de CK totale repose sur la mesure indirecte de la vitesse de formation d'ATP lorsque l'enzyme est en présence de créatine phosphate et d'ADP.

Cette réaction primaire est couplée à une réaction auxiliaire et à une réaction indicatrice mettant en jeu la réaction du NADP⁺ en NADPH, H⁺.



- La réaction s'effectue à 30°C et l'apparition du NADPH, H⁺ est mesurée à 340 nm.
- La réaction s'effectue en présence de glutathion qui protège l'enzyme de sa dégradation.
- L'activité enzymatique de la CK est proportionnelle à la quantité de NADPH, H⁺ formée au cours de la réaction (G6PD): glucose-6 phosphate déshydrogénase.

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse. (Le réactif annexe 4)

- **Les Valeurs normales : 0-240UI/l**

4) Dosage de la Troponine T :

Le dosage de la troponine est un dosage en trois étapes basées sur la technologie immunoenzymatique microparticulaire effectué par l'automate COBAS e- 411 ; Une méthode sandwich (réactifs : annexe 5) qui supporte les étapes suivantes :

- ✓ 1^{er} incubation : une prise d'essai de 15 µl est mise en présence d'un AC monoclonal antitroponine T spécifique biotinylé et d'une AC monoclonal antitroponine T spécifique marqué au ruthénium, il se forme ainsi un sandwich.
- ✓ 2^{ème} incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle ; le complexe immunologique est fixé à la phase silice par une liaison streptavidine-biotine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau d'électrode par un aimant l'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de procell une afférence de potentiel appliqué à l'électrode par la production de luminescence mesurée par un photomultiplicateur.

C'appareil est calibré en 2 points. Une courbe étalon avec 5 points est alors établie et mémorisée par le code barre. (Le réactif annexe 5)

5) Dosage de troponine I : les deux premières incubations de troponine T sont les mêmes pour le troponine I effectué par l'automate COBAS e-411 au niveau de laboratoire de CHUC.

- ✓ Lors d'une incubation de 9 minutes, l'antigène dans l'échantillon (15 µL) est mis en présence de deux anticorps monoclonaux anti-troponine I cardiaque biotinylé, de deux anticorps monoclonaux anti troponine I cardiaque marqués au ruthénium et de microparticules tapissées de streptavidine. Il se forme un sandwich qui se fixe à la phase solide.

Tous les analyseurs :

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.

L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.(le réactif annexe 6)

6) Dosage de CRP :

Test turbidimétrique sue particule de latex.la CRP humaine s'agglutine sur les particules de latex recouverte d'anticorps anti-CRP.le précipité est mesuré par turbidimétrie à 552 nm. (Le réactif annexe 7).

Résultats et Discussions

1- Répartition des patients selon l'âge et le sexe :

A/ Répartition des sujets selon le sexe :

La répartition des patients dans la population étudiée montre une nette prédominance masculine ou sur les 72 patients on retrouve 52 sont du sexe masculin ce qui représente un taux de 72.22% par rapport aux femmes qui sont au nombre de 20 avec un taux de 27.77%, ce qui est conforme aux données de la littérature.

Cela peut s'expliquer par le fait que l'homme a un risque d'athérosclérose beaucoup plus élevé que la femme qui est due à l'influence bénéfique des œstrogènes naturels sur le profil

Lipidique, la sensibilité à l'insuline et sur la pression artérielle. Cette protection disparaît 10 à 15 ans après la ménopause (19).

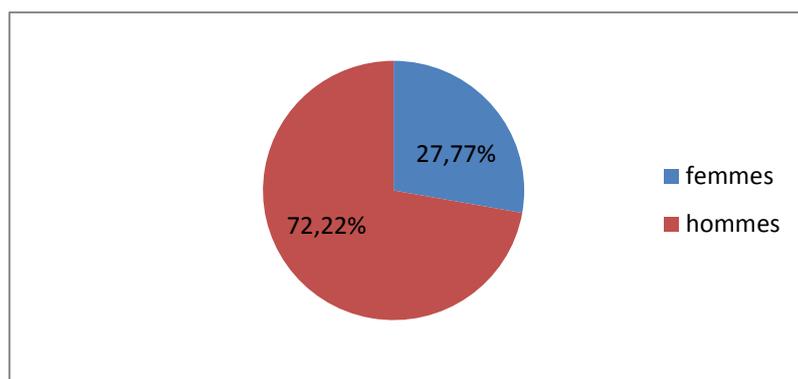


Figure 14 : Répartition des sujets selon le sexe

1- Répartition des sujets selon l'âge :

Notre échantillon s'étale jusqu'à 80 ans avec un âge minimal de 25 ans et un âge maximal de 88 ans, avec une moyenne de 62.31 ± 11.92 .

Pour les patients du sexe masculin l'âge varie entre 25 et 88 ans avec une moyenne de 60 ± 11.64 . Pour les sujets de sexe féminin l'âge varie entre 37 à 84 ans avec une moyenne d'âge de 68.3 ± 10.72 . ce qui est en corrélation avec les données de la littérature, ou l'incidence de la maladie coronarienne augmente de façon continue avec l'âge, en effet l'ANAES 2000 considère l'âge comme un facteur de risque à

partir de 45 ans chez l’homme et de 55 ans chez la femme. Les études ESH 2003 et JNC placent le seuil plus haut : 55 ans chez l’homme et 65 ans chez la femme (16). La moyenne d’âge de notre population est élevée et elle s’approche de celle proposée par l’ESH et JNC pour les hommes. La tranche d’âge la plus concernée par l’IDM est celle des 55 – 64 ans avec une fréquence masculine égale à 45.28 %, pour le sexe féminin la fréquence la plus élevée se situe dans la tranche 65-84 ans (52.63%). (Annexe 8 : tableau 1).

La figure 15 montre l'augmentation de l'incidence de la maladie avec l’âge pour les deux sexes avec une corrélation plus forte pour le sexe masculin.

On remarque que dans notre étude on n'a pas retrouvé d'IDM chez les femmes dans la tranche d’âge entre 25 et 54 ans , et ce qui est en corrélation avec l’étude MONICA qui confirme que dans la tranche d’âge 35-64 ans, les taux de mortalité chez la femme par maladie coronaire aigüe sont nettement inférieurs aux taux de mortalité chez l’homme (9).

