

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine



جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية عاوم الطبيعة و الحياة

Département BIOCHIMIE/BIOLOGIE CELLULAIRE et MOLECULAIRE

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Biochimie /Analyse Protéomique et Santé*

Intitulé :

Etude de quelques marqueurs des pathologies cardiovasculaires

Présenté par :

- BOULIFA Abdelhadi
- BOUNAB Badreddine
- BOUZERAA Moussa

Soutenu le : 11 Juin 2015

Jury d'évaluation :

Président : Mr NOUADRI T.

M.C.A., Université Frères MENTOURI Constantine

Rapporteur: Mme MERAIHI Z.

Professeur, Université Frères MENTOURI Constantine

Co-Rapporteur : Mr MERGHIT R.

M..A.A, Hôpital Militaire Régional, Constantine

Examineur : Mme BENNAMOUN L.

M.A.A.Université Frères MENTOURI Constantine

Année universitaire

2014 – 2015

Remerciements

Avant toute chose, je tiens à remercier Dieu le tout puissant, pour m'avoir donné la force et la patience.

*Nos remerciement les plus sincères s'adressent à nos encadreurs **Pr MERAIHI Z.** et **Dr MERGUILTE H.** pour leurs judicieux conseils leurs jugements critiques et leur appuis au long de cette étude.*

Nous tenons à adresser nos remerciements les plus sincères et chaleureux à :

***Mr NOUADRI T.** Docteur à l'université Frères Mentouri Constantine, pour avoir accepté la Présidence de ce jury.*

***Mme BENNAMOUN L.** Maitre assistante classe A à l'université Frères Mentouri Constantine, qui nous à fait l'honneur d'avoir accepté faire partie de ce jury et d'examiner notre travail.*

Nous tenons également à remercier le personnel du laboratoire de Biochimie et de service Cardiovasculaire d'hôpital militaire Constantine, pour leur aide à la réalisation de ce travail.

*Notre gratitude en particulier à **Mr younes***

En fin nos remerciements à tous ceux qui ont aide à l'élaboration de ce mémoire du pré ou du loin.

Dédicaces

Je dédie ce travail à mes CHERS parents Ahmed et Fatiha que j'aime tant, sans les quels je ne serais jamais arrivée la ou j'en suis.

*A mon grand frère Amine et ça femme Amira
A ma chère sœur Meriem et son marié Monir et leur
adorable petite fille ryhem*

A mes chers frères Djalele, Housseem, et Abdelnour

A L'ange de ma vie

A tout mes amis

*A toute ma famille pour leur soutien et leurs
encouragements*

*A Tous ceux qui m'aiment et qui ont cru en moi
Je dédie ce travaille a mon encadreur Madame
"Meraihi Zahia", a mes enseignants, a Zami Amar, a
toute ma promotion, a tout qui m'ont aide a tracé le
chemin de réussite*

*A toute personne ayant contribué de prés ou de loin à
la réalisation de ce mémoire.*

BADREDDINE

Dédicaces

*Il me tient à cœur avant toute chose de dédier ce modeste travail à
mon père Khaled*

A celle qui m'a sauvé des ténèbres en offrant la lumière à mes yeux...

*A celle qui a veillé au seuil de mes longues nuits, celle qui m'a soutenu
le long de ma vie et qui me soutiendra à l'infini....*

A ma mère Warda, ma chère mère que j'aime tant...

A mes sœurs Amira, Kaouther, Feriel et Nardjes

A mes chers grands-pères et grands-mères

A mon encadreur Pr MERAIHI Zahia

A mon adorable ami Brahim

A mes oncles et mes tantes,

A toute ma famille...

A toute ma promotion de biochimie

*A toute personne qui a contribué, de près ou de loin, à la réalisation
de ce mémoire.*

Abdelhadi

Dédicaces

Au terme de ce travail je remercie

Mon dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage la santé et m'a accordé son soutien durant les périodes les plus difficiles.

A mes très chers parents Qui m'ont toujours aidé dans ma vie et qui n'ont cessé de m'encourager et de me soutenir tout au long de mes études que dieux les gardent en bonne santé.

A mes très chères sœurs Nihad et Rayen son oubliée mes frère Aïmed, Ramzi et Yasser je leurs souhaite tout le bonheur du monde.

A ma grande famille surtout à mes oncles, ma grande mère, mon grand père et mes tantes.

Aussi mes cousines Mouhssen, Serine et Ayoub.

A mais amies Fouade Boudjlal, Bounab badreddine, Boulifa Abedlhadî, Laïbe Salah et blakssira Zinne alabidine.

Je le dédie aussi a mes adorables amies et collègues avec qui j'ai partagé les meilleurs moments dans l'université de Constantine et de center universitaire de Mila.

Je dédie ce travaille a mon encadreur madame "Miriahi Zahia", a mais enseignant a tout qui m'ont aidé a tracé le chemin de réussite.

Moussa

Sommaire

Page

Introduction

1. Synthèse bibliographique

| | |
|---|-----------|
| 1.1- Rappel de l'anatomie du cœur | 3 |
| 1.2- Physiologie cardiaque | 5 |
| 1.2.1. Physiologie cardiaque | 5 |
| 1.2.2. Protéome cardiaque | 5 |
| 1.3- Description des affections cardiaques | 7 |
| 1.3.1. La maladie athérosclérose | 7 |
| 1.3.2. Angor stable. | 7 |
| 1.3.3. Les syndromes coronariens aigue | 8 |
| 1.3.4. Infarctus du myocarde ou IDM. | 9 |
| 1.3.5. L'insuffisance cardiaque | 15 |
| 1.4- Statistiques sur les pathologies cardiaques | 16 |
| 1.4.1. Dans le monde. | 16 |
| 1.4.2. En Algérie. | 16 |
| 1.5- Les biomarqueurs des pathologies cardiaques | 17 |
| 1.6- Prévention et recommandations selon l'OMS | 21 |

2. Matériel et méthodes

| | |
|--|-----------|
| 2.1- Echantillonnage | 22 |
| 2.2- Répartition des patients | 22 |
| 2.3- Prélèvements sanguins. | 22 |
| 2.4- Méthodes de dosage des différents paramètres | 22 |
| 2.4.1. Méthode de dosage de la Troponine T | 22 |

| | |
|--|----|
| 2.4.2. Méthode de dosage de la créatine kinase- MB | 28 |
|--|----|

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| 2.5- Outil statistique | 31 |
|-------------------------------------|-----------|

3. Résultats et discussion

| | |
|---|-----------|
| 3.1- Etude épidémiologique. | 33 |
|---|-----------|

| | |
|---|----|
| 3.1.1. Répartition des patients selon le sexe | 33 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| 3.1.2. Répartition des patients selon l'âge | 33 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| 3.1.3. Répartition des facteurs de risque cardio-vasculaires selon le sexe | 35 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| 3.1.4. Répartition des facteurs de risque cardio-vasculaires selon l'âge | 41 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| 3.1.5. Répartition des patients selon le type de la pathologie cardio-vasculaire .. | 42 |
|---|----|

| | |
|---|-----------|
| 3.2- Etude des marqueurs biologiques. | 43 |
|---|-----------|

| | |
|--|-----------|
| 3.3- Autre facteurs secondaire : Taux de LDL et HDL | 50 |
|--|-----------|

