

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université des Frères Mentouri Constantine



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie et de Biologie Moléculaire et Cellulaire

N° d'ordre.....

N° de série.....

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biochimie
Option : Biochimie appliquée.

Etude des biomarqueurs salivaires de l'infarctus du myocarde : cas de la troponine I

Présenté par :

- Benamira Rayene
- Mehasni Fatima Zohra

Le : 31/08/2020

Devant le jury :

- Président du jury : Prof. KHELIFI Douadi. (UFMC1)
- Examineur: Dr MERGHIT Rachid. (HMRUC)
- Encadreur : Dr BELLIL Inès. (UFMC1)

Année universitaire 2019/2020

Remerciement

Ce travail est l'aboutissement d'un dur labeur et de beaucoup de sacrifices ; nos remerciements vont d'abord au créateur de l'univers « ALLAH » qui nous a doté la volonté, le courage et nous a maintenu en santé pour l'achèvement de ce travail.

A notre encadrante de mémoire Dr. BELLIL Inès
Maitre de Conférence A Laboratoire de Génétique
Biochimie et Biotechnologies Végétales, Université de
Constantine 1.

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous encadrer ce travail.

Nous vous remercions vivement de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail.

Votre compétence, et votre rigueur scientifique ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Veuillez croire à l'expression de nous profonde reconnaissance et de nos grandes appréciations.

Remerciement

**A notre Mr : le Professeur KHELIFI Douadi,
professeur à l'école nationale supérieure de
biotechnologies.**

*Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères
remerciements pour avoir accepté de siéger
auprès de ce noble jury et de présider. Votre
présence nous honore. Veuillez trouver ici,
Professeur, l'expression de notre profond
respect.*

**A notre Mr : le professeur MERGHIT Rachid, Maître
de conférences en Cardiologie A l'hôpital militaire de
Constantine.**

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce
travail. Nous sommes très sensibles à votre
gentillesse et à votre accueil très aimable. Votre
compétence et votre sérieux sont pour nous un
noble idéal. Que ce travail soit pour nous
l'occasion de vous exprimer notre admiration
ainsi que notre gratitude. Veuillez accepter, cher
maître, ce travail avec toute notre estime et notre
profond respect.*

Remerciement

**Au personnel médical et paramédical du Service de
cardiologie de l'HMRUC.**

**En particulier le Pr. TRICHINE Aziz, Dr. Bouab, Dr.
Zouater, Mme. Laidouni et les laborantins du (CTS), ...**

*Nous vous remercions chaleureusement pour
toute l'aide que vous nous avez apportée tout au
long de notre stage pratique avant le
déclanchement de la pandémie de Corona, qui
nous a empêchés de continuer à travailler.*

*Veillez trouver ici l'expression de nos
reconnaissances la plus sincère.*

***A toute personne qui de près ou de loin a
Contribué à la réalisation de ce travail.***



DÉDICACE

Toutes les lettres ne sauraient trouver

Les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect et la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

 *Je dédie ce mémoire à...* 

A mon très cher père

*A celui qui m'a aidé à découvrir le 'savoir' le trésor
inépuisable.*

*De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer
d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie,
m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la
responsabilité.*

*Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout
au long de mes études.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes
qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.*

*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon
respect, ma considération, et mon amour éternel.*

*Je suis fière et contente de réaliser une partie de ce que vous
avez tant espéré attendu de moi.*

*Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu
demeures le flambeau illuminant mon chemin.....*

A ma très chère mère

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A une personne qui m'a tout donné compter.

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ;
l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.*

*Je te dédie à mon tour ce mémoire qui concrétise ton rêve le
plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes
encouragements.*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de
mes études. Que Dieu tout puissant, préserve ton sourire et
t'assure une bonne santé et une longue vie afin que je puisse te
comblar à mon amour.*

A l'âme précieuse de mon grand-père

Que Dieu vous bénisse de sa miséricorde et fasse de vous son paradis éternel. Je suis très fière d'être ta petite-fille.

A ma grand-mère

Vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse. Je vous aime énormément et Je suis sûr que vous êtes fière de moi aujourd'hui.

J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés.

A mon Frère : Mounib Et mes très chères sœurs : Lilia, Aouatef, Inès et Rawane.

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. J'implore Dieu à vous apporter le bonheur et à vous aider à réaliser vos vœux.

Merci beaucoup pour vos encouragements, vos conseils... Je vous souhaite une vie pleine de joie.

A mes amis(es) et collègues, en particulier Hasna, Nihel, Imane et Fatima.

A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

A tous mes oncles et tantes.

A mes adorables cousins et cousines.

Ce travail est aussi le fruit de vos encouragements et de vos bénédictions. Soyez assurés de ma profonde gratitude.

A tous mes enseignants tout au long de mes études.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

RAYENE



DÉDICACE

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

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

A ceux qui ont dévoué et sacrifié pour moi ; ceux qui ont m'aidé du mieux qu'ils pouvaient pour mon réussite ; ceux qui m'accompagné tout au long de ce parcours ; ceux qui ont toujours été là dans mes moments de détresse : mes chères parentes.

*Ma mère **Houria** : Qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite.*

*Mon père **Mehamed** : le plus gentil des pères qui m'a source de tendresse et de force.*

Que Dieu vous bénisse, vous protège et vous offre santé et bien-être, je t'aime.

Mon adorable grand frère et sœur : Nour el islam, Meriem, vous m'avez toujours soutenue pendant ces longues années d'études.

Qu'Allah le tout puissant, le très miséricordieux te bénisse, je t'aime.

Mes adorables sœurs : Chaïma, Amina.

Mes chers frères : Adel, Youns.

À mon petit chéri : Mehamed Yazan.

À mes amies : Marwa, Djamila, Faiza, Cheima nada rihane, Rayene et Chorouk.

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.



FATIMA

Liste des abréviations

Ab :	Anticorps enrobé sur le puit.
ADN :	Acide D ésoxyribonucléique.
ADP :	Adénosine d iphosphate.
AINS :	Anti- I nflammatoires N on S téroïdiens.
Ag cTnI :	Antigène natif.
ARN :	Acid R ibonucléique.
ASAT :	A spartate A minotransférase.
AT1 :	récepteurs de l' a ngiotensine 1.
ATP :	Adénosine t riphosphate.
AUC :	l' A ire S ous la C ourbe
BBG :	B loc de B ranche G auche.
CK :	Créatine K inase.
CK– MB :	Isoenzyme M B de la Créatine K inase.
CPK :	Créatine P hospho k inase.
CRP :	P rotéine C -réactive.
CT :	C holestérol T otal.
DNID :	D iabète N on I nsulino- d épendant.
ECG:	E lectro c ardiogramme.
EDRN:	E arly D etection R esearch N etwork.
ELISA:	E nzyme- L inked I mmunosorbent A ssay.
Enz Ab :	Anticorps marqué par une enzyme.

ESC: European Society of Cardiology.

HAS : Haute Autorité de Santé.

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène.

HCl : Acide chlorhydrique.

HDL : High Density Lipoproteins.

HMRUC: Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine.

HTA : Hypertension Artérielle.

IDM : Infarctus De Myocarde.

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion.

Ig : Immunoglobulines.

IL : Interleukine.

IM : Infarctus de Myocarde.

IMA : Infarctus de Myocarde Aigue.

IQR : Ecart interquartile.

Ka : constante de taux d'association.

Ki : constante de vitesse de dissociation

LDH: Lactate déshydrogénase.

LDL: Low Density lipoprotein.

LDLox: Low Density lipoprotein.

MCP-1: Monocyte Chemokine protéine.

MG1 : Molécules à poids moléculaire élevé.

MG2 : Molécules à bas poids moléculaire.

MYO : Myoglobine

OMS : Organisation mondiale de la santé.

P : p-value

PEA : Pellicule Exogène Acquise.

pH : potentiel Hydrogène.

P.M : Poids Moléculaire.

Rho : Le coefficient de Spearman.

RS : Salive non stimulé.

SCA : Syndrome Coronarien Aigue.

SCA-ST⁻ : Syndrome Coronarien Aigue sans élévation du segment ST.

SCA-ST⁺ : Syndrome Coronarien Aigue avec élévation du segment ST.

SS : Salive Stimulé.

TMB : Tétranéthybenzidine.

Tnc : Troponine c.

TnI : Troponine I.

TnT : Troponine T.

UFMC1 : Université des Frères Mentouri Constantine 1.

NIH: National Institute of Health.

VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1.

WHO: World Health Organizations.

Tables des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Listes des figures

Introduction.....	1
Chapitre 1 : Revue bibliographique.....	3
I. Généralité sur le cœur et la pathologie.....	3
1. La pompe cardiaque.....	3
1.1 Définition.....	3
1.2 Anatomie.....	3
1.3 Histologie de cœur.....	4
1.4 Mécanismes de la contraction cardiaque.....	5
2. La pathologie: Infarctus de myocarde (IDM).....	6
2.1 Définition.....	6
2.2 Nomenclature de l'IDM.....	6
2.3 Epidémiologie	7
2.4 Classification universelle de l'infarctus du myocarde.....	7
2.5 Physiopathologie de l'IDM.....	8
2.5.1 La formation d'une plaque d'athérome.....	8
2.5.2 La constitution du thrombus.....	9
2.5.3 La constitution d'un infarctus.....	10

2.6 Les facteurs de risques de l'IDM.....	10
2.6.1 Les facteurs modifiables.....	10
A. Le tabagisme.....	11
B. Hypertension artérielle.....	11
C. Le Diabète sucré.....	11
D. L'obésité.....	11
E. Les dyslipoprotéïnémies.....	11
2.6.2 Les facteurs de risque non modifiables.....	12
A. L'âge.....	12
B. Le sexe.....	12
II. La salive	12
II.1 Définition.....	12
II.2 Les différentes salives.....	12
II.3 La composition de la salive.....	13
II.3.1 Les constituants inorganiques.....	13
A. Les phases.....	13
B. Les électrolytes.....	13
II.3.2 Les constituants organiques.....	14
II.4 Principales caractéristiques physico-chimiques de la salive.....	16
A. Densité et pression osmotique.....	16
B. Viscosité.....	16
C. Le potentiel hydrogène (pH).....	16
D. Potentiel d'oxydoréduction.....	16
E. Le débit salivaire.....	17
III. Biomarqueurs.....	17
III.1 Définition.....	17

III.2 Historique.....	17
III.3 Caractéristiques d'un biomarqueur cardiaque.....	17
III.4. Les types des biomarqueurs cardiaques.....	18
III.5 Développements et validation des biomarqueurs cardiaques.....	18
III.5.1 Développements.....	18
III.5.2 Validation.....	19
III.6 Les biomarqueurs salivaires de l'infarctus de myocarde.....	20
III.6.1 Structure et fonction des troponines.....	20
III.6.2 Formes circulantes de la troponine et métabolisme.....	21
III.6.3 Cinétique des troponines.....	23
IV. Relation biomarqueurs - salive – IDM.....	24
Chapitre 2 : Etude d'article.....	25
1.Préambule.....	26
2. Matériel et méthodes.....	28
2.1 Matériel biologique.....	28
2.2 Prélèvement de salive et de sérum.....	28
2.3 Mesures de laboratoire.....	29
2.4 Préparation des réactifs.....	30
2.5 Procédure d'essai.....	30
3. Résultats	31
4. Discussion.....	34
Conclusion	38

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de l'anatomie du cœur.....	3
Figure 2 : Représentation schématique des tissus cardiaques.....	4
Figure 3 : Changement de conformation des éléments du sarcomère au cours de la contraction.....	6
Figure 4 : Initiation de la formation des plaques d'athérome.....	9
Figure 5 : Schéma simplifié l'adhésion et l'agrégation plaquettaire qui permettent la formation du premier caillot (thrombus blanc) qui sera consolidé par l'activation de la coagulation (caillot fibrino-cruorique)	10
Figure 6 : Structure du complexe troponine-tropomyosine.....	21
Figure 7 : Dégradation intra cardiaque de la troponine I.....	22
Figure 8 : Passages transcellulaires et formes circulantes de la troponine.....	22
Figure 9 : Comparaison des biomarqueurs plasmatiques et salivaires en relation avec l'IDM.....	24
Figure A : diagramme de variabilité des niveaux de cTnI dans la salive non stimulé (RS) des patients avec IM aigu durant les 12 à 24h.....	33
Figure B : diagramme de variabilité des niveaux de cTnI dans la salive stimulé (SS) des patients avec IM aigu durant les 12 à 24h.....	33

Liste des tableaux

Tableau 1 : concentration en électrolytes (en mmol/L) au niveau du plasma et la salive mixtes stimulée et non stimulée.....	14
Tableau 2 : récapitulatif de la viscosité salivaire.....	16
Tableau 3 : Les Biomarqueurs des maladies cardiovasculaires.....	18
Tableau 4 : Les principaux caractéristiques des troponines.....	20



INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires représentent à l'heure actuelle la cause majeure de la mortalité et de morbidité (1). L'infarctus du myocarde (IDM) constitue, par sa fréquence, sa létalité et ses répercussions socio-économiques, un problème majeur de santé publique dans le monde, en particulier dans les pays industrialisés. Il représente une cause fréquente de consultation et de prise en charge dans les services d'accueil des urgences et des unités de soins intensifs cardiologiques (2).

L'infarctus de myocarde est la conséquence de la formation des plaques athéromateuses dans la paroi des artères coronaires. Ces plaques sont constituées de lipides et de cellules inflammatoires, et sont le plus souvent asymptomatiques lorsqu'elles restent localisées dans la paroi artérielle. À l'occasion d'une rupture (ulcération ou fissuration), peut se créer un thrombus soit d'emblée occlusif, soit non occlusif primitivement, mais qui en migrant, se fragmentant, deviendra complètement occlusif secondairement (3).

Aujourd'hui, le terme de Syndrome Coronarien Aiguë (SCA) est préféré à celui d'infarctus du myocarde parce qu'il montre mieux l'extrême diversité des situations cliniques rencontrées (4). Cette maladie regroupe à la fois des symptômes cliniques et des changements significatifs à l'électrocardiogramme (ECG) mais aussi des modulations au niveau des biomarqueurs cardiaques (5).

L'électrocardiogramme (ECG) est un élément de diagnostic important, c'est pour cela qu'il faut l'obtenir et l'interpréter le plus rapidement possible après l'apparition des symptômes. Mais parfois, il est insuffisant pour prendre une décision d'orientation du malade, ce qui oblige le dosage biologique de marqueurs de l'ischémie cardiaque (6).

Les marqueurs biochimiques cardiaques sont un élément important de la démarche diagnostique thérapeutique. Leurs dosages font aujourd'hui partie intégrante des procédures de prise en charge des patients se présentant pour une douleur thoracique (7), depuis les dosages enzymatiques peu spécifiques (lactate déshydrogénase LDH, aspartate aminotransférase ASAT, Créatine phosphokinase CPK, CK-MB et la myoglobine) jusqu'à l'introduction de marqueurs à la fois sensibles et spécifiques dont les troponines qui sont considérées comme biomarqueurs de choix pour le diagnostic de l'ischémie cardiaque. Avec l'émergence des troponines de haute sensibilité, de récentes études ont vérifié leur performance dans le diagnostic des infarctus du myocarde (8).

L'amélioration du diagnostic précoce des infarctus du myocarde est primordiale, car il paraît que le facteur « délai » de prise en charge reste l'élément primordial et fondamental dans la mise en place d'une stratégie thérapeutique efficace afin de perfectionner le pronostic à court et à moyen terme d'IDM. Ainsi, la prise en charge apporte des bénéfices majeurs lorsqu'elle est effectuée dans deux heures : on parle de « golden hours ». Cette obligation de rapidité de prise en charge se trouve dans l'assertion suivante « le temps, c'est du muscle ». Le principe commun est la nécessité de reperfuser le plus rapidement possible le myocarde qui souffre (9).