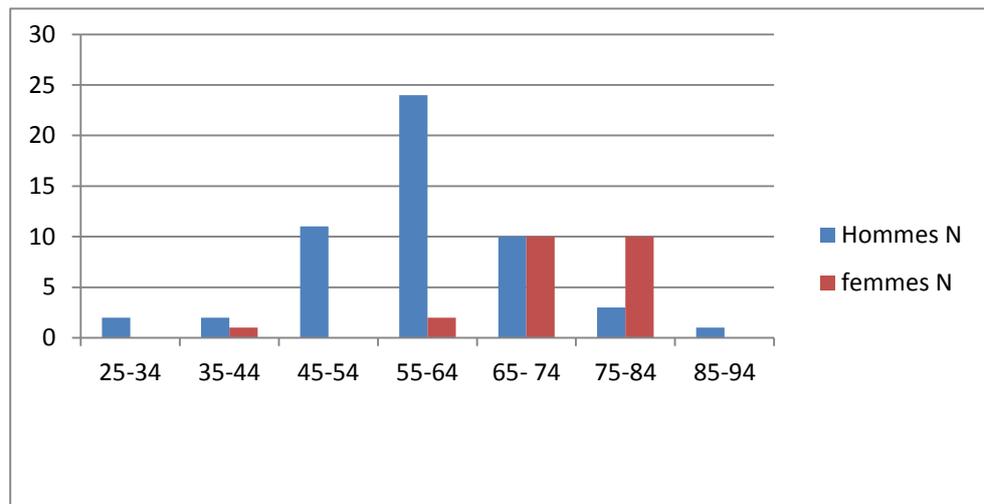


Figure 15: Répartition des sujets selon le sexe et l’âge.

B/ Les facteurs de risque cardiovasculaire :

Nous nous sommes intéressés aux facteurs de risque cardiovasculaires les plus fréquents : diabète, HTA, tabac

1- l'hypertension artérielle (HTA) :

Parmi les 72 patients, nous avons trouvé 32 sujets hypertendus soit 44.44% répartis entre 18 hommes représentant 25% de la population masculine malade et 14 femmes représentant 19.44% de l'ensemble des IDM de sexe féminin (tableau 5)

Tableau 5: Répartition des malades hypertendus selon le sexe

	Avec HTA	prévalence	Sans HTA	Prévalence
Homme	18	25%	35	48.61%
Femme	14	19.44%	5	6.94%
Totale	32	44.44%	40	55.55%

Dans notre étude l'hypertension artérielle occupe le premier rang avec 44.44% est elle augmente de façon significative les risques de la maladie coronarienne. L'HTA est un facteur de risque indépendant de la maladie coronarienne qui peut doubler ou tripler le risque.

Toutes les études d'estimation du risque cardiovasculaire montrent l'importance de cette dernière. L'HTA prend le premier rang des facteurs de risque dans plusieurs pays comme le Japon, la Chine, l'Europe, au Canada et aux Etats unis d'Amérique. (**Dujardin et Cambou , 2005**). Notre résultat concorde avec celui de Charleroi concernant la dominance de l' HTA chez les hommes par rapport aux femmes (**79**).

La pression artérielle représente la pression exercée sur la paroi des artères. Elle est aussi un des facteurs majeurs de l'infarctus du myocarde. L'hypertension a une mauvaise influence sur le cœur et sur les vaisseaux sanguins. Elle contribue aussi au développement des facteurs de risques de maladies cardiovasculaires car le fonctionnement des artères est de plus en plus mauvais. Elle rend les vaisseaux plus rigides et les endommage en provoquant des lésions. C'est au niveau de ces lésions qu'il y a le plus de chance que la plaque d'athérome se forme.

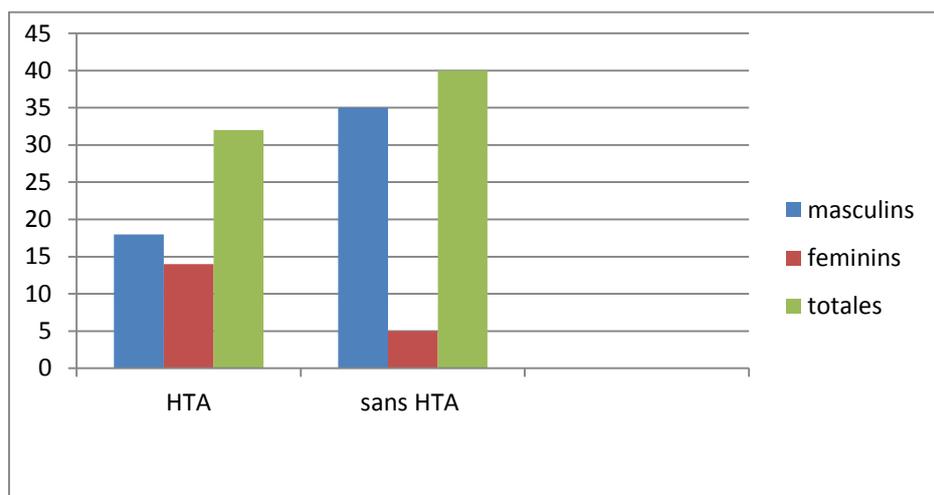


Figure 16 : Répartition des sujets hypertendus selon le sexe.

2- le tabac

Parmi les 72 patients, nous avons trouvé 31 fumeurs soit 43.05% .On note que les malades fumeurs sont exclusivement de sexe masculin (tableau 6).

Tableau 6 : Répartition des fumeurs et non fumeurs.

	Fumure	Non fumure
Nombres	31	22
Prévalence	43.05%	30.55%

Les effets délétères du tabac sont liés à la quantité quotidienne de tabac consommée par jour, à l'âge de consommation et à la durée de l'exposition (82).

L'oxyde de carbone (CO) qui se trouve dans la fumée du tabac, remplace l'oxygène transporté dans le sang ce qui fait qu'il y a une diminution d'oxygène dans les organes. Les parois des artères deviennent plus rigides à cause de la nicotine, ce dernier favorise la formation de caillots qui peuvent obstruer les artères et augmente la tension artérielle.

Nos résultats concordent avec ceux trouvés dans le Sahel Tunisien (82) et inférieur à celle de Charleroi (67%) (79).

Le risque d'infarctus devient plus grand chez les fumeurs. Plus on fume, plus on avance en âge, plus le risque d'infarctus devient grand.