Conclusion

Références bibliographiques

Annexes

Résumé en anglais

Résumé en arabe

Liste des Tableaux

Page

| | |
|--|----|
| Tableau .1. Principe réactifs pour le dosage de la CK-MB | 30 |
| Tableau .2. la cinétique de libération des marqueurs dans le temps | 44 |
| Tableau .3. Interprétation des valeurs TNT HS | 49 |

Liste des Figures

Page

| | |
|---|----|
| Figure .1. Anatomie du cœur. | 3 |
| Figure .2. Circulation sanguine dans le corps humain | 4 |
| Figure .3. Artères et veines coronaires | 4 |
| Figure .4. Sous structure des éléments de sarcomère | 6 |
| Figure .5. Le système créatine kinase. | 6 |
| Figure .6. Les syndromes coronariens aigus avec et sans sus-décalage de segment ST | 9 |
| Figure .7. Représentation schématique du mécanisme physiopathologique de l'IDM | 9 |
| Figure .8. Mécanisme d'action du tabagisme sur le risque d'IDM. | 11 |
| Figure .9. Concentration et détection des principaux biomarqueurs de l'IDM. | 14 |
| Figure .10. Voie de synthèse du BNP et du NTproBNP. | 18 |
| Figure .11. Schéma « sandwich » | 24 |
| Figure .12. Répartition des patients selon le sexe | 33 |
| Figure .13. Moyenne et écart type d'âge des deux sexes. | 34 |
| Figure .14. Répartition des patients selon les tranches d'âge et sexe. | 35 |
| Figure .15. Répartition des facteurs de risque cardio-vasculaires selon le sexe. | 35 |
| Figure .16. Répartition des patients selon le nombre des facteurs. | 40 |
| Figure .17. Répartition des facteurs de risque selon l'âge. | 42 |
| Figure .18. Répartition des patients selon le type de la pathologie. | 42 |
| Figure .19. La cinétique de libération de la CK-MB et Troponine (TNT) | 46 |
| Figure .20. Analyse statistique des résultats de CK-MB. | 46 |
| Figure .21. Valeurs de CK-MB (Moyennes et écart types, Teste de corrélation linéaire Pearson) | 47 |
| Figure .22. Analyse statistique des résultats de TNT. | 48 |
| Figure .23. Valeurs de TNT (Moyennes et écart types, Teste de corrélation linéaire Pearson) | 48 |
| Figure .24. Analyse statistique des résultats de LDL. | 50 |
| Figure .25. Analyse statistique des résultats de HDL. | 51 |
| Figure .26. Valeurs de LDL et HDL (Moyennes et écart types, Teste de corrélation linéaire Pearson). | 52 |

Abréviations

A

AC: AntiCorp

ADP: Adénosine Di phosphate

ASAT : Aspartate Amino Transférase

AMP : Adénosine Mono Phosphate

ATP: Adénosine Tri Phosphate

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

B

BNP: Brain Natriuretic Peptid

C

CK-MB : Créatine Kinase-MB

CPK: Créatine Phospho Kinase

CRP: Protéine C-Réactive

D

DGKC: Deutsche Gesells Chaftfür Klinische

D-G6P: D-Glucose-6-Phosphate

E

ECG: Electro Cardio Gramm

ECLIA: Electro Chimi Luminescence

EDTA: Éthylène Diamine Tétra-Acétique

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assays

EPG: Électrophorèse au Gel Polyacrylamide

H

HDL: Hight Density Lipoprotein

HK: Hexo Kinase

HTA: Hyper Tension Artérielle

H-FABP: Heart-Fatty Acid Binding Protein

I

IC : Insuffisance Cardiaque

ICAM : Inter Cellular Adhésion Molécule

IDM : Infarctus Myocardique

IFCC: Fédération Internationale de Chimie Clinique

IL-1: Inter Leukine- 1

L

LDH: Lactate Dés Hydrogénasse

LDL: Low Density Lipoprotein

M

MCP-1 : Monocyte Chemotactic Protein-1

M-CSF : Monocyte-ColonyStimulating Factor

N

NAC: N-Acétyl Cystéine

NAD⁺: Nicotamide Adénine Dinucléotide oxydé

NADH : Nicotamide Adénine Dinucléotide réduit

NADP⁺: Nicotamide Adénine Dinucléotide Phosphate oxydé

NADPH + H⁺: Nicotamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit

NYHA : New York Heart Association

O

OMS: Organisation Mondial de Santé

P

PET: type polyéthylène téréphtalate

PDGF: Plateld Derived Growth Factor

S

SCA: Syndrome Coronarien Aigu

SCE: Committee on Enzymes of the Scandinavian

SFBC: Société Française de Biologie Clinique

STAT : Short Turn Around Time

T

TnTc: Troponine Cardiaque T

TnIc: Troponine Cardiaque I

V

VCAM: Vasculaire Cell Adhésion Molécule

VD: Ventriculaire Droite

VG: Ventriculaire Gauche

Les maladies cardiovasculaires, coronariennes sont la première cause de mortalité dans le monde selon l'étude TAHINA (2007). Les affections cardio-vasculaires représentent 44.5 % des causes de décès en Algérie (110), particulièrement les cardiopathies ischémiques (SCA, IDM) qui constituent un véritable fléau de santé publique.

L'IDM est un accident grave, d'évolution fatale, secondaire à une ischémie du muscle cardiaque dont la prise en charge est un problème de santé publique par sa fréquence et sa gravité (78).

Depuis longtemps, les chercheurs pose la problématique pour découvrir un ou des marqueur(s) spécifique(s) et fiable(s) pour le diagnostic de pathologies en particulier pour les cardio-vasculaires. . La thématique des marqueurs cardiaques recouvrant un champ très vaste et de nombreux marqueurs protéiques ont vu le jour : la créatinine kinase MB (89), les troponines C, I ou T (8), le peptide natriurétique de type B ou BNP (96), la lactico-déshydrogénase (91), la myoglobine (122), ASAT., CRP (79). Il existe d'autres marqueurs non protéiques comme le taux de cholestérol LDL corrélé positivement au phénomène d'athérosclérose (53). Dans des études récentes Framingham, la troponine T suffit pour diagnostiquer les pathologies cardiovasculaires libéré lors d'une nécrose du tissu cardiaque.

Par ailleurs, le diagnostic doit être précis et rapide, pour une meilleure prise en charge thérapeutique car le pronostic vital est souvent engagé pour les patients des pathologies cardio-vasculaires.