La salive outre ses nombreuses fonctions connues dans l'absorption et la digestion, le rôle qui nous intéresse est son pouvoir de diagnostic médical. La salive permet de jouer un rôle du plus en plus important dans le dépistage précoce et la surveillance des maladies en raison de sa simplicité et procédure de collecte non invasive (10). De nombreux composés salivaires peuvent dériver du plasma en diffusion passive ou transport actif, dans cette perspective, l'analyse salivaire a un grand rôle pour un diagnostic potentiel, car plusieurs paramètres biochimiques peuvent être mesurés à la fois dans le sang et dans la salive (11).

L'objectif du présent travail est ; dans un premier temps, d'explorer le protéome salivaire des patients myocardiques dans le but d'évaluer le potentiel de la troponine d'être un biomarqueur cardiospécifique et dans un deuxième temps, de montrer une corrélation entre les concentrations salivaires et sériques de la troponine I dans le but de confirmer l'utilisation de la salive comme une alternative pour le diagnostic de l'infarctus de myocarde ; à travers l'analyse de l'étude scientifique réalisée par Iraj M.D et Riahi E en 2012 à l'université AJA des sciences médicales, Téhéran, Iran.

Ainsi, ce manuscrit est structuré en trois parties :

- ✓ La première partie est consacrée à une étude bibliographique qui se rapporte aux notions générales sur le cœur, l'infarctus de myocarde, la salive et les biomarqueurs.
- ✓ La deuxième partie porte sur une étude d'un article scientifique portant sur le potentiel de la troponine I salivaire comme indicateur d'infarctus du myocarde.
- ✓ La troisième partie est une conclusion générale clôturant notre travail.



CHAPITRE 1 :
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Généralité sur le cœur et la pathologie

1. La pompe cardiaque

1.1 Définition

Le cœur est l'organe vital assurant la circulation du sang dans tout le corps grâce à des contractions régulières permettant ainsi l'oxygénation, la distribution des nutriments et l'élimination des déchets de l'organisme (12).

1.2 Anatomie

Le cœur est composé de 4 cavités : 2 oreillettes, une droite et une gauche, et deux ventricules, un droit et un gauche (figure 1). Les parties gauche et droite du cœur sont séparées par une épaisse barrière, le septum atrio-ventriculaire (12). Le sens de la circulation sanguine va du cœur droit au cœur gauche. Le sang arrive à l'oreillette droite par les deux veines caves (inférieure et supérieure) et passe dans le ventricule droit, avant d'être éjecté dans l'artère pulmonaire. Après avoir traversé les poumons, il parvient à l'oreillette gauche par les veines pulmonaires, puis quitte le ventricule gauche par l'artère aorte. La pompe droite assure donc la circulation pulmonaire, alors que la pompe gauche réalise la circulation dans le reste du corps ou circulation systémique (13).

Le cœur est également un organe asymétrique, le ventricule gauche est beaucoup plus développé que le ventricule droit afin d'assurer sa fonction de pompage à travers l'organisme. L'irrigation sanguine des tissus cardiaques, et plus particulièrement du myocarde, est assurée par les artères coronaires, présentes à la surface du cœur et impliquées dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires (12).

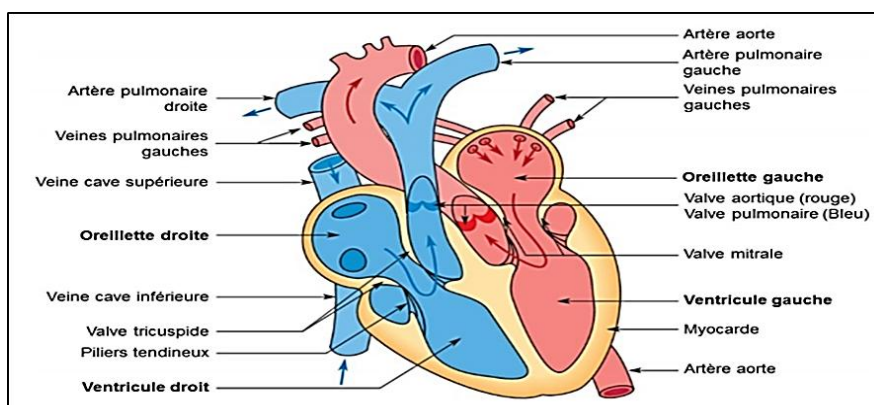


Figure 1 : Représentation schématique de l'anatomie du cœur (14).

1.3 Histologie de cœur

Du point de vue histologique, le cœur est composé de 4 tissus (figure 2) : le péricarde, l'épicaarde, le myocarde et l'endocarde. Le péricarde est un tissu conjonctif (majoritairement des fibroblastes) entourant le cœur et dont la structure est en feuillets : le feuillet fibreux à l'extérieur puis le feuillet pariétal et le feuillet viscéral. Ces deux derniers feuillets sont séparés par un espace dit péricardique rempli de liquide interstitiel (permettant les mouvements cardiaques). L'épicaarde est également un tissu conjonctif entourant le muscle cardiaque, considéré comme un élément du péricarde viscéral (12). Le tissu suivant est le myocarde, tissu musculaire comprend environ 50 % de cellules musculaires ou cardiomyocytes et 50 % de cellules non musculaires : fibroblastes, cellules endothéliales et cellules musculaires lisses vasculaires. Le cardiomyocyte présente une longueur d'environ 50 à 100 μm et une largeur entre 5 et 20 μm . Le cytoplasme contient essentiellement, à l'exception de la partie centrale autour du noyau, des myofibrilles constituées d'unités répétitives ou sarcomères (limitées par les stries Z), présentant en alternance des filaments d'actine et de myosine. Le réticulum sarcoplasmique est un réseau de tubes étanches et flexueux, qui entoure les myofibrilles, responsables du stockage du calcium. Le cardiomyocyte contient de nombreuses mitochondries (20 % du volume cellulaire) qui renferment les enzymes de la chaîne respiratoire et témoignent de leur activité métabolique intense. Le dernier tissu est l'endocarde qui tapisse la face interne des quatre cavités cardiaques, c'est un endothélium qui recouvre la face interne du myocarde (13).

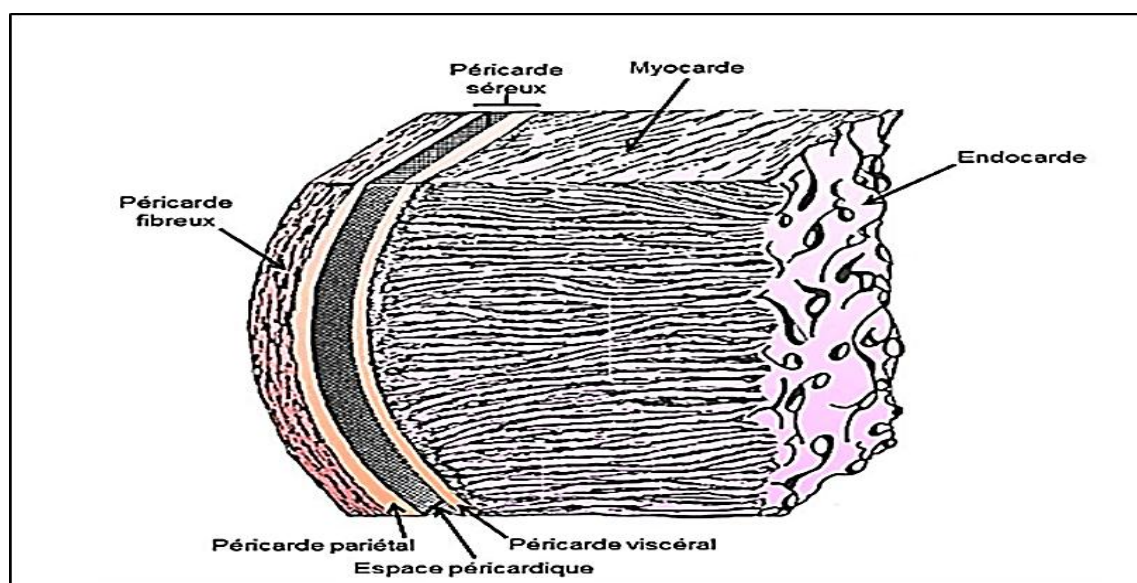


Figure 2 : Représentation schématique des tissus cardiaques (15).

1.4 Mécanismes de la contraction cardiaque

Le couplage entre l'activité électrique et l'activité mécanique est appelé couplage excitation- contraction. Ce dernier met en jeu une cascade d'évènements au cours desquels le calcium et l'ATP jouent un rôle essentiel en permettant la formation des ponts entre l'actine et la myosine, responsables de la contraction. La contraction cardiaque est activée, grâce au courant électrique naissant dans les cellules du nœud sinusal. L'onde de propagation est une onde de dépolarisation qui se transmet de cellule en cellule par les zones de jonction, suivant les zones préférentielles que sont les différents éléments du tissu conducteur. Le potentiel d'action se propage à l'intérieur des cardiomyocytes par les invaginations du sarcolemme au niveau des stries Z, appelées tubules T, eux-mêmes en contact avec les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique.

Le potentiel d'action positif engendré au niveau des cardiomyocytes active des capteurs de potentiel (voltage sensors), situés sur un des 6 domaines transmembranaires de canaux ioniques. La variation de potentiel modifie la conformation spatiale de ce capteur et permet l'ouverture du canal. Le premier des capteurs à être activé est celui du canal sodique. Le sodium plus concentré dans le milieu extracellulaire entre alors massivement au cours de la phase 0 de dépolarisation. Le potentiel positif va, à son tour, activer le capteur de potentiel qui se trouve sur un canal calcique (présent au niveau des tubules T).

L'échangeur ionique ($3\text{Na}^+ - 1\text{Ca}^{2+}$) contribue également à l'entrée de calcium dans la cellule. Des ions Ca^{2+} se fixent sur le récepteur à la ryanodine, situé sur un autre canal calcique, qui va libérer le calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique. Cette brusque augmentation du calcium intracytoplasmique va induire successivement le changement de conformation du complexe troponine-tropomyosine, l'hydrolyse de l'ATP, l'exposition de sites de liaison de l'actine pour la myosine. La libération d'une molécule d'ADP et de P_i provoque un mouvement de fléchissement de la tête de myosine liée à l'actine (figure3), qui fait glisser cette dernière vers le disque M du sarcomère (contraction). La relaxation se produira sous le double effet du départ de calcium et de l'augmentation de la concentration en ATP intracellulaire (13).

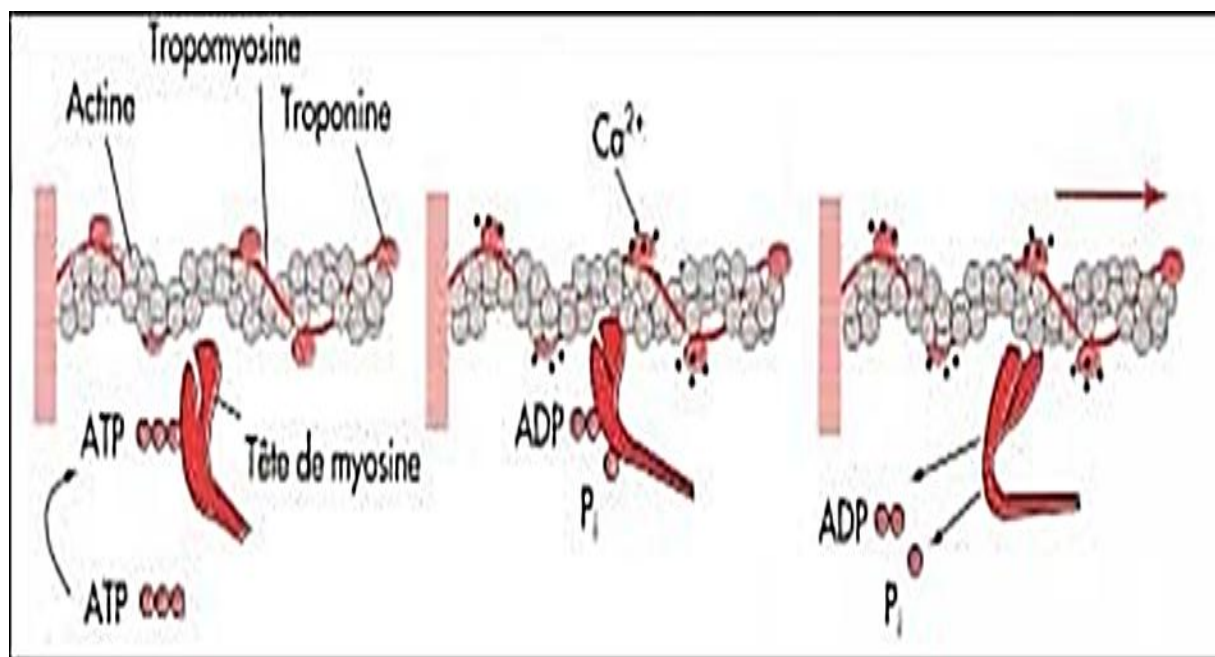


Figure 3 : Changement de conformation des éléments du sarcomère au cours de la contraction (16).

2. La pathologie : Infarctus de myocarde (IDM)

2.1 Définition

L'infarctus du myocarde se manifeste par la nécrose massive et rapide des cellules qui composent le myocarde (principalement les cardiomyocytes). Il est la conséquence d'une occlusion artérielle coronaire entraînant une ischémie : les cellules du myocarde n'étant plus suffisamment alimentées en oxygène meurent et la fonction contractile du cœur est atteinte (17).

2.2. Nomenclature de l'IDM

L'IDM est défini par la World Health Organizations (WHO) comme l'association d'au moins deux des trois critères suivants : une histoire clinique de douleur thoracique d'allure angineuse de plus de vingt minutes, des modifications sur l'électrocardiogramme (ECG) et l'élévation puis la diminution des marqueurs cardiaques (critères de WHO). Puis le concept de syndrome coronarien aigu (SCA) est apparu, plus adapté à la médecine d'urgence, avec une dichotomie entre SCA sans élévation du segment ST (SCA non ST+) et avec

élévation du segment ST (SCA ST+). Son diagnostic repose essentiellement sur l'identification de modifications de l'ECG (18).

2.3 Epidémiologie

Selon des données de l'organisation mondiale de la santé (OMS), sur 50 millions de décès annuels dans le monde, les cardiopathies ischémiques sont la première cause de décès avec 7.2 millions de décès d'origine coronaire. La pathologie coronaire constitue un problème majeur de santé publique dans le monde avec un taux alarmant de 12,8%. L'infarctus du myocarde (IDM) représente une cause majeure de mortalité cardiovasculaire. Il est en nette progression dans les pays en voie de développement en raison de la recrudescence des facteurs de risque cardiovasculaires (19).

En Algérie l'IDM est responsable de plus de 25000 morts en 2013, deux fois plus que le cancer. Les chiffres avancés par les spécialistes sont implacables : plus de 2000 morts chaque mois à cause de l'IDM seulement, dont 25% des malades meurent avant même d'arriver à l'hôpital (20).

2.4 Classification universelle de l'infarctus du myocarde

La nouvelle définition selon l'European Society of Cardiology (ESC) en 2012 a permis la classification des IDM en cinq types (21) :

Type 1 : IDM spontané

L'IDM spontané est due à une rupture, ulcération, fissuration, érosion ou dissection d'une plaque d'athérome entraînant la formation d'un thrombus intraluminal dans une ou plusieurs coronaires avec diminution du flux sanguin myocardique ou embolie plaquettaire aboutissant ainsi à une nécrose des myocytes (21).

Type 2 : IDM secondaire

Dans ce cas, la nécrose myocardique est due à un déséquilibre en oxygène entre les apports et les demandes résultant d'une condition autre qu'une maladie coronaire sous-jacente (21).

Type 3 : IDM suivi de décès lorsque les valeurs des biomarqueurs ne sont pas disponibles

Décès d'origine cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique avec modifications ischémiques à l'ECG ou nouveau bloc de branche gauche (BBG), mais décès survenant avant le prélèvement sanguin, ou avant l'augmentation des biomarqueurs dans le sang (21).