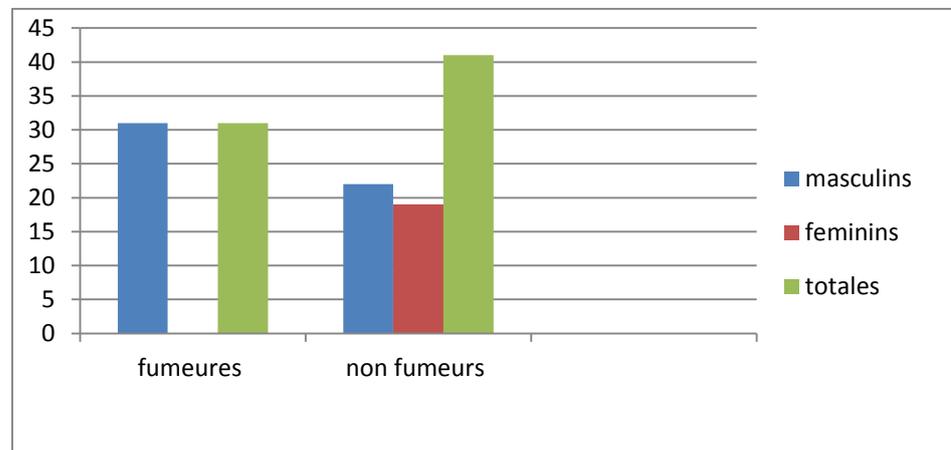


Figure 17 : Répartition des sujets fumeurs selon le sexe

3- Diabète :

Le diabète est un facteur de risque coronarien, car parmi les 72 patients présentant un IDM, 28 sont des diabétiques ce qui représente un taux de 38.88%, dont 15 du sexe masculin soit 20.83 % et 13 du sexe féminin soit 18.05%. (Tableau 7)

Tableau 7 : Répartition des malades diabétiques selon le sexe

	Diabète	prévalence	Normal	Prévalence
Sexe masculin	15	20.83%	38	52.77%
Sexe féminin	13	18.05%	6	8.33%
Totale	28	38.88%	44	61.11%

Le diabète est associé au risque de IDM cela peut s'expliquer ou il occupe le troisième rang 38.88% dans notre étude. Le risque d'IDM est nettement augmenté chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques, ou il est responsable 30 % de décès dans une population. (80). Nos résultats concordent avec les travaux de l'étude Prime et de l'étude InterHeart (81).

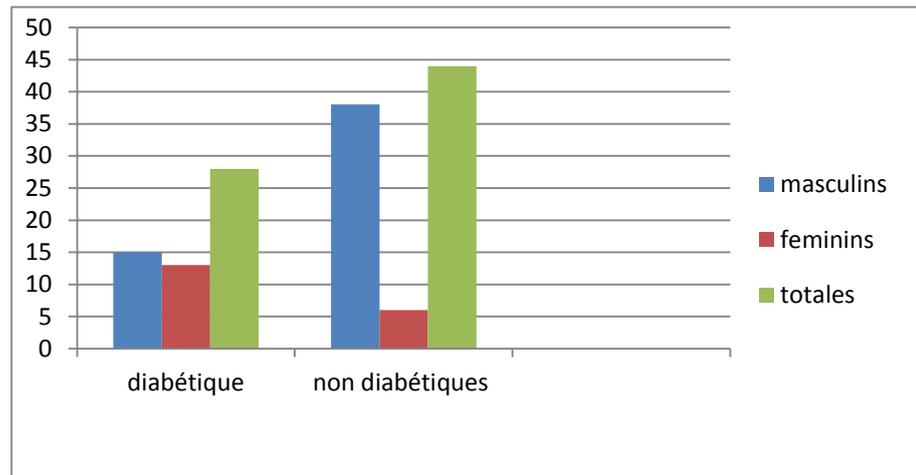


Figure 18 : Répartition des sujets diabétiques selon le sexe

2- La cinétique d'apparition des marqueurs cardiaques chez certains patients ayant survécu à un IDM.

La nécrose myocardique entraîne la libération de diverses protéines dans le sang. L'augmentation des taux sériques de ces marqueurs témoigne d'une lésion du myocarde, La libération de ces marqueurs suit une cinétique particulière à chacun (Tableau 8).

Marqueurs	Montée	Pic	Valeurs maximales enregistrées	Retour à la valeur normale
ASAT	8 ^{eme} et 10 ^{eme} heures	36 ^{eme} et 48 ^{eme} heures	1324 UI/L	après 4 à 5 jours
TNI	2 ^{eme} et 4 ^{eme} heures	14 ^{eme} heures	176 ng/ml	De 6 à 10 jours
TNT	2 ^{eme} et 4 ^{eme} heures	14 ^{eme} heures	8435 ng/ml	De 6 à 10 jours
CRP	6 ^{eme} heures	à 2 jours	62.1 mg/l	De 7- 14 jours
CK	6 ^{eme} et 8 ^{eme} heures	à 20 heures	2314 µl/L	De 3 à 4 jours

1) ASAT

Après avoir obtenus les différentes valeurs de dosage répété d'ASAT de nos patients (annexe 8: tableau 2), on a comparé la moyenne de ces valeurs qui est $139,26 \pm 203,76$ avec les valeurs normales (5-45 UI/l).

la figure 19 montre la cinétique de libération de l'ASAT dans le temps, son activité sérique commence à s'élever entre la 8^{ème} et la 10^{ème} heure en rapport avec la nécrose myocardique, ou il y a une libération importante des enzymes dans le plasma avec un pic entre la 36^{ème} et la 48^{ème} heure (1324 UI/l). Le retour aux normes s'effectue après 4 à 5 jours (5 – 45UI/l).

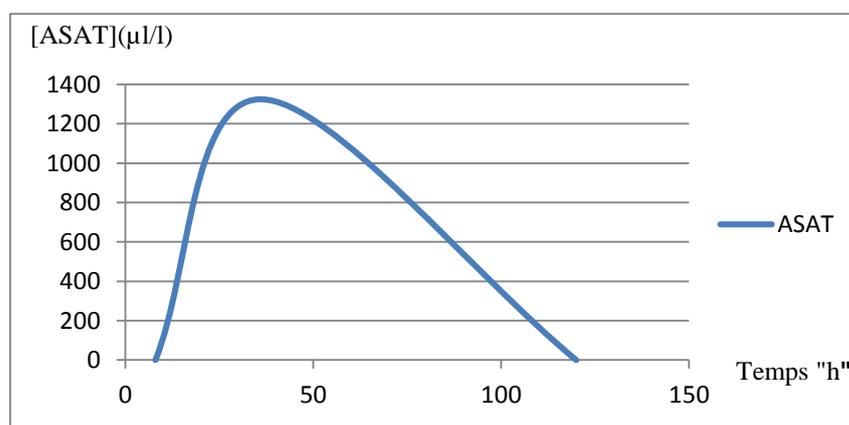


Figure 19 : La cinétique de libération de l'ASAT

2) LDH :

La LDH a été dosée chez pour 4 de nos patients seulement (annex8 : tableau 3), on a comparé la moyenne de ces valeurs qui est de 344 ± 284.59 avec les valeurs normales (120-220 UI/l).