Devant un syndrome coronarien aigu (SCA) typique, l'interrogatoire et/ou l'électrocardiogramme (ECG) suffisent au diagnostic (23).

Cependant, il existe des tableaux atypiques ou des signes cliniques trompeurs : l'absence de douleur chez le diabétique et la difficulté d'interprétation d'un ECG. L'émergence des nouveaux marqueurs biochimiques s'est imposé très taux dans le diagnostic et le pronostic de l'infarctus du myocarde car une précocité du diagnostic signifie un meilleur pronostic et meilleure prise en charge thérapeutique« thrombolyse » (41).

Le but principal de ce travail est une étude rétrospective sur 44 patients atteints de pathologies cardio-vasculaires (internés à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire , Nouvelle ville Ali Mendjeli , Constantine) associées à des marqueurs comme la Troponine T, la CK MB et le taux de cholestérol LDL ou HDL. Le choix de ces marqueurs est fait pour poser un diagnostic efficace et précis de la pathologie cardiaque et pour suivre leur évolution après un traitement.

A titre comparatif, nous avons choisi une population saine parmi le personnel de l'hôpital recruté au niveau du service de médecine du travail lors de la visite systématique des travailleurs.

Le cœur est un organe vital pour l'organisme humain car il permet le pompage et la distribution du sang, vecteur de nutriments et de l'oxygène, vers tous les tissus. Son atteinte peut être compromise pour un individu.

1.1- Rappel de l'anatomie du cœur

Le myocarde est un muscle strié dont la contraction permet l'éjection du sang dans les vaisseaux. Il est composé de deux pompes disposées en série, le cœur droit et le cœur gauche.

Les deux pompes fonctionnent de façon synchrone et sont divisées en oreillettes et ventricules. L'épaisseur de la paroi, qui forme chacune des cavités, est proportionnelle à l'activité mécanique de la paroi. Ainsi, le ventricule gauche est plus épais car la pompe gauche effectue plus de travail (86).

Le sens de la circulation sanguine va du cœur droit au cœur gauche (figure 1). 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 (figure 2). Le myocarde est tapissé à l'intérieur des cavités auriculaires et ventriculaires par un épithélium appelé endocarde, la portion médiane et superficielle est représentée par l'épivarde. L'ensemble est recouvert du péricarde pour former le tissu conjonctif. Le péricarde permet la contention du cœur et facilite les mouvements cardiaques. Entre l'épivarde et le péricarde sont concentrés sur quelques millilitres de liquide péricardique.

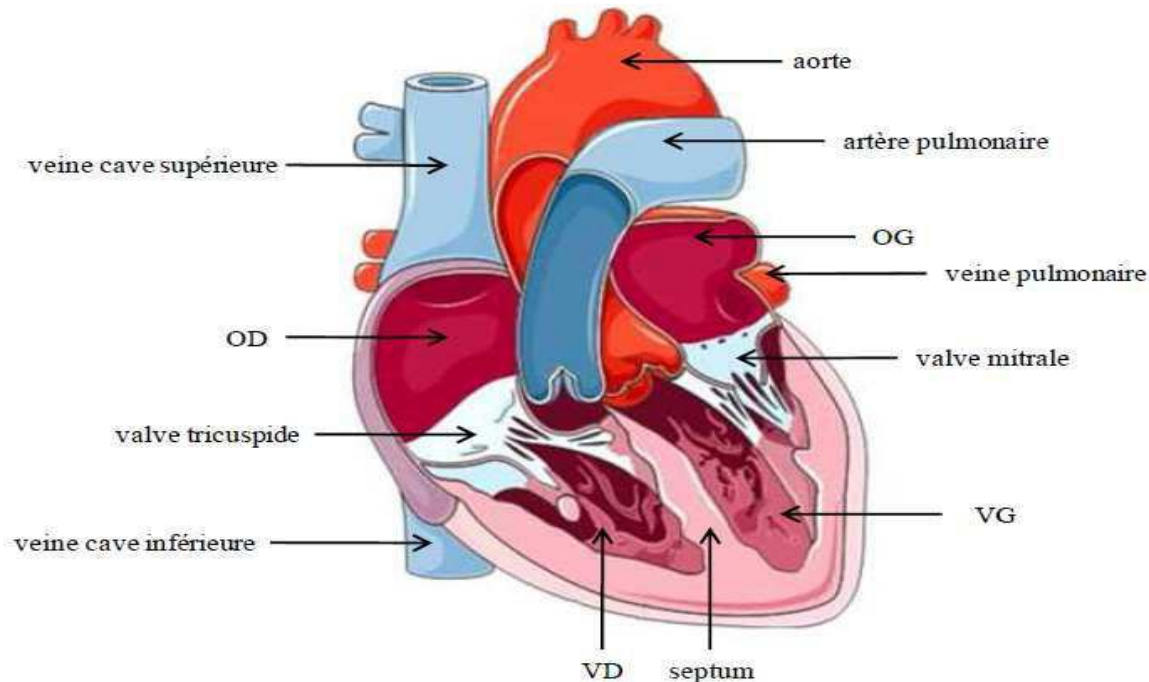


Figure 1 : Anatomie du cœur Ao : Aorte, AP : Artère Pulmonaire, VCI et VCS : Viene Cave Inf. et Suv.VP : Viene pulmonaire (5).

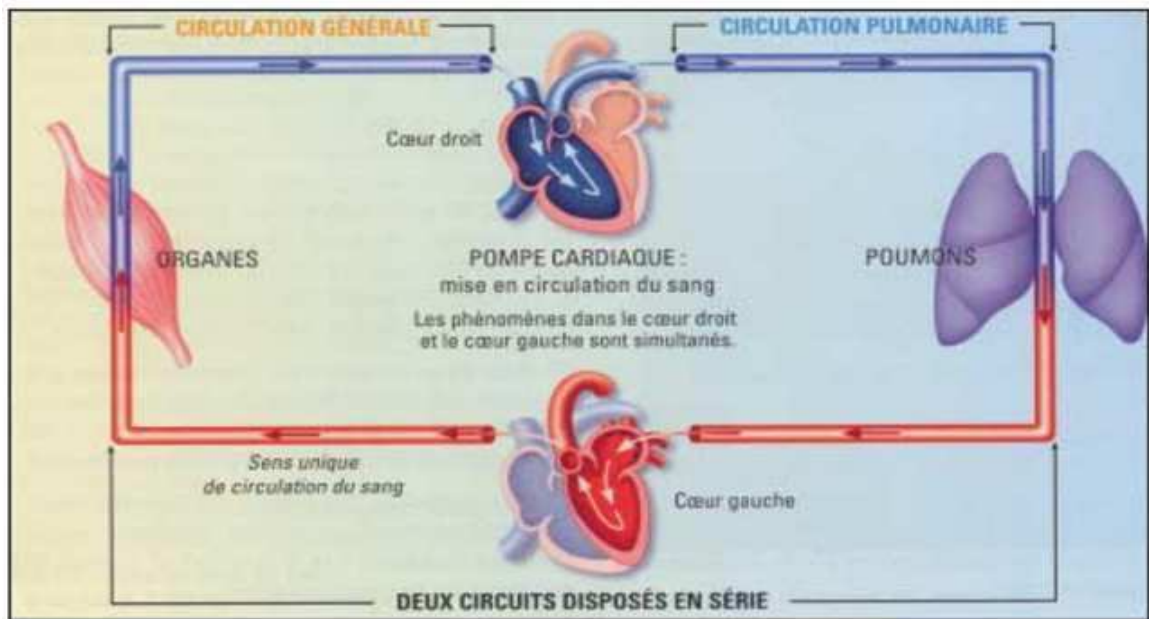


Figure 2 : Circulation sanguine dans le corps humain (5).