Type 4

4a : IDM associé à un geste d'angioplastie ; 4b : IDM associé à une thrombose de stent documenté par angioplastie ou à l'autopsie (21).

Type 5 : IDM associé à un pontage coronaire

L'infarctus du myocarde associé au pontage aorto-coronarien est arbitrairement défini par une élévation de la TNc (>10 fois) chez les patients présentant des valeurs initiales normales (21)

2.5 Physiopathologie de l'IDM

L'IDM est lié à l'occlusion d'un vaisseau coronaire responsable d'une ischémie myocardique sévère puis d'une nécrose. La rupture d'une plaque d'athérome suivie de la formation d'un thrombus occlusif est le principal phénomène physiopathologique conduit aux différentes manifestations cliniques des SCA (22).

2.5.1 La formation d'une plaque d'athérome

L'IDM aigu survient suite à la rupture initiale d'une plaque athéromateuse qui met en contact le sous-endothélium avec les éléments figurés du sang et les facteurs de la coagulation (13).

L'infiltration et la rétention des LDL (Low Density lipoprotein) avant leur oxydation dans l'espace sous-endothélial active les cellules endothéliales et aussi des facteurs chimiques et physiques agissent pour activer l'endothélium et initier la formation de la plaque athérome (figure 4). Une fois, Les cellules endothéliales sont activées, expriment plusieurs types de chimiokines et des molécules d'adhérence leucocytaire (P-sélectine, l'interleukine (IL8) et VCAM-1) (23) qui permettent aux cellules sanguines de rouler puis d'adhérer à la surface vasculaire. Ensuite des chimiokine protéine (MCP-1), produites par les cellules endothéliales

et les cellules musculaires, stimulent la migration des cellules inflammatoires (macrophages et monocytes) qui sont l'une des principaux composants de la plaque athérome vers le sous-endothélium. Ces cellules inflammatoires se concentrent en bordure de plaque et jouent un rôle essentiel dans leur rupture. Elles synthétisent des protéases et des métalloprotéinases qui digèrent et fragilisent le toit de la plaque (24).

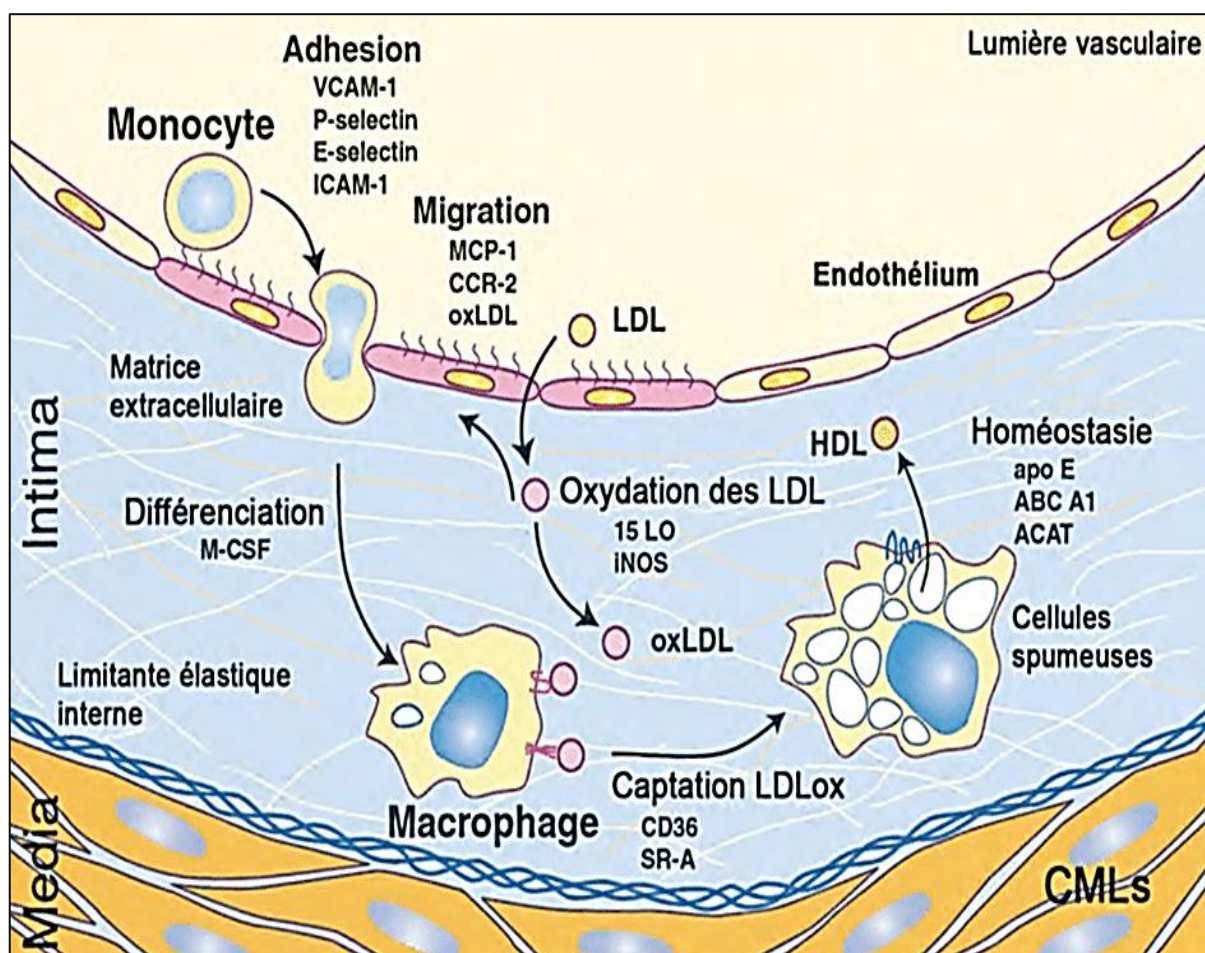


Figure 4 : Initiation de la formation des plaques d'athérome (25).

2.5.2 La constitution du thrombus

La rupture d'une plaque expose le contenu. Certains éléments comme le collagène stimulent l'activation plaquettaire et la formation de thrombus et des facteurs synthétisés par la paroi artérielle lésée activent la voie extrinsèque de la coagulation (figure 5). Le premier thrombus est appelé thrombus « blanc » à tapisser cette brèche dans la paroi du vaisseau est constitué de plaquettes. Mais, ce thrombus « blanc » peut se compléter d'un thrombus « rouge », formé de globules rouges enchâssés dans un réseau de fibrine et favorisé par la stase en

amont de l'occlusion. Ce thrombus rouge aboutit souvent à l'obstruction complète de l'artère coronaire (13).

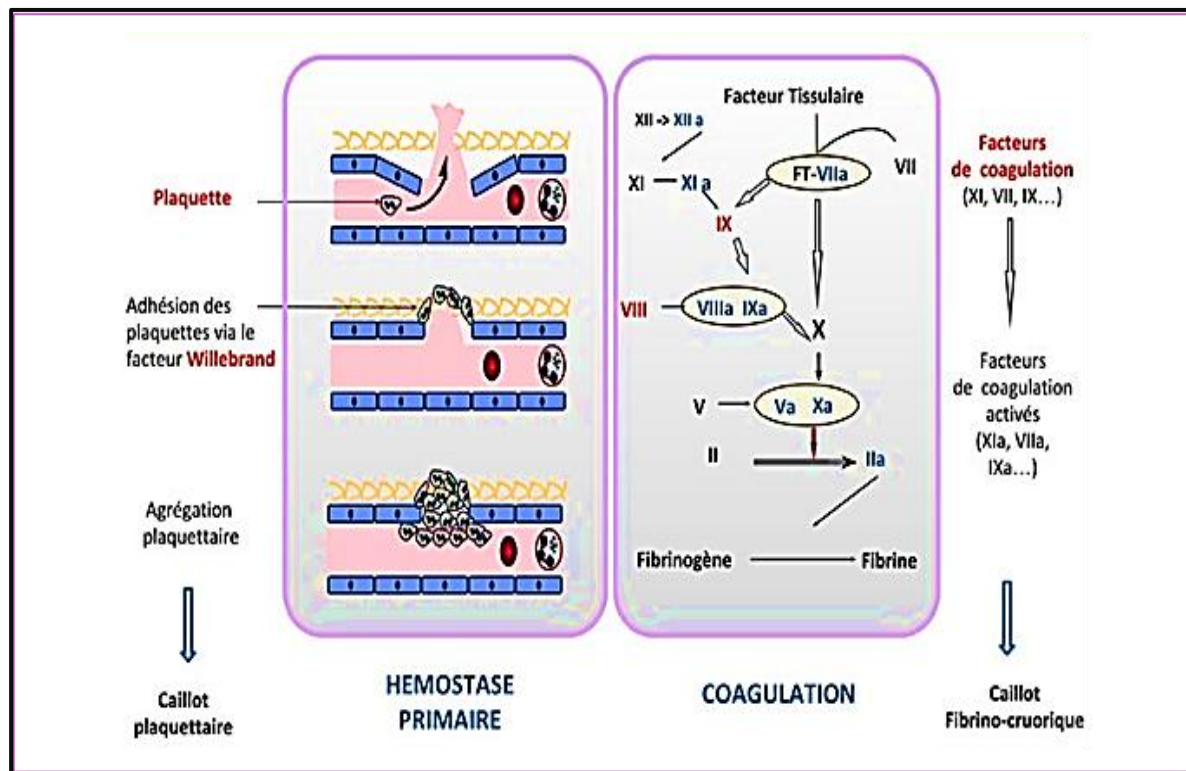


Figure 5 : schéma simplifié l'adhésion et l'agrégation plaquettaire qui permettent la formation du premier caillot (thrombus blanc) qui sera consolidé par l'activation de la coagulation (caillot fibrino-cruorique) (26).

2.5.3 La constitution d'un infarctus

Le thrombus peut donc être complètement ou partiellement obstructif. Lorsqu'il obstrue complètement l'artère et que cette occlusion persiste plus d'une quinzaine de minutes, elle entraîne des lésions histologiques irréversibles et donc la constitution d'un infarctus du myocarde. Dans ce cas, l'infarctus progresse en un front d'ondes du sous-endocarde vers le sous-épicaire. La taille de l'infarctus dépend de la localisation de l'occlusion, de l'étendue du territoire d'aval, de la collatéralité et de la durée de l'occlusion (13).

2.6 Les facteurs de risques de l'IDM

Un facteur de risque est défini par l'existence d'une relation proportionnelle entre le niveau du facteur et la fréquence de la maladie (27).

2.6.1 Les facteurs modifiables

A. Le tabagisme

Il a un effet vaso-spastique, athérogène et thrombogène. Il diminue le taux des lipoprotéines de haute densité (HDL) dans l'organisme, augmente l'adhésivité plaquettaire, augmente le taux de carboxyhémoglobine (27).

B. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire, qui provoque la création des lésions sur la paroi des artères en accélérant le travail du cœur et en participant ou en augmentant la formation d'athérome obstruant plus ou moins progressivement les artères. 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 (28).

C. Le Diabète sucré

La fréquence des maladies cardio-vasculaires est plus élevée chez le sujet diabétique que chez le non diabétique. Le risque de cardiopathie ischémique est multiplié par 2,8 s'il existe un diabète connu. Il s'agit avant tout du diabète non insulino-dépendant (DNID) surtout quand il est associé à un surpoids. L'ischémie myocardique au cours du diabète est souvent silencieuse et la mortalité au cours de l'IDM est le double par rapport aux non diabétiques (28).

D. L'obésité

La surcharge pondérale n'est pas un facteur de risque indépendant (risque médié par l'HTA et l'hypercholestérolémie). Le risque de cardiopathie ischémique est multiplié par 2 si le poids du sujet est supérieur (120 % du poids idéal). L'amaigrissement permet une réduction du risque de 35 à 55 % (29).

E. Les dyslipoprotéïnémies

Le taux de cholestérol total (CT) souhaité est de moins de 2 g/l ; le risque cardiovasculaire double lorsque ce taux passe de 2 à 2,5 et quadruple lorsqu'il passe de 2,5 à 3 g/l. L'hypertriglycéridémie ne constitue pas un facteur de risque en elle-même car elle ne participe pas à la formation des lésions athéromateuses (30).

2.6.2 Les facteurs de risque non modifiables

A. L'âge

Le risque cardiovasculaire augmente avec l'âge. La Haute Autorité de Santé (HAS) propose de considérer l'âge comme facteur de risque à partir de 50 ans pour les hommes et 60 ans pour les femmes (31).

B. Le sexe

L'homme est plus exposé au risque cardiovasculaire que la femme en période d'activité hormonale (oestro-progestative). En effet, les œstrogènes sécrétés chez les femmes ont un rôle Cardioprotecteur notamment en diminuant de façon passive le taux de LDL-cholestérol (32).

II. La salive

II.1 Définition

La salive est un liquide incolore, insipide et légèrement alcalin, qui est continuellement sécrétée, (0,7 à 1 L par jour) (38). Cette sécrétion salivaire est régulée par l'activité des nerfs sympathiques et parasympathiques (33).

La salive a pour fonction d'humecter les muqueuses buccales (langue, joues et pharynx) et joue un rôle mécanique en humectant les aliments, facilitant la mastication et la déglutition du bol alimentaire, ainsi que la phonation (34).

II.2 Les différentes salives

La salive est produite à 90% par les trois glandes salivaires principales (parotides, sous-maxillaires et sublinguales), tandis que les glandes accessoires (du fluide gingival, du transsudat des muqueuses buccales, des bactéries sessiles non adhérentes, du mucus provenant des fosses nasales et du pharynx, des restes alimentaires, des cellules épithéliales desquamées) contribuent à hauteur de 10% de cette sécrétion salivaire. En se déversant directement dans la bouche (35).

- La salive pure ou glandulaire ou partielle correspond à la salive produite par une glande salivaire ou un groupe de glandes salivaires (36).

- La salive mixte correspond à l'ensemble des sécrétions des différentes glandes salivaires. Elle peut être obtenue après centrifugation de la salive totale et élimination de ses composants cellulaires (37).

- La salive totale ou fluide oral est l'addition de tous les fluides sécrétés par les glandes salivaires principales et mineures, du fluide gingival crévulaire, des bactéries et autres micro-organismes non-adhérents, des restes alimentaires, des cellules épithéliales desquamées, du mucus provenant des fosses nasales et du pharynx, de cellules sanguines, de nombreux électrolytes d'origine plasmatiques ainsi que de traces de divers médicaments et produits chimiques (35).

- La salive au repos ; dite non stimulée ; est sécrétée à l'état basal donc en dehors de toutes stimulations (35).

- La salive stimulée est sécrétée à la suite d'un ou plusieurs stimuli souvent en lien avec l'alimentation (35).

II.3 La composition de la salive

La salive constitue un milieu extrêmement complexe qui joue un rôle capital en physiopathologie buccale. Un grand nombre de molécules biologiques existe dans la salive. Schématiquement, on peut définir dans la sécrétion salivaire (38) :

II.3.1 Les constituants inorganiques

A. Les phases

La salive est constituée d'une phase aqueuse, d'une phase gazeuse et d'une phase de gel. L'eau (H₂O) représente 95 à 99,4% du volume total (39), (40). Le compartiment gazeux est constitué d'oxygène O₂ (0,2%), d'azote N₂ (0,9%) et de dioxyde de carbone CO₂. Ce dernier représente 20 à 30% du volume basal et peut augmenter jusqu'à 40% lors de la stimulation salivaire. Une partie du CO₂ est liée aux protéines et une partie est libre, en équilibre constant avec le carbonate et l'acide carbonique. Cet équilibre influence le pH salivaire via le pouvoir tampon (41).

B. Les électrolytes

Il existe de nombreux électrolytes présents dans la salive (tableau 1). Contrairement au potassium, et aux phosphates inorganiques dont la concentration salivaire est supérieure à la concentration plasmatique, le sodium, le chlore et les bicarbonates ont une concentration salivaire inférieure à celle rencontrée dans le plasma (36), (37).