Le graphe de la figure 20 montre la cinétique de libération de la LDH dans le temps, son activité sérique commence à s'élever à la 20^{ème} heure, avec un pic vers le 3^{ème} jour (176 UI/L). Le retour aux normes s'effectue vers le 10^{ème} jour. (Annexe 8 : le tableau 3)

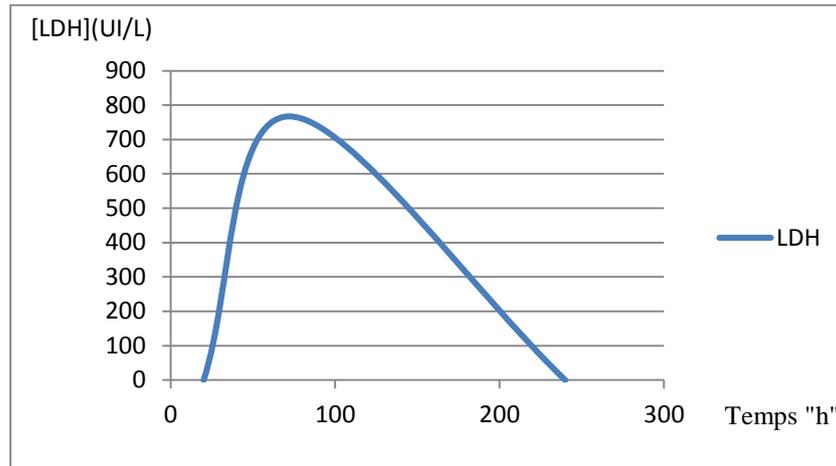


Figure 20: La cinétique de libération de la LDH

3- CK :

Le dosage de la CK a été réalisé chez 12 de nos 72 patients (annex8 : tableau 4), on a comparé la moyenne de ces valeurs qui est de 617.25 ± 801.48 par rapport aux valeurs normales (0-240UI/l).

Le graphe de la figure 21 montre la cinétique de libération de CK dans le temps, son activité sérique commence à s'élever entre la 6^{ème} et la 8^{ème} heure, atteint son pic à la 20^{ème} heure (2314 UI /L). Le retour aux normes s'effectue entre 3 à 4 jours. Ce marqueur manque totalement de spécificité car toute cytolyse entraîne son augmentation dans le sang (les lésions musculaire, hémolyse).

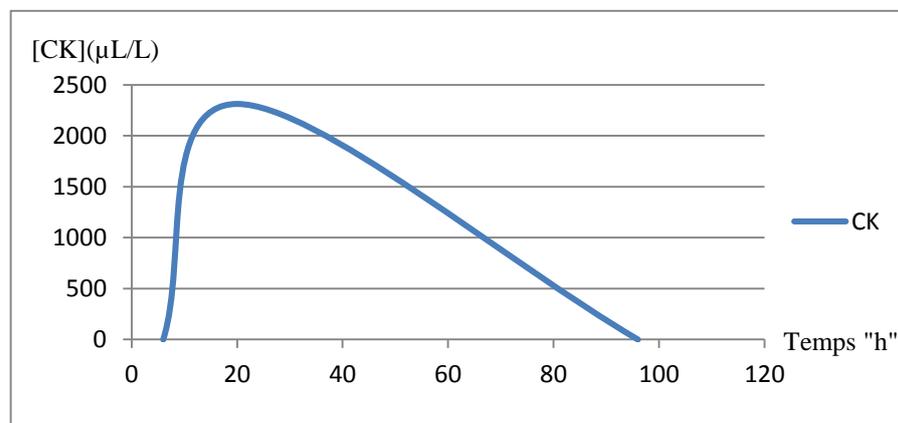


Figure 21 : La cinétique de libération de la CK

4- TNI

Après avoir obtenus les différentes valeurs de dosage répété de la TNI de nos patients on a comparé la moyenne de ces valeurs qui est de $14,65 \pm 30,91$ avec les valeurs normales (0.2-0.29ng/ml).(annexe 8 : tableau 5)

Le graphe de la figure 22 résume la cinétique de libération de la troponine I dans le temps, son activité sérique commence à s'élever entre la 2^{ème} et 4^{ème} heure, avec un pic à la 14^{ème} heure (176 ng/ml) rapport avec la nécrose myocardique. Le retour aux normes s'effectue entre 6 à 10 jours.

Ce dosage de la TNI permet le diagnostic précoce de l'IDM dans les 24 premières heures, mais aussi un diagnostic rétrospectif, alors que les valeurs des autres marqueurs sont redevenues normales (53).

La TNI est donc le témoin biologique idéal de l'IDM, et peut être proposée comme un marqueur de stratification du risque (32).

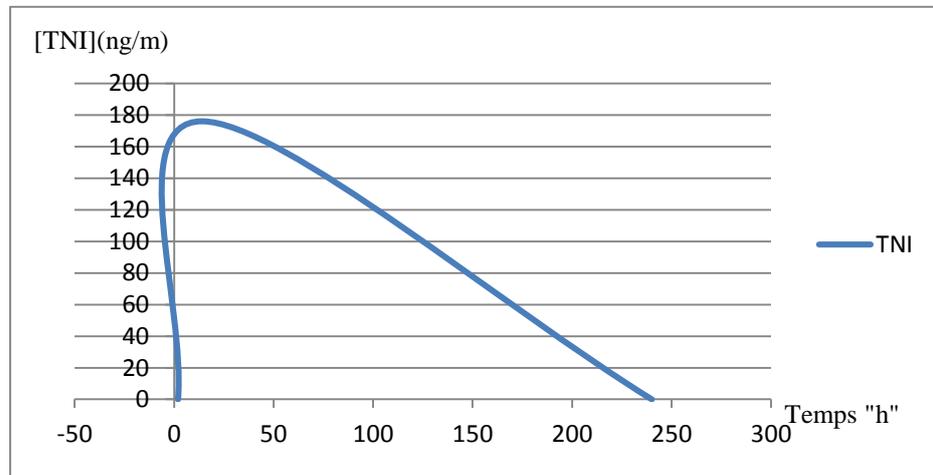


Figure 22: la cinétique de libération de la TNI

5- TNT :

Le dosage de la TNT a été réalisé chez 19 de nos patients (annexe).on a comparé la moyenne des valeurs obtenues qui est de $(1603,981 \pm 2274,412)$ par apport aux normes $(0.02\text{mg/l} - 0.09\text{mg/l})$.(annexe 8 : tableau 6)

Le graphe de la figure 23 montre la cinétique de l'apparition de la TNT dans le temps, son activité sérique commence à s'élever entre la 2^{ème} et 4^{ème} heure, avec un pic a la 14^{ème} heure (8435 ng/ml) rapport avec la nécrose myocardique. Le retour aux normes s'effectue entre 6 à 10 jours

Les valeurs diagnostiques et pronostiques des troponine I et T sont identiques, et l'élévation de la troponine reflète bien un dommage cellulaire cardiaque.