Le système artériel d'irrigation sanguine du cœur comprend deux **artères coronaires**. Ce nom vient du mot latin corona (couronne) car elles forment une couronne à la base des ventricules. Les artères **coronaires** droite et gauche partent à la base de l'aorte et se ramifient à la surface du cœur (figure 3). L'artère coronaire droite se distribue essentiellement dans le ventricule droit et sur la face postérieure du cœur. L'artère coronaire gauche se divise elle-même en deux troncs, l'artère interventriculaire antérieure qui assure la vascularisation de la majorité du myocarde et l'artère circonflexe. Les veines **coronaires** se réunissent dans le sinus coronaire débouchant dans l'oreillette droite (figure 3).

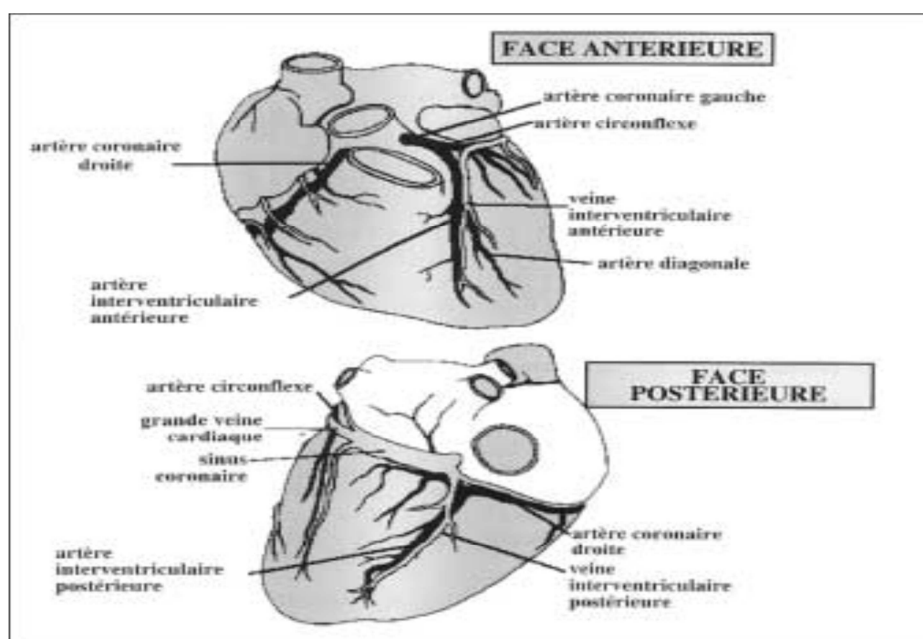


Figure 3 : Artères et veines coronaires (5).

1.2- Physiologie cardiaque

1.2.1. Physiologie cardiaque

Le rôle des artères coronaires est d'apporter l'oxygène et nutriments au myocarde. Le remplissage de la coronaire gauche est diastolique, celui de la coronaire droite systolique et diastolique. Un rétrécissement sur une artère coronaire entraîne la baisse du débit dans le territoire myocardique d'aval, et du coup est responsable de l'ischémie (39).

L'ischémie peut ne survenir qu'à l'effort, lors de tachycardie émotionnelle ou lors d'une anémie (39) (qui provoque une baisse de la capacité de transport de l'oxygène par le sang). Les artères coronaires sont qualifiées de terminales, c'est-à-dire qu'à un territoire myocardique donné correspond une artère ou une de ses branches seulement. Cette caractéristique anatomique explique l'existence d'un infarctus du myocarde car il n'y a pas de suppléance suffisante en cas de perte du flux dans un vaisseau coronaire.

1.2.2. Protéome cardiaque

Ensemble des protéines codés et traduites au niveau des cellules cardiaques qui jouent plusieurs rôles au niveau cardiaque : protéines enzymatique, contractile, membranaire, transporteur etc...

✓ *Protéome impliquée dans les mécanismes de la contraction cardiaque*

Le couplage entre l'activité électrique et l'activité mécanique est appelé couplage excitation contraction. Ce couplage 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 myosine possède des sites de fixation et des sites catalytiques d'hydrolyse de l'ATP (61). Le glissement des filaments est obtenu par le mouvement des têtes de myosine qui relient les deux types de filaments (Figure 4). Les filaments minces sont composés d'actine, de tropomyosine et de troponine et les filaments épais de myosine (figure 4). Le complexe des troponines est constitué de trois sous-unités : la troponine T liant le complexe des troponines à la tropomyosine, la troponine C liant le calcium et la troponine I inhibitrice de l'activité ATPasique de la myosine, en l'absence de calcium.

Dans les conditions physiologiques, les besoins énergétiques des cardiomyocytes, nécessaires à la contraction cardiaque, sont principalement assurés par la β -oxydation des acides gras et par la glycolyse (148). Cependant, les acides gras demeurent le substrat préféré pour le muscle cardiaque.

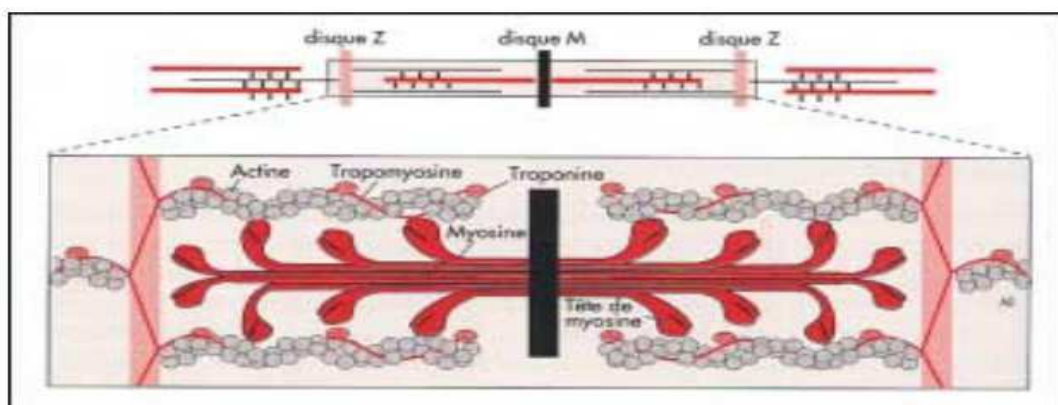


Figure 4 : Sous structure des éléments de sarcomère (70).