Tableau 1 : concentration en électrolytes (en mmol/L) au niveau du plasma et la salive mixtes stimulée et non stimulée (42).

Ions	Salive mixte (Non stimulée)	Salive mixte (Stimulée)	Plasma
Na ⁺	1,5	20 – 80	143,3
K ⁺	24	20	4,1
Cl ⁻	22	30 - 100	100,9
HCO ₃ ⁻	1	15 – 80	27,5
Phosphates inorganiques PO ₄ ³⁻	6	4	1,2

Na⁺ : ion sodium ; K⁺ : ion potassium ; Cl⁻ : chlorure ; HCO₃⁻ : Bicarbonate ; PO₄³⁻ : Phosphate inorganique.

II.3.2 Les constituants organiques

Les analyses des composés organiques de la salive (43) révèlent la présence :

- De composé azoté (l'urée) à environ 2mM, et des glucides libres qui sont présentés sous forme de traces.
- De très faibles concentrations d'acide urique, d'acide citrique, d'acides aminés, de Créatinine, de cholestérol et de phospholipides, plus de molécules d'ARN et d'ADN. Ainsi que les protéines, qui représentent les principaux composants organiques de la salive (1 à 3 g.l). On distingue deux types de protéines, celles issues du sérum dites extrinsèques et les protéines synthétisées par les glandes salivaires, dites intrinsèques (44).
- Des protéines extrinsèques

Les protéines extrinsèques comprennent les albumines sériques (5 à 10 % des protéines totales), les immunoglobulines (Ig) de type Ig A, Ig G, Ig M et les α- et bêta-globulines, les calprotectines et d'autres protéines du système immunitaire. Elles représentent environ 20% des protéines totales et leur concentration diminue lorsque le débit salivaire augmente. Elles assurent un rôle de défense immunitaire via leur inhibition de l'adhésion des micro-organismes bactériens et leur métabolisme, l'activation du complément et l'opsonisation. Il existe aussi des protéines extrinsèques externes : protéines alimentaires et enzymes bactériennes (44).

- Des protéines intrinsèques

La salive est riche par plusieurs protéines intrinsèques parmi lesquelles on cite (45) :

- Les enzymes salivaires, principalement : L' α -amylase (ou ptyaline) qui initie le processus de digestion en catalysant la dégradation des glucides par hydrolyse des liaisons glucidiques (α 1-4) des amidons pour donner glucose, maltose et autre. Son action est limitée dans le temps puisqu'après la déglutition, le pH acide de l'estomac va inhiber son activité. Cette protéine représente 30% des protéines salivaires totales et est sécrétée essentiellement par les glandes parotides et les glandes submandibulaires. La lipase salivaire, produite principalement par les glandes linguales et sublinguales, permet l'hydrolyse des triglycérides, des phospholipides, les esters de cholestérol et autres esters. Cette enzyme reste active dans l'estomac car n'est pas dégradée par son acidité. Et autres enzymes : Collagénases, gélatinases, élastases, protéases, cholinestérases, ribonucléases...

- Les mucines ou glycoprotéines muqueuses sont sécrétées par les glandes submandibulaires, sublinguales et accessoires essentiellement et constituent le composant majoritaire de ces sécrétions (16% des protéines salivaires totales). Elles sont ramifiées et composées d'une fraction protéique et d'hydrates de carbone (mannose, galactose, glucose, fructose). Elles permettent la formation de mucus car polymérisent en milieu aqueux et retiennent une grande quantité d'eau, qui va conférer à la salive sa viscosité et tapisser l'ensemble des tissus de la cavité buccale. Elles participent également à la formation de la pellicule exogène acquise (PEA) et jouent également un rôle de matrice permettant une liaison avec le lysozyme, les immunoglobulines A et la lactoferrine. On distingue deux grandes familles MG1 (molécules à poids moléculaire élevé, supérieur à 1 MDa, et fortement glycosylées) et MG2 (molécules à bas poids moléculaire, compris entre 200 et 250 KDa), dont la proportion fait varier les caractéristiques de viscoélasticité.

- La lactoferrine, issue de la famille des transferrines (protéines fixant et transportant le fer), est synthétisée par les cellules exocrines glandulaires et les leucocytes. Elle est considérée comme une des premières lignes de défenses de l'organisme de par ses fonctions antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antioxydantes et immunomodulatrices.

II.4 Principales caractéristiques physico-chimiques de la salive

A. Densité et pression osmotique

La densité est rapportée à la masse volumique de l'eau. La salive a une densité qui varie entre 1,004 et 1,012. La concentration salivaire en solutés (60 à 120 mOsm/kg) est inférieure à celle de l'organisme (plasma : 290 mOsm/kg). La salive est donc hypotonique (46).

B. Viscosité

La viscosité de la salive résulte de la proportion de mucines produites par les cellules acineuses muqueuses par rapport aux cellules séreuses. Logiquement on obtient une viscosité de la salive différente suivant la glande dont elle est originaire (tableau 2) (47).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif de la viscosité salivaire (47).

Glande salivaire	La parotide	La submandibulaire	La sublinguale
Viscosité (Centipoise)	1,5	3,4	13,4
Salive (consistance)	Aqueuse	Filante	Très visqueuse

C. Le potentiel hydrogène (pH)

Le pH global de la salive est compris entre 6,2 et 7,6. Avec une valeur moyenne de 6,7 au repos (neutre). Le maintien de cette neutralité repose sur deux mécanismes principaux (48) :

- Le premier consiste à éliminer les glucides fermentescibles qui pourraient servir de substrat aux bactéries ainsi que les acides qu'elles produisent.
- Le second, consiste à la capacité de tamponner et de neutraliser les acides ingérés.

D. Potentiel d'oxydoréduction

Le potentiel d'oxydoréduction de la salive est intimement lié au pH et il est inversement proportionnel au pH. Lorsque le pouvoir oxydatif est élevé, le développement de germes aérobies est favorisé. A l'inverse, lorsque l'environnement buccal contient un grand nombre de germes anaérobies, le pouvoir oxydatif est diminué (49).

E. Le débit salivaire

Il reflète la production quantitative de la salive, Il est sous l'influence de multiples facteurs tels que le degré d'hydratation, la position du corps, l'exposition à la lumière et les médicaments ou drogues. Le volume salivaire excrété quotidiennement est estimé à 750ml. (50).

4. Biomarqueurs

III.1 Définition

Selon le National Institute of Health, la définition générale d'un biomarqueur qui est actuellement répandue dans la communauté scientifique, est « une caractéristique biologique mesurée de façon objective et évaluée comme un indicateur soit de processus biologiques normaux ou pathologiques, soit de réponses pharmacologiques résultant d'une intervention thérapeutique » (51).

Un biomarqueur cardiaque peut être une molécule (enzyme, protéines, peptide ...), dont la présence ou la concentration anormale dans le sang sera signalée dans la salive par un événement ou un statut physiologique particulier (52).

III.2 Historique

L'histoire des biomarqueurs cardiaques a commencé avec des tests insensibles et non spécifiques dans les années 1950 et 1960 sur l'aspartate aminotransférase (AST), Ce marqueur a ensuite été remplacé par la créatine kinase (CK), décrite en 1965. Avec le b des méthodes électrophorétique, les isoenzymes de la CK et du lactate déshydrogénase (LDH) ont été reconnues comme des marqueurs de plus haute spécificité en 1972. Les améliorations progressives de la découverte et de la commercialisation des essais ont historiquement conduit à la mise au point des tests de troponine I et T cardio-spécifiques à haute sensibilité (53).

III.3 Caractéristiques d'un biomarqueur cardiaque

Un marqueur cardiaque doit avoir idéalement les caractéristiques (54) :

- Être cardiospécifique et sensible ; il ne doit être synthétisé et libéré que par le cœur et absent (ou en faible concentration) dans le sang des sujets sains.

- Apparaître très tôt dans la circulation, permettant ainsi la reconnaissance précoce des infarctus ou des patients à risque de développer un infarctus.
- Avoir une demi-vie suffisamment longue pour permettre les diagnostics tardifs.
- Présenter des augmentations corrélées au pronostic.
- Pouvoir être dosé à l'aide d'une méthode adaptée à l'urgence, rapide, facilement praticable et standardisable, et possédant une bonne sensibilité et précision analytique.

III.4. Les types des biomarqueurs cardiaques

Les marqueurs biologiques sériques utilisés dans le diagnostic, le pronostic et même le suivi des maladies cardiovasculaires sont résumés dans le tableau suivant (55).

Tableau 3 : Biomarqueurs des maladies cardiovasculaires (55).

	Biomarqueurs	Les caractéristiques			
		P.M (KDa)	Détection (h)	Pic (h)	Le seuil en (µg/l)
Les biomarqueurs enzymatiques non spécifiques.	ASAT	110	8 – 10	36 – 48	0 – 0,6
	CK totale	87	6 – 8	20– 24	0–2,2
	CK-MB	87	3 – 6	12 – 20	0,3– 6
	LDH	134	12 – 24	72– 120	3,1–6,1
Les biomarqueurs non enzymatiques.	Myoglobine	17,8	2 – 4	8– 12	0 – 90
	Troponine T	37	3 – 12	12– 24	0–0,10
	Troponine I	22	3-6	12-24	0,1 – 1,5
	Troponine C	18	3	12 – 48	-

III.5 Développements et validation des biomarqueurs cardiaques

III.5.1 Développements

La stratégie de développement des biomarqueurs est discutée par plusieurs auteurs, pour une détection plus précoce et de grande fiabilité, dans le but d'accélérer le triage des

malades, le diagnostic rapide et les stratégies thérapeutiques. Cela par l'utilisation des technologies nouvelles et plus développée. Actuellement, des techniques telles que la protéomique offre d'intéressante perspective. La découverte de nouveaux biomarqueurs est souvent liée au développement d'une nouvelle technologie. Le Early Detection Research Network (EDRN, National Cancer Institute, États-Unis) recommande un processus en cinq étapes pour développer un biomarqueur (56) :

- une phase exploratoire préclinique de recherche de candidats biomarqueurs par comparaison d'un groupe malade et d'un groupe témoin.
- le développement d'un test clinique reproductible sur un échantillon représentatif de la population-cible.
- une étude clinique rétrospective de validation sur une population malade.
- une étude clinique prospective sur la population-cible pour déterminer l'utilité du biomarqueur.
- étude prospective d'impact pour valider l'intérêt clinique du biomarqueur.

III.5.2 Validation

Valider un biomarqueur est, par conséquent, un processus long et complexe. Pour faciliter l'utilisation des biomarqueurs en cours de développement dans des études cliniques, le centre d'Oxford a décrit une classification des biomarqueurs en fonction du niveau de preuve scientifique qui était leur utilité pratique (56).

- Biomarqueur validé par une étude clinique prospective randomisée sur la population.
- Biomarqueur validé par une étude prospective sur un échantillon de la population.
- Biomarqueur validé par une étude rétrospective sur un échantillon représentatif de la population.
- Biomarqueur validé par une étude rétrospective sur un échantillon non représentatif de la population.
- Biomarqueur validé en laboratoire uniquement.

En réalité, la validation doit reposer sur la capacité du biomarqueur à améliorer la prise en charge standard selon les bonnes pratiques, soit par une utilisation isolée, soit le plus fréquemment, dans une stratégie par laquelle le biomarqueur va rationaliser le risque, qui correspond à la probabilité de survenue d'un évènement.

III.6 Les biomarqueurs salivaires de l'infarctus de myocarde

L'ischémie myocardique sévère et/ou prolongée provoque une atteinte de la membrane cellulaire externe qui laisse passer des éléments du contenu cytosolique (enzymatiques ou non) dans la circulation sanguine et salivaire, cela permet la détection d'une atteinte myocardique grâce au dosage salivaire d'un biomarqueur cardiaque comme la myoglobine, la créatine kinase (fraction MB), et plus récemment, les troponines (Tn) (57).

III.6.1 Structure et fonction des troponines

Les troponines cardiaques représentent un ensemble de protéines contractiles, qui appartiennent au complexe troponine-tropomyosine (figure 6). Ce complexe qui régule la contraction musculaire est commun à tous les muscles striés et absent des muscles lisses. Il est localisé au niveau du sarcoplasme du myocyte. Les troponines comprennent trois protéines non enzymatiques : la troponine C (TnC), la troponine I (TnI) et la troponine T (TnT) (tableau 4). L'ensemble du complexe ressemble à un têtard, avec la tête en forme de cloche composée de la TnC et de la partie globulaire de la TnI et la queue formée de la région N terminale de TnT (figure 6.A) (13).

Les troponines T et I sont présentes dans les muscles cardiaques et squelettiques, mais sont codées par des gènes différents dans les deux types de muscles, produisant des protéines qui sont immunologiquement distinctes. C'est cette différence qui a permis le développement d'essais quantitatifs rapides afin de détecter les élévations de troponines cardiaques dans le sang. En raison d'une séquence d'acides aminés identique entre les troponines C cardiaque et squelettique, aucun test n'a été mis au point pour les détecter (13).

Tableau 4 : Les principales caractéristiques des troponines (13).

	MM (KDa)	pHi	Gènes	Fonction	Interaction
Troponine I	22	9,87	3	Inhibitrice	Actine tropomyosine TnT, TnC

Troponine T	37	5,1	3	Structural	TnI
Troponine C	18	4,1	1	liaison Ca^{2+}	TnT

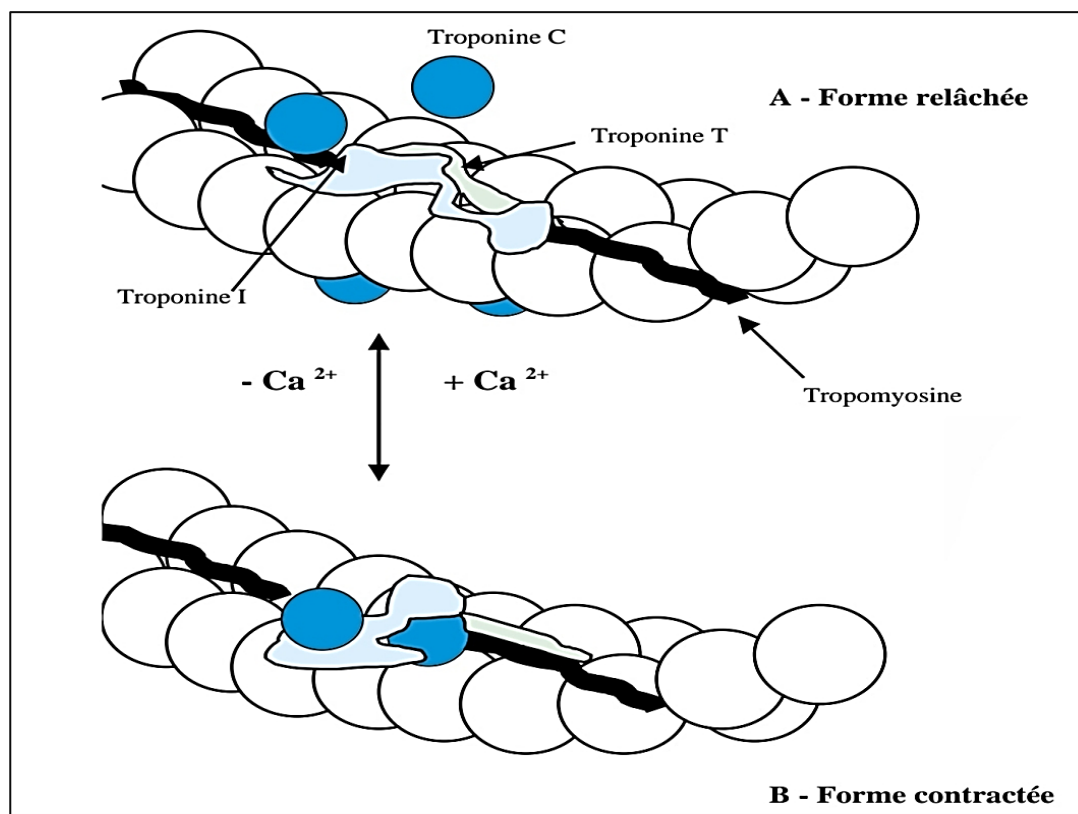


Figure 6 : Structure du complexe troponine-tropomyosine (13).