Notre résultat concorde avec les études : ANTMAN, GALVANI, MORROW., ainsi qu'une méta analyse effectuée par FLEMMING montrent que le risque d'événements cardiaques ultérieurs à court ou moyen terme est supérieur chez les patients ayant un taux de Tn I ou Tn T détectable, cela conduit ainsi à la mise en place d'une meilleure stratégie thérapeutique.

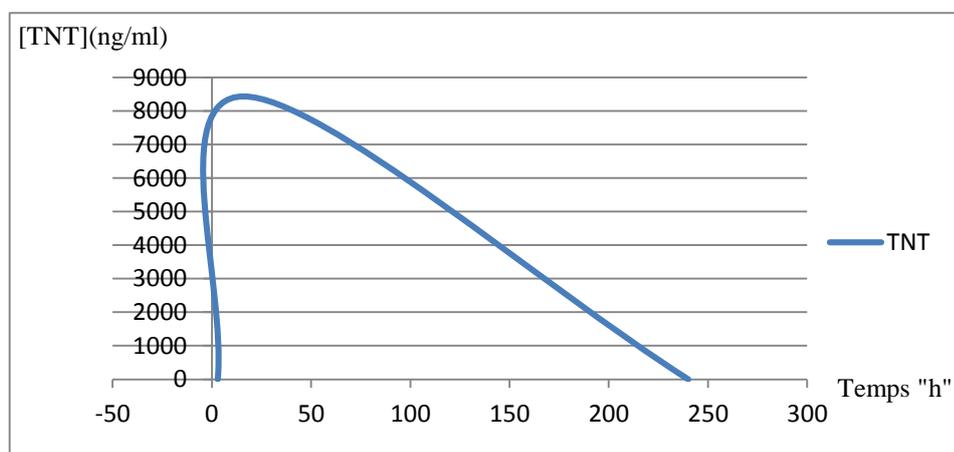


Figure 23: la cinétique de libération de la TNT

6- CRP :

Le dosage de la CRP a été réalisé chez 15 de nos patients (annexe 8: tableau 7). On a comparé la moyenne des valeurs obtenues qui est de 19.08 ± 18.86 par rapport aux normes (<06 mg/l).

Le graphe de la figure 24 montre la cinétique de l'apparition de CRP dans le temps, elle se positive et commence à s'élever à la 6^{ème} heure, avec un pic au 2^{ème} jour (62.1 mg/l). Elle se négative entre 7 à 14 jours.

L'augmentation de la CRP est connue pour n'être pas spécifique, mais pour jouer un rôle dans l'identification du risque des patients présentant un syndrome coronarien : l'augmentation sérique de la concentration de cette protéine signe une instabilité de la plaque d'athérome. Nos résultats concordent avec les travaux de l'étude FRISC Winter et al (70, 71,72).

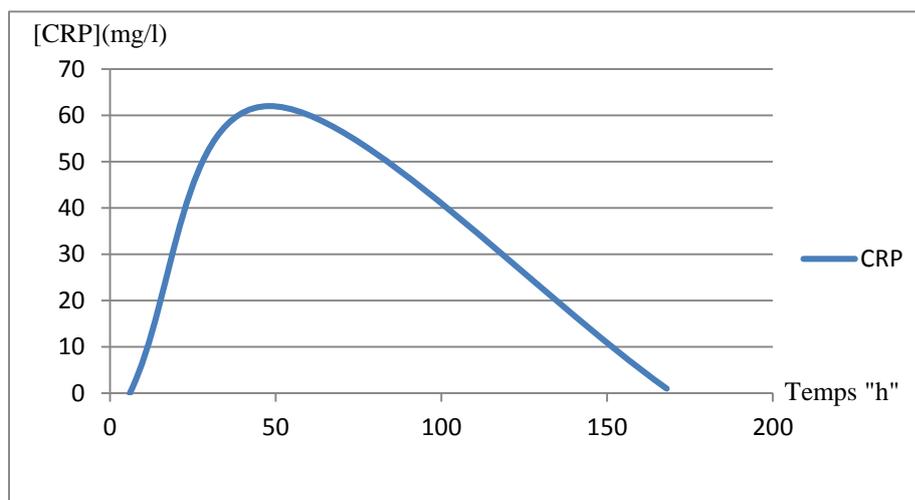


Figure 24: la cinétique de libération de la CRP

Conclusion

Conclusion :

L'étude que nous avons entreprise est une étude prospective concernant 72 individus hospitalisés aux services de cardiologie et aux urgences d'hôpital militaire régional universitaire de Constantine et aux Centre d'Hôpital Universitaire de Constantine (CHUC).

Nous avons montré un impact significatif de l'âge (62.31 ± 11.92), dominance du sexe masculin (60%), l'hypertension artérielle (44.44%), tabac (43.05%), diabète (38.88%). Ces facteurs de risque modifiables et non modifiable sont hautement prédictifs de la maladie coronaire en générale et un infarctus du myocarde.

Le diagnostic repose encore sur les circonstances de survenue, la clinique, l'électrocardiogramme complété par le dosage des enzymes cardiaque.

Parmi les marqueurs biochimiques utilisés pour le diagnostic de l'IDM, la troponine, la CK, l'ASAT, la LDH et la CRP qui ont un intérêt dans le diagnostic positif et dans la confirmation d'un IDM.

Notre étude a montré l'intérêt de dosage de troponine dans le diagnostic précoce de l'IDM par sa grande cardiospécificité avant l'apparition des signes électriques. Les autres marqueurs comme la CPK et la CRP ne devraient plus être utilisés seuls, car elles manquent de spécificité.