✓ *Protéome du métabolisme énergétique*

Néanmoins, ces deux voies conduisent à la production de plus de 90% des besoins énergétiques des cardiomyocytes (138). En effet, le produit final de la β -oxydation des acides gras et de la glycolyse est l'acétyl- CoA, qui va être oxydé dans le cycle de Krebs pour fournir l'énergie sous forme d'ATP nécessaire à la contraction du myocarde.

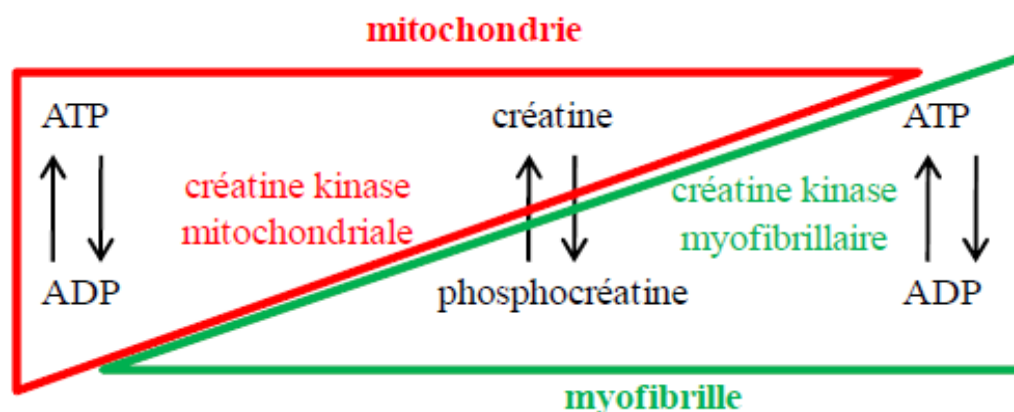


Figure 5 : Le système créatine kinase (109).

La production de NADH lors du cycle de Krebs conduit à la synthèse d'ATP par la phosphorylation oxydative de la chaîne respiratoire mitochondriale, source principale d'énergie pour la contraction des cardiomyocytes (148). En effet, les mitochondries représentent 35% du volume des cardiomyocytes sains (149). Les molécules d'ATP sont ensuite transférées dans les myofibrilles, responsables de la contraction des cellules par l'intermédiaire du système créatine kinase. En effet, l'ATP et la créatine vont s'associer pour donner de la phosphocréatine, qui est plus petite que l'ATP et diffuse donc rapidement de la mitochondrie aux myofibrilles où l'ATP se reformera (109) (Figure5).

1.3- Description des affections cardiaques

1.3.1. La maladie athérosclérose

➤ *Genèse de la plaque*

La description de l'athérosclérose fait intervenir plusieurs stades évolutifs successifs : la strie lipidique, la lésion fibro-lipidique et la plaque compliquée. Les acteurs responsables dans la genèse de la plaque d'athérome sont maintenant connus : les lipoprotéines et 4 types cellulaires : les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les lymphocytes (129). Plusieurs mécanismes s'associent pour aboutir à la formation de la plaque : la pénétration des lipoprotéines dans l'intima artériel ; le recrutement des monocytes et leur transformation en macrophages puis en cellules spumeuses ; la réaction inflammatoire ; enfin, la formation de la chape fibreuse (ou fibromusculaire) (50).

➤ *Pénétration et accumulation des lipoprotéines dans l'intima artériel*

La paroi d'une artère normale est constituée de 3 tuniques : l'intima, le média et l'adventice. L'intima regroupe l'endothélium et l'espace sous endothélial ; la limitante élastique interne sépare l'intima du média. La première étape de l'athérosclérose est l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL ; LDL-cholestérol) dans l'intima (118). Il s'agit d'un phénomène passif qui est secondaire à un déséquilibre entre les entrées et les sorties ; on comprend d'emblée que la quantité de LDL-cholestérol dans la circulation sera un élément déterminant de la formation des plaques d'athérosclérose (76). Cette phase d'infiltration lipidique est suivie de modifications oxydatives des LDL (116). Il s'agit d'une étape absolument indispensable à la formation de la plaque ; en effet, la présence de macrophages dans la paroi vasculaire semble liée à la présence de LDL oxydées. L'oxydation des LDL se déroule in situ, dans l'espace intimal, et fait intervenir différents mécanismes enzymatiques et non enzymatiques (26).

1.3.2. Angor stable

Le principal symptôme de la **maladie coronaire** est la douleur thoracique ou **angor**. Cette douleur est habituellement localisée au centre de la poitrine puis s'irradie dans le cou, l'épaule, le bras ou la mâchoire inférieure (29). Cependant, des sensations brèves, de coups de couteau ou de piqûres localisées à une zone très limitée ne sont habituellement pas de l'**angor**. Il est ainsi important, pour le médecin, de distinguer la **douleur angineuse** des autres causes de douleur thoracique. Pour la plupart des patients, ces symptômes surviennent pendant ou après l'exercice physique, une émotion, un stress (32).

En général, la douleur de l'**angor stable** régresse et disparaît quand l'activité ayant provoqué la crise est interrompue.

L'ischémie peut occasionnellement survenir sans symptômes d'**angor** ou autre inconfort et est dite alors « silencieuse ». Certains patients peuvent ne présenter que des épisodes d'**ischémie silencieuse** alors que d'autres auront des épisodes silencieux avec de l'**angor** clinique. Le danger potentiel de l'**ischémie silencieuse** est, qu'inconscient de la diminution du flux sanguin dans le muscle cardiaque, le malade soit moins sensible à la nécessité de réduire son activité. Le diagnostic, la signification et le traitement de l'**ischémie silencieuse** font l'objet de recherche actuellement.

La **douleur angineuse**, habituellement, commence progressivement, dure plusieurs minutes et diminue lorsque l'individu arrête son activité ou après administration d'un médicament qui réduit le travail cardiaque comme la **trinitrine**. Cette douleur provient de l'œsophage, de l'estomac, par exemple un reflux acide gastro-œsophagien, d'une obstruction des canaux biliaires, de l'inflammation des cartilages de la paroi thoracique (29).

1.3.3. Les syndromes coronariens aigus

La terminologie de l'urgence coronaire a évolué au cours des dernières années. Le terme « syndromes coronariens aigus » (SCA) s'est généralisé. Il désigne une douleur thoracique suspecte d'être d'origine coronarienne. Le tracé de l'électrocardiogramme (figure 6) divise ce cadre très large en SCA avec sus-décalage du segment ST et SCA sans sus-décalage du segment ST. Cette répartition est essentielle et conditionne le traitement. Les SCA avec sus décalage de ST sont presque toujours dus à l'obstruction complète d'une artère coronaire. Ils correspondent à l'infarctus du myocarde «classique ».