III.6.2 Formes circulantes de la troponine et métabolisme

La libération des troponines résulte pour une large part de la protéolyse puis du passage transmembranaire, plusieurs formes circulantes de la TnT sont retrouvées après nécrose : TnT libre et complexée (complexe ternaire T-I-C) et fragments protéolysés de TnT. Immédiatement après nécrose, la forme prédominante de la TnT est la forme libre puis les formes complexées apparaissent. La forme majoritaire circulante de la TnI est le complexe binaire (IC). Immédiatement après nécrose, la forme libre de la TnI est prédominante avec un rapport TnI libre/TnI complexée voisin de 12, puis les formes complexées apparaissent (figure 7 et 8). Les formes complexées (IC) et (TIC) sont alors majoritaires. La plus grande partie de la TnI complexée circulante serait sous forme du complexe IC, le complexe TIC se dégradant en TnT libre et IC (58).

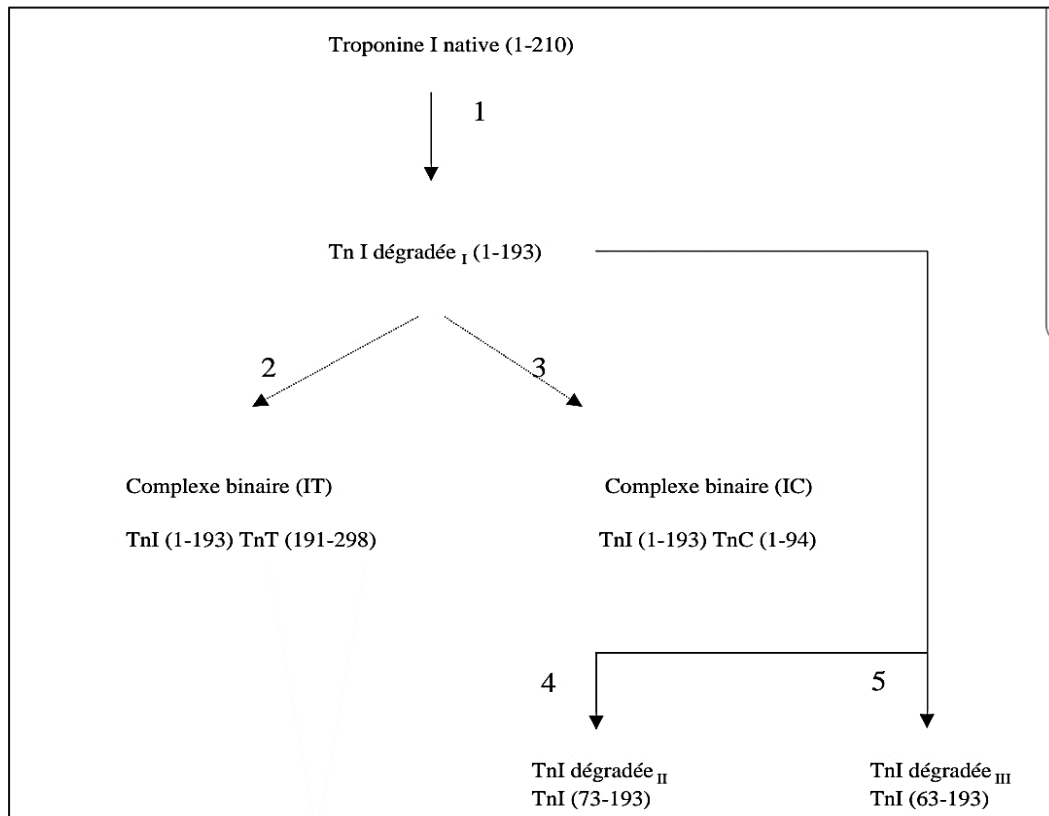


Figure 7 : Dégradation intra cardiaque de la troponine I (58).

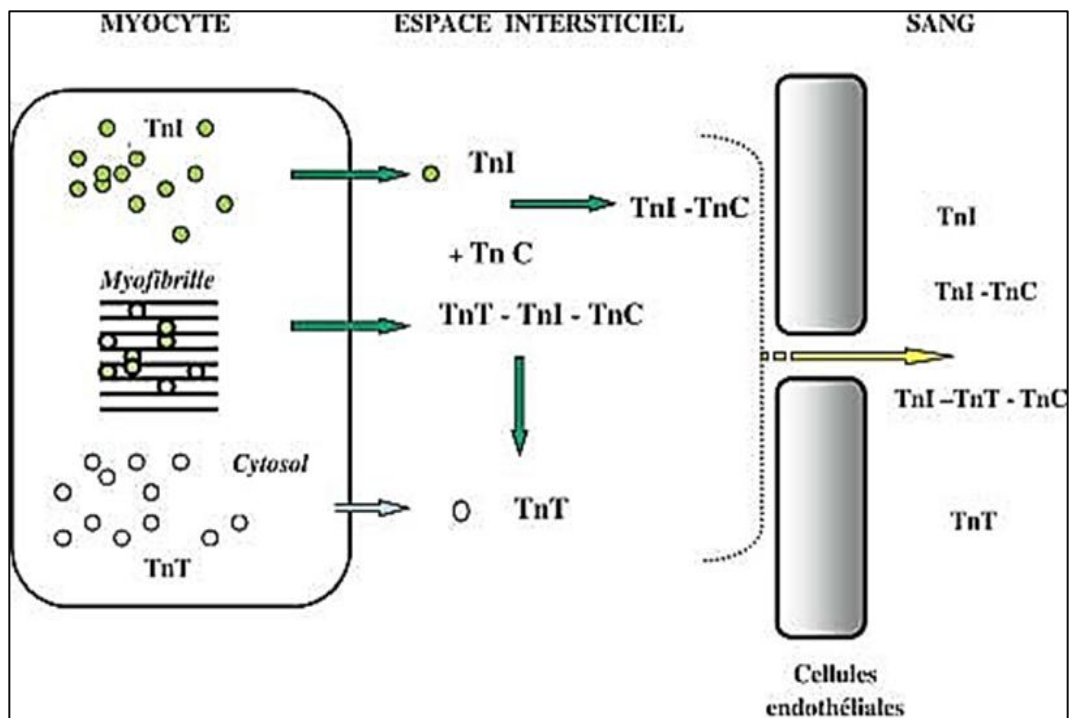


Figure 8 : Passages transcellulaires et formes circulantes de la troponine (58).

L'élimination et le métabolisme des troponines sont mal connus. Des travaux récents suggèrent que le rein ne jouerait pas de rôle dans l'élimination des troponines circulantes. La demi-vie de la TnT est de 120 minutes et le maintien de concentration sanguine importante peut être attribué à la dégradation cellulaire continue (58).

III.6.3 Cinétique des troponines

Le fait que les troponines I et T soient associées à des protéines de structure (l'actine) explique que ces marqueurs soient libérés pendant un temps plus long que la CK-MB après un épisode de nécrose, la cinétique de la TnT est biphasique avec un premier maximum environ 12 h après le début de la nécrose, et un deuxième pic environ quatre jours mais celui-ci est moins élevé et plus durable que le premier. La durée de l'élévation est proportionnelle à la taille de l'infarctus. Et celle de la troponine I est plus brève, monophasique dans deux tiers des cas (59).

Les études comparatives des différents dosages de la troponine ont montré une grande hétérogénéité des résultats des dosages, surtout en ce qui concerne la troponine I car les épitopes sélectionnés pour son immunodosage sont très variables d'un fournisseur à l'autre. Certains épitopes peuvent être sujets à la protéolyse, ce qui contribue à diminuer la concentration apparente retrouvée en TnI. Ces sites sont situés dans les parties N et C terminales, ce qui rend la région centrale de la TnI (30-110) la plus stable. Cependant, cette région peut être masquée par la liaison de la TnC. Malgré ça l'existence d'une seule TnI cardiaque fait de ce marqueur le plus cardiospécifique (13).

IV. Relation biomarqueurs - salive – IDM

Le protéome salivaire a une relation avec l'IDM, la perspective d'utiliser des échantillons de salive dans le diagnostic de l'IDM est intéressante pour un grand nombre de scientifiques en raison de sa nature non invasive et économique.

Des recherches approfondies sur les biomarqueurs des maladies cardiovasculaires ont permis d'élucider diverses protéines associées à cette maladie. Comme environ 27% des protéines salivaires entières ressemblent à celles trouvées dans le plasma, des protéines similaires présentes dans la salive et le plasma seront très utiles pour faciliter la surveillance de la progression de la maladie et des traitements thérapeutiques chez ses patients (figure 9).

En association avec l'IDM, certaines études sur les protéines plasmatiques ont révélé la présence de biomarqueurs de lésion myocardique, stress myocardique, inflammation, activation neuroendocrinienne, processus athérosclérotique, activation plaquettaire, instabilité de la plaque, dysfonction endothéliale, et étirement myocardique. Parmi toutes ces protéines : les peptides natriurétiques, la protéine C-réactive (CRP), la créatine kinase (CK) et la troponine cardiaque ont été inclus comme biomarqueurs cardiaques couramment utilisés dans les soins cardiaques aigus (60).

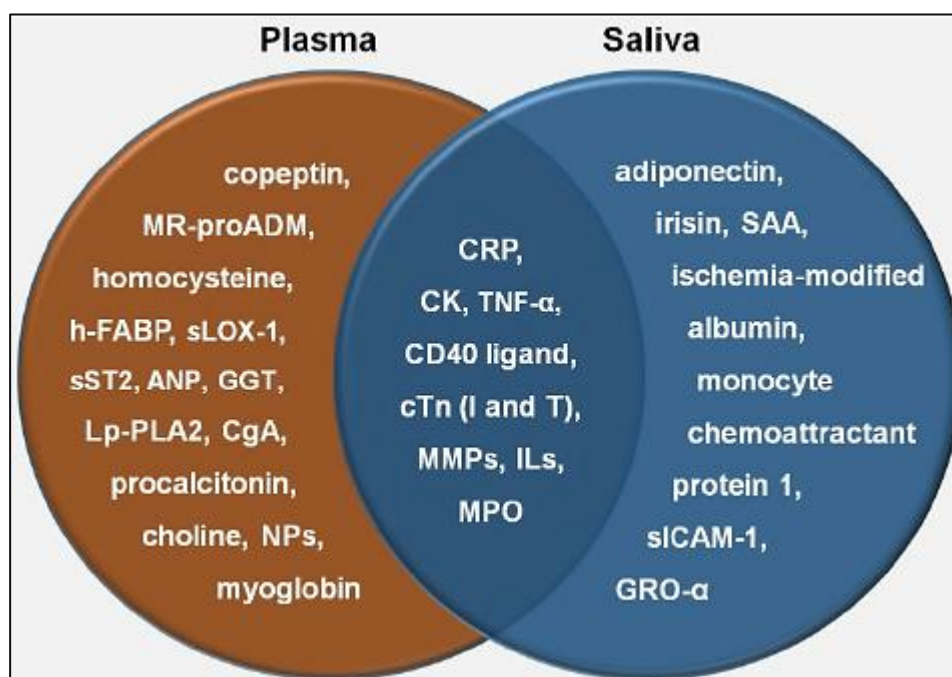


Figure 9 : Comparaison des biomarqueurs plasmatiques et salivaires en relation avec l'IDM (60).

NP: peptide natriurétique; h-FABP: protéine de liaison aux acides gras de type cœur; MR-proADM: proadrénomédulline mi-régionale; CgA: chromogranine A; sLOX-1: récepteur-1 de lipoprotéine de basse densité oxydé de type lectine soluble; Lp-PLA2: phospholipase A2 associée à une lipoprotéine; GGT: gamma-glutamyl transférase; ANP: peptide natriurétique auriculaire; TNF- α : facteur de nécrose tumorale-alpha; cTn: troponine cardiaque; MMP: métalloprotéinase matricielle; MPO: myéloperoxydase; SAA: alpha-amylase salivaire; GRO- α : oncogène-alpha lié à la croissance; sICAM-1: molécule d'adhésion intercellulaire soluble-1.



CHAPITRE 2 :
ETUDE D'ARTICLE

[Indian J Med Res](#). 2013 Dec; 138(6): 861–865.

PMCID: PMC3978973

PMID: [24521627](#)

Salivary troponin I as an indicator of myocardial infarction

[Iraj Mirzaii-Dizgah](#) and [Esmail Riahi](#)*

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

Department of Physiology, School of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Reprint requests: Dr Iraj Mirzaii-Dizgah, Department of Physiology, School of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran e-mail: emirzaii@razi.tums.ac.ir

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

Abstract

Go to:

Background & objectives:

Accurate and rapid diagnosis of acute myocardial infarction (MI) is of major clinical significance. The troponin is the biomarker of choice for detection of cardiac injury. The objective of this study was to identify salivary levels of cardiac troponin I (cTnI) in patients with acute MI.

Methods:

Thirty patients with acute MI and 28 normal healthy individuals were included in the study. cTnI levels were assayed in serum and saliva 12 and 24 h of acute MI by ELISA method.

Results:

In patients with acute MI, the serum and resting (unstimulated) saliva concentrations of cTnI, but not stimulated saliva cTnI, at both 12 and 24 h of onset of MI, were significantly higher than in controls. Resting saliva cTnI concentrations correlated significantly with serum cTnI levels (spearman rho = 0.34 and 0.45 in the total individuals and in the MI patients respectively).

Interpretation & conclusions:

The present results suggest that saliva can be an analytical matrix for measurement of cTnI in patients with acute MI. Further studies may reveal capability of salivary cTnI for being used for developing point-of-care testing for early detection of MI in pre-clinical settings.

Keywords: Acute myocardial infarction, cardiac troponin I, saliva

1.Préambule

L'infarctus du myocarde occupe, au sein des maladies cardiovasculaires, une place particulière du fait de sa grande fréquence et de sa mortalité élevée. La prise de conscience de l'accroissement, parallèle au niveau de vie, a motivé la mise en œuvre d'études d'utilisation des biomarqueurs qui ont considérablement modifié la réflexion dans le diagnostic des pathologies cardiovasculaires. Aussi, le manque de performance des signes cliniques et électrocardiographiques rend leur utilisation isolée peu opérationnelle, la conséquence de ce manque de sensibilité est la place prépondérante laissée au dosage des biomarqueurs salivaires cardiaques, tels que les isoformes cardiaques de la troponine, qui sont considérés comme le gold standard pour la détection de l'infarctus du myocarde (61). Les troponines sont plus spécifiques que les autres biomarqueurs dans la détection des lésions myocardiques et ont une sensibilité plus élevée, permettant la détection de petites quantités de nécrose myocardique qui n'auraient pas été détectées par la créatine kinase et sa fraction MB (ancien test de référence) (62).

La troponine est une protéine de régulation de la contraction des fibres musculaires striées squelettiques en fonction du taux de calcium intracellulaire. Dans la cellule musculaire, 80% de la troponine est libre et 20% est liée au complexe contractile (actine myosine-troponine). La troponine régule donc la contraction musculaire par l'interaction de l'actine et de la myosine dans le muscle strié squelettique et cardiaque. Ces troponines existent aussi dans la cellule musculaire cardiaque. En cas de souffrance de la cellule myocardique, la troponine libre est d'abord libérée. Ensuite le système contractile se dissout et la troponine liée se retrouve elle aussi libérée dans la circulation sanguine (63).