Il est possible de prévenir la récurrence de la pathologie par certaines recommandations comme :

- amélioration du régime alimentaire en diminuant la matière grasse et remplacer les Acides gras saturés par les acides gras polyinsaturés, réduire le sel, consommer les fruits et légumes au moins 400 g par jour.
- pratiquer une activité physique modérée régulière (marche rapide, par exemple) au moins 30 minutes par jour.

- perdre du poids en combinant une restriction calorique et une augmentation de

L'activité physique.

- arrêt du tabac.

Résumer

Abstract

Myocardial infarction is a medical emergency absolute. It is the leading cause of death worldwide according to OMS. In 2012, it accounted for 13% of deaths worldwide.

The aim of our work is on the one hand, the study of various risk factors for MI, secondly to determine the interest of cardiac markers (troponin, AST, CK, CRP, LDH) in the confirmation of diagnosis.

According to the study, the IDM aggravating risk factors are: hypertension (44.44%); tobacco (43.05%); diabetes (38.88%).

Repeated dosing of cardiac markers (troponin I, AST, CRP, LDH) in patients with IDM revealed that troponin allows diagnosis of the IDM out within 24 hours and also a first retrospective diagnosis while the values of others markers return to normal, so it is of real interest because of its excellent cardiospécificité.

الملخص

احتشاء عضلة القلب هو حالة طبية طارئة مطلقة, هذا هو السبب الرئيسي للوفاة في العالم وفقا للمنظمة الصحية العالمية في عام 2012 كانت تمثل 13% من الوفيات على مستوى العالم.

والهدف من عملنا من ناحية, هو دراسة العوامل الخطيرة المختلفة لاحتشاء عضلة القلب , وثانيا لتحديد الفائدة من مؤشرات القلب (تروبونين, ASAT, CK, CRP, LDH) في تأكيد التشخيص.

وفقا للدراسة, فإن عوامل الخطر المشددة لاحتشاء عضلة القلب هي: ارتفاع ضغط الدم (44.44%), التدخين (43.05%), مرض السكري (38.88%).

(في المرضى الذين يعانون LDH, CRP, AST الجرعات المتكررة من مؤشرات القلب (تروبونين الأول, من لاحتشاء عضلة القلب التي كشفت أن التروبونين يسمح بتشخيص لاحتشاء عضلة القلب في غضون 24 ساعة, وأيضا تقوم بتشخيص بأثر رجعي في حين أن قيم المؤشرات الأخرى تعود إلى وضعها الطبيعي, لذلك فإن النوعية الممتازة الأمراض القلب *cardiospecificity*من الفائدة الحقيقية بسبب

Année universitaire : 2015/2016

**Présenté par : AOUED Rima
BENSEDIRA Nora
BOUNEB Fatima Z.**

Thème : Place des Marqueurs Biologique dans le diagnostique de l'infarctus du myocarde

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en :
Analyse Protéomique et Santé

Résumé :

L'infarctus du myocarde est une urgence médicale absolue. C'est la première cause de décès au monde selon l'OMS. En 2012, il représentait 13% des décès dans le monde

L'objectif de notre travail est d'une part l'étude des différents facteurs de risque de l'IDM, d'autre part de déterminer l'intérêt des marqueurs cardiaques (troponine, ASAT, CK, CRP, LDH) dans la confirmation du diagnostic

D'après cette étude, les facteurs de risque aggravant l'IDM sont: HTA (44.44%) ; tabac (43.05%) ; diabète (38.88%).

Le dosage répété des marqueurs cardiaques (troponine I, ASAT, CRP, LDH) chez les patients atteints d'IDM a révélé que la troponine permet le diagnostic de l'IDM dans les 24 premières heures et également un diagnostic rétrospectif alors que les valeurs des autres marqueurs redeviennent normales, elle présente donc un intérêt réel en raison de son excellente cardiopécificité.

Mots clés : IDM, Troponine, ASAT, CK, CRP, LDH

Laboratoire de recherche :

Service de biochimie Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine

Devant le jury :

Président de jury : MECHAKRA A. (prof –UFM Constantine)
Rapporteur : LAIDOUNI I. (Maitre Assistante en Biochimie)
Examineur : BENAAMOUNE L. (Maitre Assistante UFM Constantine)

Date de soutenance : 03/07/2016

Références bibliographiques

- 1- **Thygesen K. J. S, Alpert, White H. D.** (2007). Universal definition of myocardial infarction . *J Am Coll Cardio.* 50 (22), 2173-95 .
- 2- **Braunwald E, et al.** (2002). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients, with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) . *J Am Coll Cardiol* . 40 (7) , 1366-74 .
- 3- **Alpert J. S, et al.** (2000). Myocardial infarction redefined--a consensus document of The int European Society of Cardiology /American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction . *J Am Coll Cardiol* . 36 (3) , 959-69 .
- 4- **Thygesen K, et al.** (2007). Universal de finition of myocardial infarction . 116 (22) , 2634-53 .
- 5- **Assmann G, Carmena R, Valencia P, et al.** (1998). Maladie coronarienne : réduire le risque . Nouvelle Société Française d'Athérosclérose .
- 6- **Paradis G, Thivierge C.** (2005). Les maladies cardiovasculaires et les maladies facteurs de risque . Institut de cardiologie de montréal .
- 7- **Badimon L, Chesebro L. H.** (2002). Statistique et documentation –Le taux des maladies cardio-vasculaire . Fondation des maladies du coeur .
- 8- **Herpin D, Paillard F.** (2003). Facteur de risque cardio-vasculaire et prevention . Thème N°129. <http://www.hbroussais.fr/Scientific/fram.html>.
- 9- **Farmer J. A, Gotto A. M.** (1997). Dyslipidemia and other risk factors for disease in Braunwald E . Heart Disease . Philadelphia . WB Snders Company . 14 , 112-60 .
- 10- **Bakkouch A. K, Granine H, Lavoinne A, et al.** (1999). Evaluation des dosages de la myoglobine et de la troponine Ic sur l'ACS . *Immunoanal Biol Spéc* . 14 , 348-353 .
- 11- **Pfizer U. E.** (2014). Santé cardiovasculaire: l'Athérosclérose . L'Athérosclérose . Fondation des maladies du coeur .
- 12- **Menu P.** (2002). Physiopathologie cardiaque . Faculté de pharmacie . Université paris sud XI .
- 13- **Hetland O, Dickstein K.** (1998). Cardiac troponins I and T in patients with suspected acute coronary syndrome : a comparative study in a routine setting . *Clin* ,

Chem . 44 (7) , 1430-1436 .

14- Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, et al. (2001). Phases of biomarkers development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* . 93 , 1054-61 .

15- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. (2003). Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD initiative. *Ann Intern Med* . 138 , 40-44 .

16- Duriez P. (2004). *La Revue de médecine Interne* . 25 (1) , S3-S6 .

17- Katy P, Gilles M, Jean P. B. (2005). Infarctus du myocarde .

18- Dagher . (2005). L'angor fit l'infarctus du myocarde . Soins Infirmiers aux personnes d'affections cardio-vasculaires .

19- Adams III J. E, Jaffe A. S. (1993). Biochemical markers of myocardial injury . Is MB creatine kinase the choice for the 1990 s , *circulation* . 88 , 750-63 .

20- Iassant . (2005). Les principales pathologie : L'athérosclérose . *Newsletter* .

21- Grignon G. (1996). Cours d'histologie : Chap appareil circulatoire . (Ed) *Elipses , Paris* . 167 .

22- Jerome L. (2001). Physiopathologie de L'athérosclérose – Mécanismes et prévention de l'athérombose . these pour l'obtention du diplôme docteur d'état en pharmacie . *123 bionet biologie et recherche* .

23- Wyplosz B. (2000). infection and atherosclerosis . *Circulation* . 99 , 1540-1547 .

24- Steinberg D, Lewis A. (1997). Conner memorial lecture . Oxidative modification of LDL and atherogenesis . 95 (4) , 1062-71 .

25- Quilici J, Gallo R. (1999). Physiologie des syndromes coronariens aigus . *Ann Cardio Angio* . 48 , 611-23 .

26- Schweiz B. (2000). Infarctus du myocarde Brochure d'information à l'intention du patient . *fondation Suisse de cardiologie* .

27- Grenier O , Gourmelin Y. (2000). Les marqueurs biochimiques de l'infarctus du myocarde . *Option/bio* . 47 , 1-8 .

28- Guidollet J, Louisot P. (1991). Marqueurs précoces de l'infarctus du myocarde . *Spectra biologie* . 91(2) , 51-55 .

29- Guidolette J, Louisot P. (1991). Marqueurs précoces de l'infarctus du

myocarde . *Spectra Biologie* . 91 (2) , 51-54 .

- 30- **Capron JP.** (2002). Conduite à tenir devant une augmentation modérée prolongée des transaminases sériques . CHU Amiens . 8 .
- 31- **Vermeer F, Van der laarse A.** (1993). Cumulative enzyme release as a measure of infarct size in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy . *Arch Mal Cœur* . 86 , 25-8 .
- 32- **Anne V.** (2006). Lactate déshydrogénase et isoenzymes . *biologie clinique* . 90 (10) .
- 33- **Wung B. S, Chen J, Hsyyy J, Wang D. L.** (2003). Cyclic strain-incuced monocyte chemotactic protein-I gene expression in endothelial cells involves reactivities oxygen species activator protein I . *Circ res* . 81 (1) , 1-7 .
- 34- **Philippon C.** (1997). Myoglobine , CK-MB masse , troponine I : caractéristiques compares . *Feuillets de biologie* . 38 (217) , 41-50 .
- 35- **Caquet R.** (2008). Conduite à tenir devant une augmentation modérée prolongée des transaminases sériques . CHU Amiens n°8 .
- 36- **Pocollinson PJ, Stubbs , Keqqler A.** (2003). L'elvalution de la valeurs diagnostique de la troponine T , CK-MB masse et myoglobine pour l'élvalution des patients avec une suspicion d'un syndrome coronaire aigu dns la pratique clinique . *Heart* . (89) , 280-286 .
- 37- **Arthaud M.** (1997). Marqueurs biologique de l'angine de poitrine et de l'infarctus de myocarde . *Biologiste et praticien* .110 (2) , 19-34 .
- 38- **Chapelle J. P.** (1993). Marqueurs biochimiques de l'infarctus du myocarde . *Feuillets de biologie* . 34 (193) , 25-35 .
- 39- **Flonta SE, Arena S, Pisacane A, et al.** (2009). Expression and functional regulation of myoglobin in epithelial cancers . *Am J Pathol* .175 , 201-6 .
- 40- **Jeffreys AJ, Wilson V, Blanchetot A, et al.** (1984). The human myoglobin gene: a third dispersed globin locus in the human genome. *Nucleic Acids Res* . 12, 3235-43 .
- 41- **Jurlander B, Clemmense P, Wagner GS.** (2000). Grande P (2000) Very early diagnosis and risk stratification of patients admitted with suspected acute myocardial infarction by combined evaluation of a single serum value of cardiac troponin T, myoglobin, and creatine kinase MB mass . *Eur Heart J* . 21 , 382-9 .
- 42- **Godet G, Bernard M, Ben Ayed S.** (2009). Marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde. *Ann Fr Anesth Reanim* .28 , 321-3 .

- 43- Kurz K, Giannitsis E, Becker M, et al.** (2011). Comparison of the new high sensitive cardiac troponin T with myoglobin, h-FABP and cTnT for early identification of myocardial necrosis in the acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol.* 100 , 209-15 .
- 44- Lappalainen H, Tiula E, Uotila L.** (2002). Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. *Crit Care Med* . 30 , 2212-5 .
- 45- Cervellin G, Comelli I.** (2010). Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin , Chem , Lab Med* . 48 , 749-56 .
- 46- Marianne Z , Yves C .** (2004). Les troponines . *Bio Tribune Magazine* . 11 (1) , 30-32 .
- 47- Lefevre G, Graine H.** Les nouveaux marqueurs de la nécrose cardiaque: aspects analytiques et diagnostiques. *Option bio.* 211 (212) , 3-9 .
- 48- Lavoigne A, Cauliez B.** (2004). Les troponines I et T cardiaques: des marqueurs spécifiques du cardiomyocyte. *La revue de médecine interne* . 25 (123) .
- 49- Godjet G, Bernard S, Ben Ayed.** (2008). Marqueurs biologique de l'infarctus du myocarde, *Annales Françaises d'Anesthésie et de réanimation* . 297 (19) , 47-81 .
- 50- Malnic B, Farah C. S, Reinach F. C.** (1998). Regulatory properties of NH₂-and COOH-terminal domains of troponin T. *J.Biol. Chem* . 273 , 10594-1060 .
- 51- Wu Q. L, Raychowdhury M. K, Du Y, Jha P. K, Leavis P. C, Sarkar S.** (1993). Characterization of a rabbit fast skeletal troponin I cDNA : a comparative sequence analysis of vertebrate isoforms and tissue-specific expression of a single copy gene. *DNA seq.* 113-121 .
- 52- Bauters C.** (2000). Physiopathologie de l'athérosclérose. Hôpital cardiologique, Lille .
- 53- Ferriere G, CALZOLARI C, MANI J. C.** (2002). Human cardiac troponin I : precise identification of antigenic epitopes and prediction of secondary structure. *Clin Chem* . 44 , 487-493 .
- 54- Zaninotto M, Altinieri S, Lachin M, Carraro P, Plebani M.** (2006). Fluoroenzymométric method to measure cardiac troponin I in serum of patients with myocardial infarction . *Clin , chem* .42 , 1460-1466 .
- 55- Brown C, Bertholet B.** (1997). Cardiac Troponin. See Ya Later CK!CHEST