Les SCA sans sus-décalage du segment ST constituent un groupe beaucoup plus vaste et hétérogène. Ils sont habituellement dus à l'obstruction incomplète d'une artère coronaire. Le traitement thrombolytique serait inefficace voire délétère dans ce groupe. Leur prise en charge repose sur une stratification du risque qui utilise toujours des critères cliniques et électrocardiographiques, et surtout maintenant la troponine. Ce marqueur biologique de lésion myocardique a ici une valeur pronostique considérable. Selon la classification récemment révisée, les angors instables avec augmentation de troponine sont à considérer comme des infarctus et seront classés en « infarctus sans sus-décalage du segment ST. La prise en charge optimale des SCA sans sus-décalage du segment ST reste encore discutée (57).

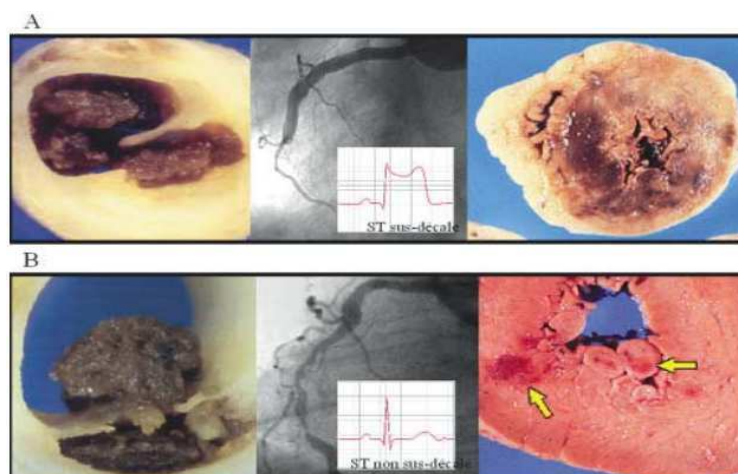


Figure 6 : Les syndromes coronariens aigus avec et sans sus-décalage de segment ST (29).

1.3.4. Infarctus du myocarde ou IDM

L'IDM) se définit comme une nécrose d'une partie plus ou moins importante du myocarde induite par une ischémie prolongée suite à une diminution de l'apport sanguin en oxygène par les artères coronaires qui irriguent le myocarde. Dans la majorité des cas, l'IDM est une complication aiguë de l'athérosclérose coronaire (134). La plaque d'athérome constitue l'élément caractéristique de l'athérosclérose et sa rupture est à l'origine de l'IDM (4). La rupture de la plaque d'athérome met en contact le sang circulant avec le sous endothélium des artères.

Les macromolécules, connues pour favoriser la coagulation sanguine, sont principalement le collagène, les microfibrilles, la fibronectine, la thrombospondine, le facteur de Von Willebrand et les glycosaminoglycanes (134).

Les différentes étapes du mécanisme physiopathologique de l'IDM sont présentées dans la figure 7.

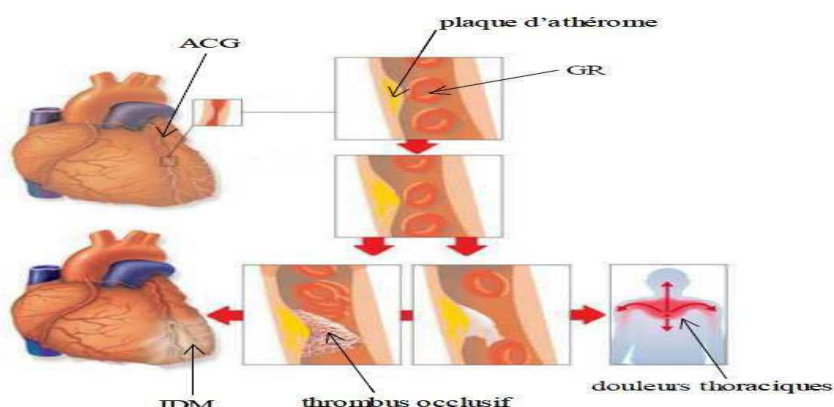


Figure 7 : Représentation schématique du mécanisme physiopathologique de l'IDM (70). ACG : artère coronaire gauche, GR : globules rouges.

Selon les nouveaux critères de la Société Européenne de Cardiologie et du Collège Américain de Cardiologie, le diagnostic définitif d'IDM est posé lorsque le patient présente au moins 2 des 3 critères suivants :

- *des symptômes d'ischémie* tels que des douleurs thoraciques angineuses rétro sternales en barres oppressantes irradiant dans le bras gauche et la mâchoire accompagnées de sueurs sous l'effet de la trinitrine, un puissant vasodilatateur (1).

- *des troubles de l'électrocardiogramme* (ECG) qui permet de mettre en évidence des troubles de la repolarisation, de type sus-décalage du segment ST, systématisé à un territoire artériel.

- *une augmentation du niveau plasmatique des biomarqueurs* de l'IDM, de préférence les troponines T (TnT) ou I (TnI) qui présentent à la fois une meilleure spécificité et une meilleure sensibilité que les autres biomarqueurs connus de l'IDM tels que la fraction myocardique de la créatine kinase (CK-MB) (8).

Pour finir, les IDM peuvent être classés en fonction de leur taille (134):

- ✓ *microscopique*, lorsque la nécrose est focalisée en un point.
- ✓ *petit*, lorsque la nécrose concerne moins de 10% du myocarde.
- ✓ *modéré*, lorsque la nécrose concerne 10 à 30% du myocarde.
- ✓ *important*, lorsque la nécrose concerne plus de 30% du myocarde.

Cependant, le cœur n'est pas le seul organe atteint lors d'un important IDM puisque la diminution du débit cardiaque induit par cette pathologie peut avoir des conséquences néfastes sur les poumons en entraînant une congestion pulmonaire, sur les reins, par conséquent, une insuffisance rénale ou sur le pancréas en inhibant la sécrétion d'insuline (134) et donc un effet sur le métabolisme régulé par cette hormone.

➤ *Facteurs de risque*

L'IDM, comme la majorité des pathologies cardiovasculaires, est une pathologie multifactorielle avec des nombreux facteurs de risque tant génétiques qu'environnementaux pouvant agir en synergie.

Actuellement, plus de 300 facteurs de risque cardiovasculaire sont évoqués avec un impact plus ou moins conséquent sur la physiopathologie (117). De façon générale, il faut distinguer les facteurs de risque irréversibles, principalement génétiques, des facteurs de risque réversibles. Ces derniers représentent 80% du risque de développer une pathologie cardiovasculaire (117).