La troponine est un complexe de 3 sous unités :

- La troponine C (TnC) est responsable de la liaison avec le calcium qui empêche la liaison myosine-actine. La forme cardiaque de la Troponine C est identique à la forme squelettique, d'où son intérêt limité en pathologie.
- La Troponine I (TnI) a une fonction inhibitrice de la contraction musculaire par sa liaison avec l'actine. Elle comprend 3 isoformes, dont l'une est spécifique du muscle cardiaque : la cTnI. Les deux autres sont spécifiques du muscle squelettique. Leur sensibilité et spécificité de tissu est un excellent marqueur de nécrose et leur dosage est actuellement considéré comme la pierre angulaire du diagnostic d'infarctus du myocarde.

- La Troponine T (TnT) se lie avec la tropomyosine et participe à la régulation de l'interaction myosine-actine. Elle présente de nombreuses isoformes dont certaines sont cardio-spécifiques (cTnT). Le seuil utilisé pour la détection de la troponine est le 99ème percentile, c'est-à-dire la valeur pour laquelle 99% d'une population de référence est négative. Une valeur de troponine supérieure au 99ème percentile témoigne d'une atteinte myocardique. L'imprécision doit être de 10% (coefficient de variation) (63).

Les dosages de troponines ont un intérêt en pratique clinique pour le diagnostic d'infarctus du myocarde (IDM). Après un infarctus du myocarde les taux de troponine T et I s'élèvent après 2 à 4h avec un pic plasmatique aux alentours de 15h, mais restent élevés pendant plusieurs jours ce qui permet de faire le diagnostic de nécrose chez un patient vu tardivement. Au niveau de service d'urgence les patients qui possèdent un syndrome coronarien aigu (SCA), doivent être évalués rapidement en effectuant des analyses des biomarqueurs biochimiques qui devraient être accomplies dans 30 min pour que le traitement puisse être initié dans les 60-90 min avant qu'ils dépassent 2h pour assurer l'efficacité du traitement (64).

La diminution de délai d'exécution est très importante pour le diagnostic d'un IAM, qui prend environ 20 min en utilisant des biomarqueurs sériques : troponine, Ck-MB myoglobine. Ce temps d'exécution plus ou moins long a motivé le développement d'autres méthodes plus faciles et avec une grande performance utilisant la salive telle que la nouvelle nanopuce conçue à base de 21 biomarqueurs. De telles méthodes permettent l'amélioration du diagnostic précoce des infarctus du myocarde ouvrant ainsi des horizons pour la réalisation des tests analysant la salive.

Dans cette étude, nous allons vérifier si la CTnI est décelable dans la salive des patients atteint d'IAM ou non ?

2. Matériel et méthodes

2.1 Matériel biologique

L'étude a porté sur un échantillon de quarante (40) patients, ces derniers ont été pris parmi les hospitalisés du service d'urgence au niveau de l'Hôpital HOSSEIN DE SHAHID BEHESHTI MIDICAL (Téhéran, Iran). Ces patients recrutés avec l'angine de poitrine ont été diagnostiqués par une électrocardiographie à douze dérivations et ils ont subi des tests au laboratoire d'université, Téhéran, Iran sur les biomarqueurs sériques du cœur y-compris la créatine phosphokinase (CPK), l'isoenzyme (CK-MB) et la troponine cardiaque.

10 patients ont été diagnostiqués avoir une angine instable et ont été exclus de l'étude. Les 30 autres restants ont été diagnostiqués comme des patients atteints de l'infarctus de myocarde aigu avec augmentation du segment ST. Ces malades ont été comparés à 28 sujets sains appariés selon l'âge et le sexe. Cette étude est effectuée dans la période allant de mai à octobre 2011. Toutes les caractéristiques cliniques des patients interrogés sur leurs état de santé, situation sociale et antécédents médicaux ont été enregistrées. Certains facteurs sont considérés comme des facteurs de confusion qui peuvent affecter les niveaux de cTn tels que certaines pathologies aiguës ou chroniques qui provoquent une augmentation du taux de troponine par des mécanismes de types inflammatoires : traumatisme toxique ischémique et hémodynamique.

Cette étude était basée sur un protocole adopté par le comité d'éthique de l'AJA University of Medical Sciences, Téhéran, et un consentement éclairé a été écrit par tous les patients et sujets témoins.

2.2 Prélèvement de salive et de sérum

Le recueil des échantillons sériques et salivaires des patients myocardiques a été réalisé dans une période de 12 à 24h après leur présentation au service d'urgence et du contrôle. Pendant cette période, les patients ont été empêchés de manger, de boire, de fumer la cigarette et de se brosser les dents 1h avant le prélèvement salivaire pour éviter l'effet des facteurs qui affectent le flux et la composition de la salive. Le bilan salivaire comprend une évaluation complète de la salive stimulée et celle au repos. Cette dernière possède une forte viscosité grâce à la présence abondante de la mucine MG1 et elle est produite en petite quantité c'est pour cette raison que les patients doivent se rincer la bouche avec l'eau du

robinet afin de favoriser la salivation, et 2 min après avaler tout le liquide buccal. Par la suite, les patients doivent placer une partie d'un tube en plastique gradué sous leur langue qui va permettre de recueillir 2 à 3 ml de salive dans un temps continu pendant 5min.

Et pour enregistrer un débit salivaire stimulé après la collecte de la salive au repos, les sujets doivent mâcher un morceau de gomme naturelle neutre pendant 2min. Lors des 30 premières secondes, la salive prélevée est éliminée. Puis la collecte de la salive stimulée commence dans un autre tube à des intervalles réguliers de 1min/ml.

Ensuite, 2ml de sang veineux ont été prélevés immédiatement après le prélèvement de la salive.

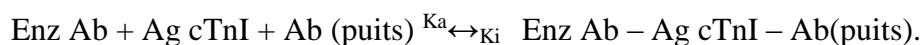
Les échantillons de salive et de sang ont été centrifugés à 3800g pendant 10min. Puis les surnageants ont été récupérés, aliquotés et stockés à -70°C pour l'analyse de la cTnI.

2.3 Mesures de laboratoire

La détermination de la concentration de cTnI dans le sérum et la salive est réalisée par une technique immunoenzymatique en utilisant des kits Elisa de monobind Inc. Cette technique permet de détecter et quantifier les protéines et les antigènes de divers échantillons.

-Principe

Cette méthode est basée sur une réaction entre les différents anticorps anti-troponine I (monoclonal biotinylé) de haute affinité et spécificité avec l'épitope des antigènes de troponine I natifs. Cette réaction forme un complexe sandwich qui se lie au streptavidine enrobée dans les puits. L'interaction est illustrée par l'équation suivante :



- Enz Ab = anticorps marqué par une enzyme.
- Ag cTnI = antigène natif.
- Ab (puits) = anticorps enrobé sur le puit.
- K_a = constante de taux d'association.
- K_i = constante de vitesse de dissociation.
- Enz Ab – Ag cTnI – Ab(puits) = complexe sandwich antigène-anticorps.

Après la fin de la période d'incubation, la fraction enzyme troponine I conjuguée liée à l'anticorps est séparée du conjugué enzyme troponine I non lié par aspiration ou décantation

et l'activité enzymatique dans la fraction liée au anticorps est directement proportionnelle à la concentration en antigène natif. L'emploi de plusieurs références sériques différentes aux valeurs d'antigènes connues permettent la construction d'une courbe dose-réponse à partir de laquelle la concentration d'un inconnu peut être déterminée (65).

2.4 Préparation des réactifs

La préparation des calibrateurs cTnI a été réalisée à partir : des six (6) flacons de références pour l'antigène troponine I à des niveaux de 0 (A) - 0,4 (B) - 1,25 (C) - 2,5 (D) - 7,5 (E) et 20 (F) ng/ml. Chaque flacon a été reconstitué par un 1 ml d'eau distillée, ces calibrateurs reconstitués sont stables pendant 24h à 2-8°C. Pour le réactif enzymatique cTnI : un flacon de 13 ml contenant une enzyme qui est la peroxydase marquée par affinité à un anticorps IgG monoclonal de souris qui a été utilisé et conservé à 2-8°C. Aussi une microplaque d'anticorps cTnI à 96 puits a été recouverte d'anticorps x-cTnI avec un agent desséchant et conservée à 2-8°C. Plus un flacon de solution de lavage concentrée contenant 20ml d'un tensioactif dans une solution saline tamponnée conservé à 2-8°C a été dilué dans 1000ml d'eau distillée dans un récipient de stockage approprié et conservé à 2-30°C jusqu'à 60 jours. Deux flacons de 7ml, un pour le substrat A contenant de la tétranéthylbenzidine (TMB) et l'autre pour le substrat B contenant du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ont été utilisés pour préparer la solution du substrat de l'enzyme pour la révélation, qui reste stable pendant 1an après le mélange de la solution A dans le flacon de la solution B, à 2-8°C. Le dernier flacon de 8ml pour la solution de stop contenant un acide fort (HCl 1N) a été conservé à 2-8°C (65).

2.5 Procédure d'essai

Avant de commencer la procédure d'essai, il faut apporter tous les réactifs, la salive et le sérum, étalons de référence et de contrôles à température ambiante (20-27°C) et préparer les puits de microplaque pour pipeter 25µl des calibrateurs et mettre les échantillons à doser en double dans les puits attribués. Après 100µl de réactif enzymatique troponine I sont ajoutés à chaque puits par une pipette multicanaux pour assurer la distribution rapide et il est très important de répartir tous les réactifs près du fond du micropuits. La microplaque est ensuite agitée doucement pendant 20 à 30 secondes afin de bien mélanger les réactifs, couverte avec une pellicule en plastique, puis incubée pendant 15 min à température ambiante (20-27°C). Le contenu de chaque puits est par la suite aspiré et 350µl de tampon de lavage sont ajoutés à chaque puits. L'opération de lavage est répétée cinq fois. 100 µl de la solution du substrat sont

ajoutés par la suite à chaque puits sans agitation et la plaque est incubée la pendant 15min. Puis 50 µl d'une solution d'arrêt sont ajoutés et la plaque est mélangée doucement pendant 15 à 20 secondes. Enfin l'absorbance est mesurée dans chaque puits à 450 nm dans un lecteur de microplaques. Les résultats sont lus dans les 30min qui suivent l'addition de la solution d'arrêt (65).

3. Résultats

D'après les résultats des caractéristiques cliniques basiques (âge, sexe, hypertension, diabète sucré et antécédent de médication), il a été constaté que :

- Les caractéristiques cliniques ne sont pas différentes entre les groupes d'étude, pourtant le groupe des patients atteints d'infarctus de myocarde aigu semble avoir une tendance légèrement plus élevée pour le tabagisme et l'hypertension que ceux du groupe témoin.
- La répartition des patients dans la population étudiée montre une nette prédominance masculine avec un taux de 80% par rapport aux femmes qui ont un taux de 20%, ce qui explique que l'homme a un risque myocardique beaucoup plus élevé que les femmes qui ont une protection due à l'influence bénéfique des œstrogènes naturels sur leur profil lipidique.
- La tranche d'âge moyenne dans cette étude a été environ 58 ans, cela conduit à dire qu'il y a une augmentation de l'atteinte de la maladie avec l'âge pour les deux sexes.
- Aussi parmi les 30 patients, il a été trouvé 12 fumeurs exclusivement de sexe masculin, ce qui signifie que presque le tiers (1/3) des patients avait des antécédents du tabagisme et que le fait de fumer augmente significativement et indépendamment le risque d'IM aigu car les parois des artères deviennent plus rigides à cause de la nicotine qui favorise la formation de caillots qui peuvent obstruer les artères.
- La fréquence des malades hypertendus est de 46,67% et chez les diabétiques aussi elle a un taux de 46,67%, ce qui montre que le risque d'IM aigu augmente chez les diabétiques et les hypertendus par rapport aux autres.
- Certains patients de cette étude ont été sous traitement par des médicaments. Parmi ces patients, 30% utilisent les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui sont des médicaments aux propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Leur action est d'inhiber la formation des prostaglandines et de thromboxane et de réduire la douleur, la fièvre et l'inflammation produites au cours de dommages tissulaire

causés par la nécrose de tissu suite à un IDM. 13,33% des patients utilisent les Statines pour baisser leur cholestérolémie, notamment en cas de maladie cardiovasculaire à cause de leur hypercholestérolémie. Aussi 13,33% des patients de la population étudiée ont été sous traitement avec des médicaments à base des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), ces remèdes sont utilisés principalement dans le traitement de l'hypertension artérielle pour l'Inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui est un élément régulateur dans la cascade de la pression artérielle, et les médicaments antagonistes des récepteurs de L'angiotensine II ont été notamment utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires par le blocage d' effet de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT1 de l'angiotensine. De ce fait, le tonus vasculaire diminue et la pression artérielle baisse. Ce qui prouve que cette dernière reste un facteur de risque le plus commun pour la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire par accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde.

Le débit salivaire reflète la production quantitative de la salive, son taux normal au repos est de 0,35 à 0,65 ml/min et le taux stimulé est de 1 à 2ml/min, ce qui prouve qu'il n'y a pas de différence significative de débit salivaire non stimulé entre les deux groupes de cette étude ($0,49 \pm 0,06$ ml/min chez les témoins vs $0,47 \pm 0,07$ ml/min chez les patients atteints d'IM aigu), et également dans le débit salivaire stimulé ($0,99 \pm 0,09$ ml/min chez les sujets sains et $1,22 \pm 0,25$ ml/min chez les patients myocardiques). Cela confirme l'intégrité de la fonction des glandes salivaires de tous les individus de l'étude.

Concernant les niveaux sériques de cTnI des patients malades 12 et 24h après l'administration à l'urgence [médiane (IQR) : 6,41 (2,69-11,58) et 4,07 (2,14-8,98) mg / l, respectivement], ils étaient significativement plus élevés que chez les sujets témoins [0,14 (0,08-0,23) mg / l ; $P < 0,0001$] confirmant la lésion du myocarde.

Les résultats des concentrations salivaires au repos des patients hospitalisés au début d'IM aigu après 12 et 24h montrent une nette augmentation très significative au niveau de cTnI [0,40 (0,17-0,62) et 0,71 (0,52-1,07) ng / l, respectivement dans ces heures.] par rapport aux concentrations de ceux sans cardiopathie ischémique [0,19 (0,08-0,27) ng / l, Fig. A]. Inversement, dans la salive stimulée aucune différence significative n'a été observée au niveau de cTnI entre l'un des groupes étudiés (Fig. B).

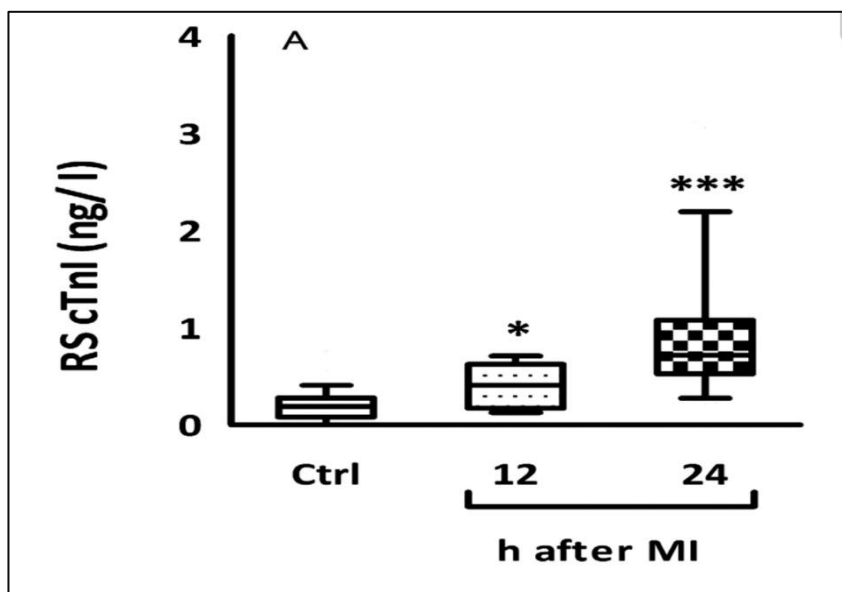


Figure A : diagramme de variabilité des niveaux de cTnI dans la salive non stimulé (RS) des patients avec IM aigu durant les 12 à 24h.