. 3 (1) , 2-4 .

- 56- Maccoy M. D.** (1996). Clinical chemistry . *Question and answer . J.I .F.C.C . 9* , 2-72 .
- 57- Szesesna D, Guzman G, Miller T, ZHAO J, Farokhi K, Ellember H.** (1996). POTTER J The role of the four Ca²⁺ binding sites of Troponin C in the regulation of skeletal muscle contraction. *J, Biol , Chem . 271* , 8381-8386 .
- 58- Donald Voet , Judith G.** (1998). Biochimie . *De Boeck 2eme edition americaine . 278-281* .
- 59- Tedguia , Chapman J.** (2004). l'athérosclérose- physiopathologie : pathogenèse de l'athérosclérose : théories et mécanisme. La société française d'athérosclérose (NSFA) .
- 60- Young S. G, Parthasarathy S.** (1994). Why are low-density lipoproteins atherogenic?. *West J Med . (160)* , 153-164 .
- 61- Boren J, GUSTAFSSON M, SKALEN K, FLOOD , INNERANITY T.L.** (2000). Role of extracellular retention of low density lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol . 11* , 451-456 .
- 62- Gimbrone MA.** (1999). Endothelial dysfunction , hemodynamic forces , and atherosclerosis . *Thromb haemost . 82* , 722-726 .
- 63- Winther M. P, Van Dijk Kw , Havekes L. M, Hofker M. H.** (2002). Macrophage scavenger receptor class A : A multifunctional receptor in atherosclerosis . *Arterioscler thromb Vasc Biol . 20* , 290-297 .
- 64- Hertuala Y. S, Palinski W. Rosenfeld M. E, Parathasarat Y.** (1989). evidence for the presence of oxidatively modified LDL in human atherosclerosis lesions arteriosclerosis.698 (5,5) .
- 65- Hames B. D, Hooper N. M, Houghton J. D.** (2000). l'essentiel en biochimie. *Port royal livres, paris . 324-328* .
- 66- Lagrost L, Masson D, Charan J.** (2005). l'athérosclérose- physiopathologie : lipoprotéines et métabolisme lipidique . La Société française d'athérosclérose , Masson . Paris .
- 67- Bolandib , Chenui P, Descampsi O, Hermansi M, Selvaisi , Prevosti C, Jeanjeani M, Brohet CH.** (2000) . Les dyslipidémies en médecine générale détection, attitude et traitement . *LOUVAIN MED.* 119 , 79-90 .
- 68- Zhang Y, Cliff W, Schoefl G, Higgins G.** (1999). Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis.*

145 , 375-379 .

- 69- Mark B, Pepys P, Gideon M, Hirschfeld .** (2003). C-reactive protein: a critical update . *J, Clin, Invest* . 111 , 1805-1812 .
- 70- Ridker PM.** (2001). High-sensitivity C-reactive protein : potential adjunct for global risk assesment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* . 103(13) , 1831-8 .
- 71- Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortakity in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group , Fragmin during Instability in Coranary Artery disease .**
- 72- independent prognostic value of C-reactive protein and troponine I in patients with unstable angona or non-Q-wave myocardial infarction .**
- 73- Appel F. S, Wu A. H, Mair J, Ravkild J, Panteghini M, Tate J, Paghani F, Christon R. H, Mockel M, Danneo .** (2005). Future biomarker for detection of ischemia and risk stratification in acute in acute coronary syndrome . *Jaffe and committee on standardization of markers of cardiac damage of the IFCC* . 51 (188) , 810-842 .
- 74- Chang C, Sanderson J, Glatz J, Cheng W, Hempel A, Renneberg R.** (2004). A superior early MI marker h-FABP . *Z Kardiol* . 93 , 1-10 .
- 75- Collinson PO, Boa FG, Gaze D.** (2002). Measerement of cardiac troponins . *Ann Clin biochem* . 38 , 423-49 .
- 76- Katy Perlemuter , Gilles Montalescot , Jean Pierre Bassand .** (2005). Infarctus du myocarde .
- 77- Dagher .** (2005). L'angor et l'infarctus du myocarde. Soins Infirmiers aux personnes atteintes d'affections cardio-vasculaires (2005) .
- 78- Zaza S, Rapp F, Ulrich S.** (2004). Maladie coronarienne : avantage et désavantage des différents tests fonctionnels. *Schweiz Med Forum* . 4 , 1237 -1243 .
- 79- Collart P, Coppieters Y, Dramaix M, Levêque A.** (2013). Acute myocardial infarction in Charleroi: Evolution of risk factors and therapeutic practices . *Annales de cardiologie et d'angéiologie* . 62 , 233-240 .
- 80- Sabry M, Benyass A, Lakhal Z, Raissouni M, Kendoussi M, Moustaghfir A, Zbir M, Hda A, Boukili A, Hamani A.** (2006). Infarctus du myocarde chez le diabétique Présentation d'une série de 85 patients diabétiques comparée à 106 patients non diabétiques . *Presse Med* . 35 , 207-11 .

- 81- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S.** (2004). pour le groupe des investigateurs Interheart. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study, Étude cas-témoin de l'impact des facteurs de risque modifiables sur l'infarctus du myocarde dans 52 pays (INTERHEART). Lancet . 364 , 937-52.
- 82- Lihoui M, Boughzala E, Benferhat E, Ammar H , Chaouche A , Jemaa R ,**
Kebachi N. (2007). Distribution des facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients coronariens du Sahel tunisien. La Revue de Méditerranée Orientale .13:536-542.