➤ *Facteurs de risque irréversibles*

L'un des principaux facteurs de risque irréversibles de l'IDM est l'*âge*. En effet, la dégénérescence de la paroi artérielle avec l'âge a un impact direct sur la survenue d'IDM, avec une augmentation du risque à partir de 50 ans et un risque maximum à 65 ans (30).

L'incidence de l'IDM varie également en fonction du *sexe* avec une augmentation du risque dans la population masculine ou en cas de ménopause précoce chez la femme (30). Cette différence est particulièrement marquée jusqu'à 65 ans.

Les *antécédents familiaux* d'IDM augmentent également le risque dans la descendance, ce qui peut être en partie imputable aux nombreux *facteurs génétiques* de l'IDM qui ont cependant un impact relativement restreint (117). En effet, l'ensemble des facteurs irréversibles représente 20% du risque de développer une pathologie cardiovasculaire (117).

➤ *Facteurs de risque réversibles*

Les principaux facteurs de risque réversibles sont mis en évidence par l'étude de Framingham et al 1948. Cette enquête porte sur une cohorte de 5200 habitants suivis depuis 1949 et a notamment permis de mettre en évidence le lien entre la morbi-mortalité cardiovasculaire et le tabagisme, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle.

Parmi les facteurs de risque réversibles, le *tabagisme* est le plus fortement corrélé avec le risque d'IDM (156). Cette corrélation est d'autant plus importante que le sujet est jeune puisque 58% des IDM chez les hommes de moins de 40 ans sont imputables au tabagisme (30). Le tabagisme passif augmente également le risque cardiovasculaire (58). Sur le plan physiopathologique, la consommation de cigarettes va entraîner une augmentation du taux des LDL oxydées suite à un stress oxydatif et la synthèse d'interleukines pro inflammatoires (115) qui vont induire une réponse inflammatoire pouvant provoquer le risque de rupture de la plaque d'athérome, aboutissant à une thrombose (6).

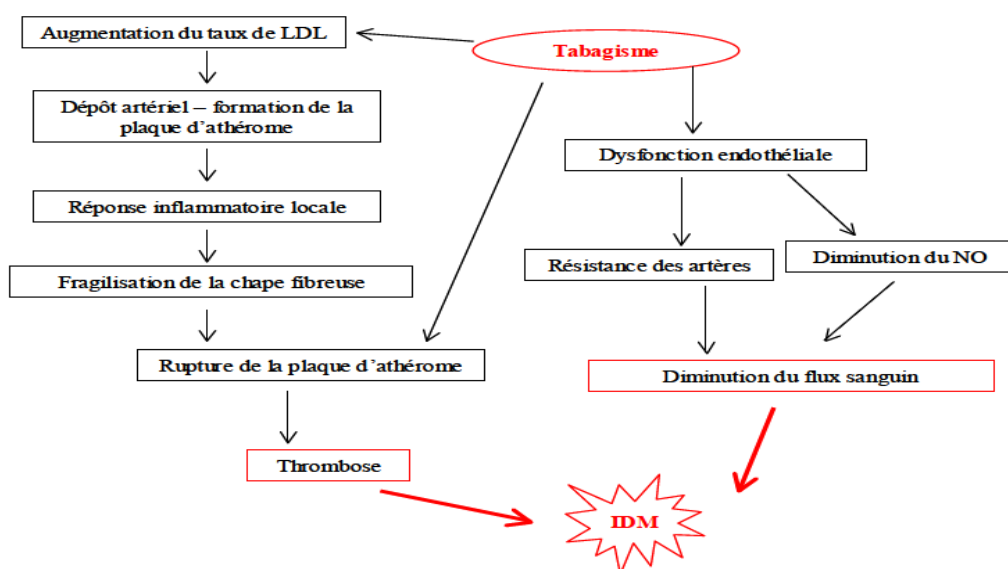


Figure 8 : Mécanisme d'action du tabagisme sur le risque d'IDM (6).

Le tabagisme induit aussi une dysfonction endothéliale qui a pour conséquence une diminution du flux sanguin en augmentant la résistance des artères à ce flux mais également en diminuant la vasodilatation induite par le NO (6). L'accumulation de ces différents facteurs va augmenter le risque d'IDM (Figure 8).

La **dyslipidémie**, traduite par une augmentation du taux de LDL-cholestérol (supérieure à 4,13 mmol/L pour les hommes et 3,87 mmol/L pour les femmes) ou une diminution du taux de HDL-cholestérol (inférieure à 0,45 g/L chez les hommes et à 0,55 g/L chez les femmes), est également un facteur de risque important de l'IDM (125).

En effet, une étude portant sur une population japonaise à forte consommation de tabac, mais à faible taux d'IDM, a mis en évidence un effet protecteur d'un faible taux en LDL-cholestérol dans cette population comparée aux populations de fumeurs classiques qui présentent un taux élevé de LDL-cholestérol (117). L'effet néfaste d'un taux élevé de LDL-cholestérol peut s'expliquer par l'augmentation du risque de formation d'une plaque d'athérome, à l'inverse d'un taux élevé de HDL-cholestérol (125).

L'**hypertension artérielle** (HTA) se définit par une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg. Les patients présentant une HTA ont un risque 4 fois supérieur à la normale de développer un IDM (51). Sur le plan physiopathologique, l'HTA cause un remodelage vasculaire conduisant à une perte des capacités vasodilatatrices des vaisseaux et à une dysfonction endothéliale (51). Elle est également fortement corrélée au diabète de type 2 (51) ainsi qu'à une augmentation de la fréquence cardiaque associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (114).

Le **diabète de type 2**, qui se définit par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L, est également un facteur de risque indépendant de l'IDM (51). En effet, une augmentation de la mortalité cardiovasculaire a été mise en évidence chez les patients diabétiques (21). Sur le plan physiopathologique, les patients diabétiques présentent des altérations de la microcirculation conduisant là-encore à une dysfonction endothéliale (51).

L'**obésité abdominale**, définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30 ou un tour de taille supérieur à 102 centimètres chez les hommes et 88 centimètres chez la femme, doublerait le risque de développer un IDM par rapport à la population générale (156). Une corrélation entre l'obésité abdominale et la mortalité cardiovasculaire est également mise en évidence (125). D'autre part, le manque d'activité sportive directement lié à l'obésité abdominale et favorise également le risque d'IDM (33).

Outre ces facteurs de risque cardiovasculaire majeurs, de nombreuses études mettent en évidence des facteurs de risque secondaires. Les effets néfastes de la **pollution atmosphérique** sur la mortalité cardiovasculaire ont notamment été rapportés (30). Par ailleurs de nombreuses études se

sont intéressées au lien entre la *consommation modérée ou excessive d'alcool* et le risque cardiovasculaire. Ces études ont mis en évidence qu'une consommation modérée d'alcool (un verre par jour pour les femmes et deux verres par jour pour les hommes) avait un effet protecteur contrairement à une consommation excessive d'alcool qui accroît le risque d'IDM (44). La *dépression sévère* et le *stress* peuvent également intervenir sur le risque d'IDM par une augmentation de l'inflammation pouvant conduire à la rupture de la plaque d'athérome (83). Enfin, la *consommation de fruits et légumes* aurait quant à elle un effet bénéfique sur le risque cardiovasculaire par une action anti-oxydante sur les LDL oxydés à l'origine de l'IDM (33).