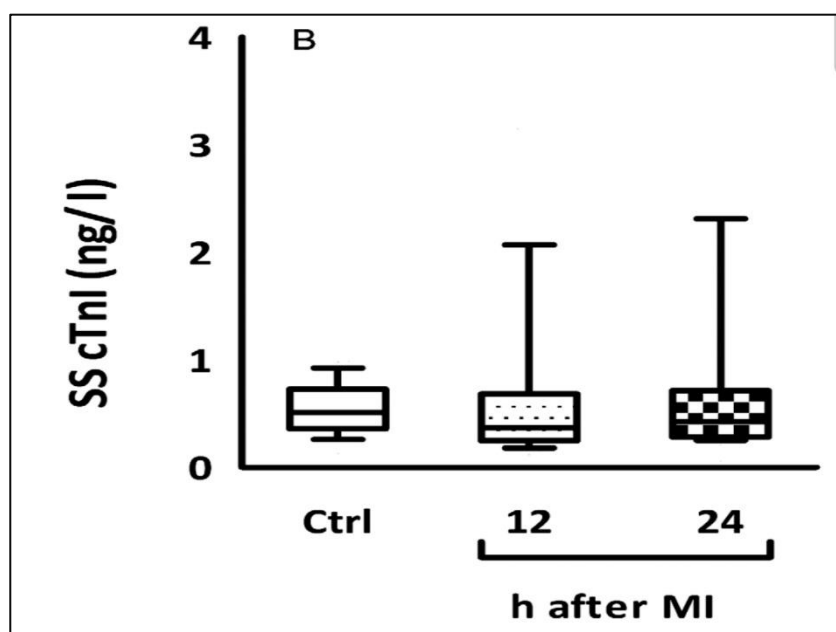


Figure B : diagramme de variabilité des niveaux de cTnI dans la salive stimulé (SS) des patients avec IM aigu durant les 12 à 24h.

Pour mettre en place la salive comme une matrice alternative au plasma pour divers essais de paramètres biologiques quantitatifs, il doit y avoir une forte corrélation confirmée entre les taux plasmatiques et salivaires, ce qui a été prouvé par les résultats de cette étude qui montre une bonne corrélation entre les concentrations sériques et salivaires non stimulées de troponine I. La corrélation significative est confirmée par le test de Spearman ($\rho = 0,34$, $P = 0,004$) dans le total des individus et ($\rho = 0,45$, $P = 0,001$) dans le groupe MI. Au contraire, les concentrations salivaires stimulées et sériques ne présentent aucune corrélation significative.

4. Discussion

Une corrélation significative élevée a été trouvée entre les patients atteints d'IM aigu et les contrôles par rapport au taux de troponine I mesurée dans leurs salives au repos, aussi une corrélation significative a été montrée par cette étude au niveau des concentrations sériques de cTnI des groupes étudiés.

La salive est un ultrafiltrat reconnu dans l'évaluation clinique et chimique, elle peut être obtenue facilement par des techniques non invasives et contient de nombreux analytes pour le dépistage et la surveillance. Elle sera éventuellement utilisée comme un échantillon de diagnostic non seulement pour obtenir des informations à moindre coût et plus efficacement que le sérum, mais aussi de fournir des informations qui ne sont pas facilement disponibles à partir des tests sériques. Tandis que le sérum est un liquide jaunâtre et parfois rouge lorsque les cellules sanguines sont hémolysées, il est constitué principalement d'un grand nombre de protéines par rapport à la salive ce qui entraîne un plus grand risque d'interférence non spécifique et une plus grande chance d'interactions hydrostatiques entre les traces de facteur à doser et les protéines sériques. Par contre l'évaluation des biomarqueurs salivaires permet la détection des maladies systémiques graves, cette perspective d'un diagnostic salivaire fait appel à de nombreux scientifiques du monde entier pour le pronostic des maladies.

Parmi ces chercheurs Floriano et ses collègues (2009), qui ont étudié pour la première fois la possibilité d'exploration des biomarqueurs salivaires dans le nouvel ensemble de nanopuce utilisé pour le dépistage des patients souffrant de douleur thoracique pour l'AMI. Leur objectif initial était de déterminer si les biomarqueurs sériques généralement associés au diagnostic d'AMI peuvent être détectés de manière fiable dans le cas d'emploi de la salive entière non stimulée. Ils ont utilisé des méthodes de laboratoire sur puce pour doser 21 protéines dans le sérum et la salive entière non stimulée provenant de 41 patients atteints

d'AMI dans les 48 heures suivant le début de la douleur thoracique et de 43 témoins apparemment sains. Leurs données ont été analysées par la régression logistique et l'aire sous la courbe (AUC) pour évaluer l'utilité diagnostique de chaque biomarqueur dans le dépistage de l'AMI. Et selon leur étude, ils ont trouvé parmi les 21 biomarqueurs étudiés, la troponine I n'enregistre aucune différence entre les échantillons de salive des patients atteints d'infarctus de myocarde et des contrôles sains.

Contrairement aux résultats précédents de Floriano et al (2009), l'étude analysée dans notre manuscrit montre que la cTnI était détectable et élevée dans les fluides oraux des patients durant les 12 et 24 h qui suivent l'événement nécrotique. Cette différence dans les résultats pourrait être due aux différents tests utilisés pour la détection de la cTnI dans ces deux études.

Les découvertes actuelles sur les biomarqueurs salivaires suggèrent que la salive pourrait fournir des informations diagnostiques de dépistage importantes. Et comme a été déjà mentionné concernant les concentrations salivaires de biomarqueurs myocardiques, la créatine phosphokinase et sa fraction CK-MB ont été surexprimées chez les patients atteints d'IM aigu par rapport à ceux qui sont sains. Cette élévation montre une corrélation avec les concentrations sériques de ce biomarqueur, ce qui prouve la faisabilité et l'utilité de la salive comme fluide de diagnostic alternatif de l'AMI en situation d'urgence.

Selon Miller et ces collègues (2010) qui ont utilisé des immunoessais standards pour analyser la salive entière non stimulée obtenue dans les 48 heures suivant le début de la douleur thoracique de 45 patients atteints d'infarctus aigu du myocarde et de 40 témoins adultes, ils ont constaté que les niveaux de la myoglobine (MYO) salivaire sont significativement plus élevés chez les patients atteints d'IAM par rapport à leurs concentrations chez les patients non-AMI. De plus les taux de MYO étaient en corrélation positive avec leurs concentrations sériques et la capacité discriminatoire de ce biomarqueur est plus grande avant les 24 h après le début de la douleur thoracique. Bien que CK-MB et cTnI soient des excellents biomarqueurs sériques de l'AMI, ils ne se sont pas encore révélés être des biomarqueurs salivaires utiles pour diagnostiquer l'AMI. Ces résultats obtenus par Miller et ces collègues (2010) sont à l'opposé de ce qui a été obtenu dans cette étude, où données ont montré une association assez modérée entre les taux sériques et salivaires non stimulés de la troponine I.

Plusieurs conditions physiologiques et pathologiques (l'âge, le goût, la mastication et les médicaments...) peuvent modifier la production de la salive de façon quantitative et qualitative, c'est à dire une variation au niveau de ses composants qui sont apparemment sous l'influence du flux de la salive hors des canaux sécrétoires, dans ce cas le débit salivaire est augmenté ce qui provoque une dilution des paramètres salivaires et des changements à leurs niveaux. Cet effet est particulièrement observé chez les patients dont le niveau de la cTnI dans la salive au repos est plus élevée. Ces données sont cohérentes avec les résultats de cette étude qui montrent que les débits salivaires stimulés n'étaient pas significativement plus élevés chez les patients atteints d'IM aigu par rapport aux individus en bonne santé. Ceci peut être l'explication de la différence des résultats des concentrations de cTnI entre la salive stimulée et non stimulée dans cette étude.

Plusieurs paramètres biochimiques et immunologiques peuvent être mesurés à la fois dans le sang et la salive (par exemple, les immunoglobulines), donc pour mettre en place la salive comme une matrice alternative au plasma pour divers essais des paramètres biologiques, il doit y avoir une forte corrélation entre les taux plasmatiques et salivaires des paramètres mesurés. Selon les résultats de cette étude indiquant une corrélation modérée entre les niveaux sériques et salivaires non stimulés de cTnI, la salive est peut-être utilisée comme une alternative de sang pour détecter l'IM aigu en mesurant la cTnI salivaire.

Cette étude a été réalisée dans certaines limites, d'une part les patients avec une élévation du segment non ST et angine instable n'ont pas été inclus dans l'étude et que les niveaux salivaires de cTnI chez ces patients sont restés inconnus. D'autre part, cette étude traite un panel d'individus assez étroit et donc il serait pratiquement impossible d'extrapoler les résultats à la population générale et aucune conclusion n'a pu être tirée sur le milieu salivaire mis à part la concentration de cTnI.

Les chercheurs du monde entier se sont intéressés à la salive dans les 50 dernières années avec l'avènement de nouvelles techniques d'analyse. La salive est encore aujourd'hui reconnue comme fluide biologique qui offre plusieurs opportunités en diagnostic grâce à de nombreuses protéines salivaires qui offrent un grand potentiel à la recherche clinique et épidémiologique. Les résultats de cette étude confirment la présence de cTnI en tant que biomarqueur cardiaque dans la salive des patients après un IM aigu à des concentrations distinctes à celles des individus sains et qui sont en corrélation avec les concentrations sériques. Donc la salive est également utilisable pour des mesures quantitatives des

biomarqueurs cardiaques, notamment quand une corrélation stable entre les niveaux plasmatiques et salivaires existe. La perspective de cette étude est de continuer à investiguer pour voir si la troponine est détectable aux premiers stades de l'infarctus du myocarde.



CONCLUSION

Le travail présenté dans ce mémoire a été le fruit d'une réflexion pendant laquelle il a fallu reprendre la problématique de savoir la possibilité d'apparition de troponine salivaire en cas d'infarctus de myocarde et d'étudier la relation pouvant exister entre ses concentrations salivaires et sanguines pour confirmer ou non l'efficacité de son utilisation dans le diagnostic précoce des patients myocardiques à travers une étude d'article scientifique de Iraj M.D et Riahi E 2012.

L'IDM est une complication potentiellement mortelle, elle est l'une des causes de décès les plus fréquentes surtout en cas d'association avec l'un de ses facteurs de risque essentiellement l'hypertension artérielle, diabète, le tabagisme, plus l'impact de l'âge et le sexe. Ce qui nécessite un diagnostic rapide, avancé et immédiat pour les patients souffrant des douleurs thoraciques. Dans ce contexte d'amélioration de diagnostic de l'IDM, la salive humaine a attiré l'attention en tant que biopsie liquide pour la détection des maladies cardiovasculaires et qui fournit un ajout substantiel à l'arsenal diagnostique.

Il a été constaté que les tests salivaires de troponine, ont également une meilleure valeur diagnostique que l'ECG seul pour identifier les patients à risque d'infarctus de myocarde. A travers cette étude, il a été confirmé que le protéome salivaire peut être très utile pour diagnostiquer rapidement les patients myocardiques au stade précoce grâce à la présence significative de troponine I dans leurs salives (au repos) durant les 4 à 12 heures suivant le début de la douleur.


Aussi la forte corrélation montrée par le test de Spearman entre les concentrations salivaires (non stimulées) et sériques de ce biomarqueur, met en place la salive comme une matrice alternative au plasma pour le dosage immunoenzymatique de la troponine I qui est un biomarqueur cardiospécifique idéal dans le dépistage d'infarctus de myocarde.

En perspectives, et puisque les analyses salivaires sont encore peu utilisées par rapport aux tests plasmatiques, la matrice salivaire est donc un domaine de recherche vierge pour des fins d'application fondamentale et clinique, avec un potentiel considérable de croissance et de progrès. Nous souhaitons de prolonger cet aspect d'analyse salivaire surtout dans les mesures quantitatives et qualitatives de plusieurs autres paramètres, surtout qu'une corrélation stable entre les niveaux plasmatiques et salivaires pourrait exister.

Finalement, nous nous sommes rendus compte que le but d'un travail de recherche n'est pas forcément de donner des réponses concrètes mais d'essayer de contribuer, même

CONCLUSION

d'une façon limitée, aux problématiques actuelles. Comme le dit bien Monsieur Trompenaars: « world culture is a myriad of different ways of creating the integrity without which life and business cannot be conducted. There are no universal answers, but there're universal questions or dilemmas, and that is where we all need to start ».



**LES RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

Références bibliographique

- [1]. Frantz S., Kobzik L., Kim Y. D., Fukazawa R., Medzhitov R., Lee R. T., et al. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium. *J. Clin. Invest.* (1999),104, 271–280.
- [2]. Brami M, Lambert Y.Traitement des syndromes coronaire saigus avec et sans sus décalage du segment ST.Encycl Méd Chir cardiologie 2007 ;11-30-P-20.
- [3]. Libby P., Atherosclerosis: disease biology affecting the coronary vasculature. *Am J Cardiol* .2006, 98(12A): 3Q-9Q.
- [4]. Fontaine D., Imbernon C., Tazarourte K. Prise en charge pré-hospitalière de l'infarctus du myocarde. SMUR. Conférence de Réanimation pré-hospitalière. 2003 : 3-7.
- [5]. Thygesen K. et al.Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J.Am. Coll. Cardiol* .2012,60(16), pp.1581–1598.
- [6]. Bruins S.et al. Point-of-care tests in suspected acute myocardial infarction: A systematic review. *Int. J. Cardiol.* 2013,168(6), pp.5355–5362.
- [7]. Blomkalns AL., Gibler W.B. Early detection of myocardial necrosis in the emergency setting and utility of serum biomarkers in chest pain unit protocols. in: *Cardiac Marker, Second Edition*;Wu AHB eds. Humana press.2003, pp 3-13.
- [8]. Dolci A., Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. *Clin Chim Acta* .2006,369:179-87.
- [9]. Daubert M.A., Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vascular Health and Risk Management*. 2010,6:691
- [10]. Khurshid Z., Zafar M.S., Najeeb S., Shahab S., Human Saliva: A Future Diagnostic Tool. *Dent. Sci.* 2015, 2, 260–265.
- [11]. Miller C.S., Foley J.D., Floriano P.N. et al. Utility of Salivary Biomarkers for Demonstrating Acute Myocardial Infarction. *J. Dent. Res.* 2014, 93, 72S–79S. [CrossRef] [PubMed].
- [12]. Haas B., Biomarqueurs pronostiques et cibles thérapeutiques du remodelage ventriculaire post infarctus du myocarde. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2011. Français.

Références bibliographique

- [13]. Dr. Bonnefoy E., Dr. Lefevre G. et al. Cahier de formation. Les marqueurs cardiaques n°27. Biologie médicale.2002. www.bioforma.net -bioforma@wanadoo.fr.
- [14]. D'Alche E.P. Comprendre la physiologie cardio-vasculaire. Eds Médecine-Sciences. Flammarion. 1999.
- [15]. Waheed A., Manati. Mort subite d'origine cardiaque à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde : physiopathologie des troubles du rythmes ventriculaires. Cardiologie et système cardiovasculaire. Université de Lyon, 2018. Français.
- [16]. Hennen G. Biochimie humaine. Eds De Bœck Université. 1996.
- [17]. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., Bassand J.P. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint ESC /Am.Coll. Cardiol Committee for the redefinition of myocardial infarction. J.Am. Coll. Cardiol .2000,36:959–69.
- [18]. Thygesen K., et al. Universal de finition of myocardial infarction. 2002,116 (22), 2634-53.
- [19]. Bory M., Bonnet J.L. Ethiopathogénie de l'infarctus du myocarde. Encycl Méd, cœur-vaisseaux. 11030 :1055–1062. [Google Scholar].
- [20]. Dagher. L'angor ft l'infarctus du myocarde. Soins Infirmiers aux personnes d'affections cardio-vasculaires.2005.
- [21]. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC Clinical Practice Guidelines - EHJ. 2012,33:2551-2567.
- [22]. Reddy K., Khaliq A.et Henning R.J. Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. World.J.Cardiol, 2015,7(5), pp.243–276.
- [23]. Pfizer U. E. Santé cardiovasculaire : l'Athérosclérose. L'Athérosclérose. Fondation des maladies du cœur. 2014.
- [24]. Fang, L. et al., 2015. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction. J. Geriatr.Cardiol, 12(3), pp.305–312.
- [25]. Glass C.K., Witztum J.L. therosclerosis. The road ahead. Cell. 2001,104(4) :503-16.

Références bibliographique

- [26]. Schved J.F. Maladies hémorragiques constitutionnelles. *Revue du Praticien*. 2015,5 : 613 – 617.
- [27]. Goudote P.Y.N. Les infarctus du myocarde thrombolyses : A propos de 36 cas au service de Réanimation de l'hôpital Principal de Dakar. *Medecine, de Pharmacie et D'odontostomatologie*. Université du MALI. 2004.
- [28]. Simon A., Megnien J.L., Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscle. Thromb. Vasc.Biol*. 2010,30(2), p.182-185.
- [29]. Herpin D., Paillard F. Facteur de risque cardio-vasculaire et prévention. 2003. Thème N°129. <http://www.hbroussais.fr/Scientific/fram.html>.
- [30]. Paradis G., Thivierge C. Les maladies cardiovasculaires et les maladies facteurs de risque. *Institut de cardiologie de montréal*.2005.
- [31]. Willems L., Ashton K.J. et Headrick J.P. Adenosine-mediated cardioprotection in the aging myocardium. *Cardiovascular research*. 2005. 66, 245-255.
- [32]. Pilote L. et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ*. 2007. 176, S1-44.
- [33]. Edgar W.M. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J.*, Vols.172(8) :305-12.
- [34]. Minty M. La salive et la santé : des biomarqueurs aux biocapteurs. Université Toulouse III– Paul Sabatier. *Chirurgie Dentaire France*. 2017.
- [35]. Almeida P.D.V., Grégio A.M.T., Machado M.A.N., Lima A.A.S., Azevedo L.R. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J.Contemp. Dent. Pract*. 2008,9(3) :72-80.
- [36]. Devoize L., Dallel R. Salivation. *Encyclo Méd Chir (Paris)*. *Chirurgie orale et maxillo-faciale* 2011,1-18 [Article 22-008-A-05].
- [37]. Pellat B. Salives et milieu buccal. Dans : *Encyclo Méd Chir, Chirurgie orale et maxillo-faciale* 2011,1-10 [Article 22-008-A-10].
- [38]. Fauchier P., David P. La salive. *Etude clinique et biologique*. Paris : *Biologistes et Praticien*, s.d., II Op.

Références bibliographique

- [39]. Vidailhet B., Robin O., Polo A., Bravetti P., Mahler P. Salivation. Dans: Encyclo Méd Chir (Paris), Médecine buccale 2008,3(1):1-8 [Article 28-150-M-10].
- [40]. Humphrey S.P., Williamson R.T. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. J. Prosthet. Dent. Févr. 2001, 85(2):162-9.
- [41]. Javaid, M.A.; Ahmed, A.S.; Durand, R.; Tran, S.D. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. J. Oral Biol. Craniofac. Res. 2016, 6, 67–76. [CrossRef] [PubMed]
- [42]. Devoize L., Dallel R. Salivation. EMC – Médecine buccale. 2010,5(5): 1-18. [Article 28-080-B-10].
- [43]. Carpenter G.H. The secretion, components, and properties of saliva. Annu Rev Food Sci Technol. 2013, Vol. 4, pp. 267-276.
- [44]. Adé-Damilano M. Glandes exocrines - Classification d'après la modalité de sécrétion. Département de Médecine, Unité d'Anatomie ; Université de Fribourg [En ligne]. 2006-2005. Disponible : <http://www.unifr.ch/anatomy/elearning/fr/epithel/epithel11.html>.
- [45]. Chauncey H.H., Levine D.M., Kass G., Shwachman H., Henriques B.L., Kulczycki L.L. Composition of human saliva. Arc. Oral. Biol. 7(6) :707-13.82 Gasperment (CC BY-NC-ND 2.0) background image.
- [46]. Pellat B. Salives et milieu buccal. EMC – Méd buccale. 2010 ,5(4) : 1-10. [Article 28-080-A-10].
- [47]. Szpirglas H., Ben Slama L. Pathologie de la muqueuse buccale. Encycl Med Chir. 308 : 240-243.
- [48]. Baliga S., Muglikar S., Kale R. Salivary pH: A diagnostic biomarker. J Indian Soc Periodontol. 2013,17(4):461.
- [49]. PerioPrevention Network. PerioSafe/ ImplantSafe: PerioPrevention Network [Internet].. [cité 03 juil 2017]. Disponible sur <http://en.periopreventionnetwork.com/technologies/periosafeimplantsafe/>
- [50]. Cours médecine. La sécrétion salivaire. 2013. (En ligne). Disponible sur : <http://www.cours-medecine.info/physiologie/secretion-salivaire.html> >. (Consulté le 15 juin 2015)

Références bibliographique

- [51]. Biomarkers Definitions Working group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework Clin Pharmacol Ther .2001,69:89-95.
- [52]. Xiao H., Wong D.T. Proteomics and its applications for biomarker discovery in human saliva. Bioinformation. 2010, 5: 294-6.
- [53]. Kent B., Lewandrowski. Cardiac Markers of Myocardial Necrosis A History and Discussion of Milestones and Emerging New Trends, Clinics in Laboratory Medicine .2014, Vol 34: 31-41.
- [54]. Beaudeau J.L., Durand G. Marqueurs de dysfonctionnement cardiaque. Biochimie médicale, marqueurs actuels et perspectives,2014. 2e édition ; 2006 :194-206.
- [55]. Meraghni Z., Messili H. 2018. Recherche préliminaire des biomarqueurs de l'Infarctus du Myocarde dans la salive humaine par application de la technique d'électrophorèse SDS-PAGE. Mémoire de master. UFMC. 2018.Algérie.
- [56]. Center for evidencebasedmedicine. <http://www.cebm.net/>.Dernier accès : 14 septembre 2010.
- [57]. Morrow D.A., Cannon C.P., Jesse R.L et al. Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. NACC laboratory medicine practice guidelines. Circulation, 2007 ,115: e356-e375.
- [58]. Gaze D.C., Collinson P.O. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. Ann Clin Biochem. 2008,45:349-55
- [59]. Tate J.R. Troponin revisited 2008: assay performance. Clin Chem Lab Med.2008,46: 1489-500.
- [60]. Rahim M.A.A., Abdul R.Z.H., Wan A.W.A., Hashim O.H. Can saliva proteins be used to predict the onset of acute myocardial infarction among high-risk patients? Int. J. Med. Sci. 2015, 12, 329–335. [CrossRef] [PubMed].
- [61]. Brama M, Lambert Y. Traitement des syndromes coronaires aigus avec et sans sus décalage du segment ST. Encycl Méd Chir cardiologie 2007 ;11-30-P-20.

Références bibliographique

[62] Collinson P.O et al. Biomarkers of Cardiovascular Damage and Dysfunction-An Overview. Australasian Society of Cardiac and Thoracic Surgeons and the Cardiac Society of Australia and New Zealand. ; 2007.05.006.

[63]. Mignot A. Mise au point Troponine [Internet]. Disponible sur : http://www.coeurplus.fr/public/information/Troponine_Livre_A_Mignot.doc.

[64]. Sauval P., An K., Djoudrez M. La troponine en pratique quotidienne [Internet]. 2003. Disponible sur : www.sfm.org.

[65]. Monobind Inc. USA. Accu-Bind ELISA Microwells Troponin I (cTnI) test system product code: 3525-300.www.monobind.com.



RÉSUMÉ

L'infarctus de myocarde est une pathologie fréquente qui constitue, par sa fréquence, sa létalité et ses répercussions socio-économiques, un problème majeur de santé publique dans le monde. Son diagnostic repose avant tout sur des signes cliniques et électrocardiographiques (ECG). 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.

L'objectif du présent travail est ; dans un premier temps, d'explorer le protéome salivaire des patients myocardiques dans le but d'évaluer le potentiel de la troponine d'être un biomarqueur cardiospécifique et dans un deuxième temps, de montrer une corrélation entre les concentrations salivaires et sériques de la troponine I dans le but de confirmer l'utilisation de la salive comme une alternative pour le diagnostic de l'infarctus de myocarde ; à travers l'analyse de l'étude scientifique réalisée par Iraj M.D et Riahi E en 2012 à l'université AJA des sciences médicales, Téhéran, Iran.

Le protéome salivaire peut être très utile pour diagnostiquer rapidement les patients myocardiques au stade précoce grâce à la présence significative de troponine I dans leurs salives (au repos) durant les 4 à 12 heures suivant le début de la douleur. Aussi la forte corrélation entre les concentrations salivaires et sériques de la troponine I, met en place la salive comme une matrice alternative au plasma pour le dosage immunoenzymatique de cette protéine qui est un biomarqueur cardiospécifique idéal dans le dépistage d'infarctus de myocarde.

La troponine I salivaire est donc un nouveau gold standard biologique chez les patients avec syndrome coronarien aigu au stade précoce grâce à son excellente sensibilité et spécificité cardiaque et aussi une pierre angulaire dans le diagnostic de l'ischémie cardiaque qu'elle soit d'origine sérique ou salivaire.

Mots clés: Infarctus de myocarde, Salive, Troponine, Biomarqueur.

Summary

Myocardial infarction is a frequent pathology which, by its frequency, lethality and socio-economic repercussions, constitutes a major public health problem in the world. Its diagnosis is primarily based on clinical and electrocardiographic (ECG) signs. However, they can sometimes be atypical, or even absent, and only the demonstration of the kinetics of biological markers of variable specificity testifies to tissue necrosis, thus making it possible to confirm the diagnosis.

The objective of this work is ; firstly, to explore the salivary proteome of myocardial patients in order to evaluate the potential of troponin to be a cardiospecific biomarker and secondly, to show a correlation between salivary and serum concentrations of troponin I with the aim of confirming the use of saliva as an alternative for the diagnosis of myocardial infarction ; through the analysis of the scientific study carried out by Iraj MD and Riahi E in 2012 at AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

The salivary proteome can be very useful for the rapid diagnosis of early stage myocardial patients due to the significant presence of troponin I in their saliva (at rest) during the 4 to 12 hours after the onset of chest pain.

Also, the strong correlation between salivary and serum concentrations of troponin I, sets up saliva as an alternative matrix to plasma for the enzyme immunoassay of this protein which is an ideal cardiospecific biomarker in the screening of myocardial infarction.

Salivary troponin I is therefore a new biological gold standard in patients with early-stage acute coronary syndrome thanks to its excellent sensitivity and cardiac specificity and also a cornerstone in the diagnosis of cardiac ischemia whether of serum origin or salivary.

Key words: Myocardial infarction, Saliva, Troponin, Biomarker.

يعد مرض احتشاء عضلة القلب من الأمراض الشائعة، حيث يشكل مشكلة صحية عامة رئيسية في العالم، من خلال تواتره، وفتاكته وتداعياته الإجتماعية والاقتصادية. يعتمد تشخيصه قبل كل شيء على العلامات السريرية بالإضافة الى مؤشرات الرسم البياني للتخطيط الكهربائي القلبي، لكن في الكثير من الأحيان يكون هذا غير نمطي مما أدى باللجوء الى دراسة حركية المؤشرات الحيوية البيولوجية ذات الخصوصية المتنوعة والتي تشهد بشكل كبير على تمزق أنسجة القلب، مما يسمح بتأكيد تشخيص هذا المرض بصفة أدق.

الهدف من هذا العمل في بداية الأمر، هو استكشاف البروتينات اللعابية للمرضى اللذين يعانون من احتشاء عضلة القلب من أجل تقييم إمكانية التروبونين I كمؤشر بيولوجي خاص بالقلب. ومن جهة أخرى إظهار العلاقة بين التراكيز اللعابية والمصلية للتروبونين I وذلك بهدف تأكيد استخدام اللعاب كبديل للمصل لتشخيص مرض احتشاء عضلة القلب وهذا من خلال تحليل الدراسة العلمية التي أجراها Riahi E و Iraj M.D في عام 2012 في جامعة AJA للعلوم الطبية، طهران، إيران.

يمكن أن يكون البروتينوم اللعابي مفيداً جداً في التشخيص المبكر والسريع لمرضى احتشاء عضلة القلب، من خلال التواجد الكبير للتروبونين I في لعابهم الغير المحفز في خلال 4 إلى 12 ساعات من بداية الألم كما ان الارتباط القوي بين التراكيز اللعابية والمصلية للتروبونين I يسمح باستعمال اللعاب كبديل للبلازما من أجل التحاليل الإنزيمية المناعية الخاصة بالتروبونين I الذي يعد كمؤشر حيوي مثالي خاص بتشخيص مرض احتشاء عضلة القلب.

وبالتالي يمكن اعتماد التروبونين I اللعابي كمعيار ذهبي بيولوجي جديد للتشخيص المبكر لمرضى احتشاء عضلة القلب كونه خاص بهذا الأخير ويتمتع بحساسية ممتازة سواء كان مصدره اللعاب أو المصل.

الكلمات المفتاحية: احتشاء عضلة القلب، اللعاب، التروبونين، المرقم الحيوي.

Année universitaire : 2019/2020

Présenté par :-MEHASNI Fatima Zohra

-BENAMIRA Rayene

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en biochimie

Option : Biochimie appliquée

**Thème : Etude des biomarqueurs salivaires de l'infarctus du myocarde : cas de
La troponine I.**

Résumé

L'infarctus de myocarde est une pathologie fréquente qui constitue, par sa fréquence, sa létalité et ses répercussions socio-économiques, un problème majeur de santé publique dans le monde. Son diagnostic repose avant tout sur des signes cliniques et électrocardiographiques (ECG). 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.

L'objectif du présent travail est ; dans un premier temps, d'explorer le protéome salivaire des patients myocardiques dans le but d'évaluer le potentiel de la troponine d'être un biomarqueur cardiospécifique et dans un deuxième temps, de montrer une corrélation entre les concentrations salivaires et sériques de la troponine I dans le but de confirmer l'utilisation de la salive comme une alternative pour le diagnostic de l'infarctus de myocarde ; à travers l'analyse de l'étude scientifique réalisée par Iraj M.D et Riahi E en 2012 à l'université AJA des sciences médicales, Téhéran, Iran.

Le protéome salivaire peut être très utile pour diagnostiquer rapidement les patients myocardiques au stade précoce grâce à la présence significative de troponine I dans leurs salives (au repos) durant les 4 à 12 heures suivant le début de la douleur. Aussi la forte corrélation entre les concentrations salivaires et sériques de la troponine I, met en place la salive comme une matrice alternative au plasma pour le dosage immunoenzymatique de cette protéine qui est un biomarqueur cardiospécifique idéal dans le dépistage d'infarctus de myocarde.

La troponine I salivaire est donc un nouveau gold standard biologique chez les patients avec syndrome coronarien aigu au stade précoce grâce à son excellente sensibilité et spécificité cardiaque et aussi une pierre angulaire dans le diagnostic de l'ischémie cardiaque qu'elle soit d'origine sérique ou salivaire.

Mots clés : Infarctus de myocarde, Salive, Troponine, Biomarqueur.

Laboratoire de Génétique biochimie et Biotechnologies Végétales.

Jury d'évaluation :

- Président du jury : Prof. KHELIFI Douadi. (UFMC1).
- Examineur : Dr MERGHIT Rachid. (HMRUC).
- Encadreur : Dr BELLIL Inès. (UFMC1).