En conclusion, il existe de nombreux facteurs de risque environnementaux qui représentent environ 80% du risque de développer une pathologie cardiovasculaire (117). Pour limiter l'impact de ces facteurs sur la pathologie, de nombreuses campagnes de prévention sont mises en place (117). Malgré tout, si une meilleure prise en charge des principaux facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'HTA, le tabagisme ou l'hypercholestérolémie sont observée dans de nombreux pays ces dernières années, la prévalence de l'obésité abdominale et du diabète de type 2 ne cesse quant à elle d'augmenter (30).

➤ *Biomarqueurs et dépistage*

Le diagnostic d'IDM se base dans un premier temps sur les *douleurs thoraciques* angineuses de repos, de durée prolongée et résistantes à la trinitrine (1).

L'*ECG* joue alors un rôle essentiel dans le diagnostic de l'IDM puisqu'il s'agit de l'examen réalisé dès l'apparition de ces symptômes (134). Celui-ci permet de poser un diagnostic préliminaire et ainsi de débiter de façon précoce la prise en charge thérapeutique du patient (121). En effet, cet examen permet de mettre en évidence un trouble de la repolarisation de type sus-décalage du segment ST, systématisé à un territoire artériel en mesurant une différence de potentiel extracellulaire entre les différentes régions du myocarde.

Les principaux *biomarqueurs plasmatiques* de l'IDM sont générés lors de la nécrose des cardiomyocytes. C'est notamment le cas des troponines cardiaques, de la CK-MB et de la myoglobine (134).

Parmi ces biomarqueurs, le dosage plasmatique des troponines cardiaques est privilégié dans le diagnostic de l'IDM (8). En effet, des études récentes (105) ont décrit les troponines comme des marqueurs plus sensibles et plus spécifiques que les autres biomarqueurs plasmatiques, en particulier avec l'arrivée des dosages ultrasensibles des troponines. De plus, l'estimation de la taille de l'IDM peut être approchée par le dosage de ces dernières puisque la quantité de troponines libérée dans le plasma semble proportionnelle à la taille de la zone infarctée (119). Il ne s'agit cependant pas d'un biomarqueur parfait puisque le taux de troponine plasmatique n'est pas

délectable de manière précoce (105). De plus, l'élévation de ce taux reflète une souffrance myocardique non spécifique à l'ischémie. En effet, une augmentation du taux de troponine peut, par exemple, être retrouvée lors d'une myocardite (38). Lorsque l'utilisation des troponines cardiaques n'est pas disponible, la CK-MB peut être utilisée (8). Cependant, comme les troponines, il ne s'agit pas d'un biomarqueur précoce (105). Et en dépit d'une sensibilité satisfaisante, la CK-MB ne présente pas une bonne spécificité puisqu'elle peut être détectée lors de toute souffrance musculaire (105).

Enfin, le dosage des myoglobines a l'avantage d'être plus précoce mais souffre également d'un manque de spécificité myocardique puisque la myoglobine est également libérée dans le plasma lors de toute atteinte musculaire (103) (Figure 9).

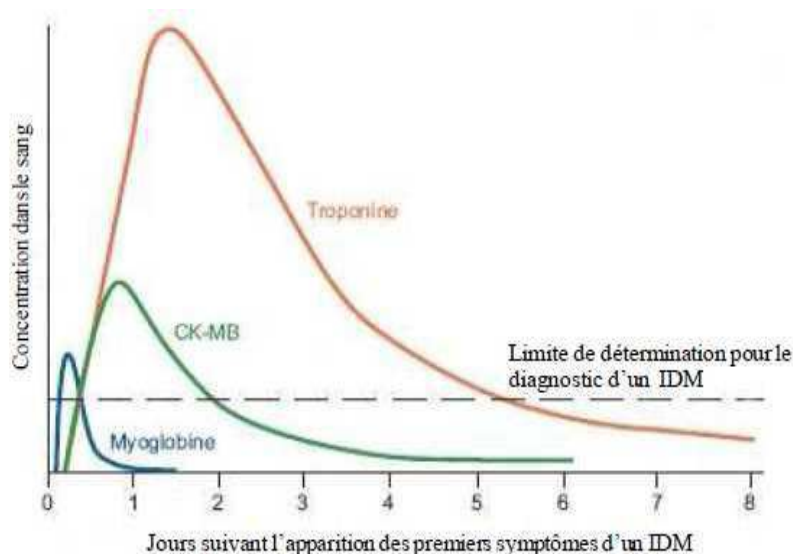


Figure 9 : Concentration et détection des principaux biomarqueurs de l'IDM.

CK-MB : fraction myocardique de la créatine kinase (103)

De nombreuses études sont menées afin de mettre en évidence des biomarqueurs précoces de l'IDM. Ainsi, des biomarqueurs libérés lors de l'ischémie myocardique, tels que la choline, les acides gras libres ou l'albumine modifiée sont décrits (134) et la « H-FABP » ou Heart-Fatty Acid Binding Protein (24).

Certains facteurs libérés lors de la réponse inflammatoire mise en jeu en réponse à la nécrose myocardique tels que la protéine C-réactive (CRP) ou l'interleukine 18 (IL-18) sont également décrits (105). Cependant, ces biomarqueurs présentent une sensibilité et une spécificité toujours inférieures à celles des troponines, suggérant de prendre en compte plusieurs biomarqueurs pour un même diagnostic.

1.3.5. Insuffisance cardiaque

➤ *Définition*

L'insuffisance cardiaque (IC) se définit comme l'incapacité du muscle cardiaque à fournir un débit sanguin adapté aux besoins métaboliques et fonctionnels de l'organisme (107).

L'inadéquation entre la fonction de pompe cardiaque et les besoins de l'organisme se traduit par une augmentation des pressions ventriculaires et/ou une diminution du débit cardiaque.

L'IC dite compensée est asymptomatique alors que l'IC dite décompensée voit apparaître les premiers symptômes cliniques. L'IC peut alors être classée en fonction de sa sévérité selon les critères de la *New York Heart Association* (NYHA) (71). Le stade NYHA I caractérise l'IC asymptomatique, le stade NYHA II caractérise une IC asymptomatique au repos et devenant manifeste après un effort physique important, le stade NYHA III caractérise une IC asymptomatique au repos et devenant manifeste au moindre effort physique et le stade NYHA IV caractérise une IC symptomatique au repos (71).

L'IC peut également être classée en fonction de sa localisation, on parlera alors d'insuffisance ventriculaire gauche lorsque la défaillance atteint le VG, d'insuffisance ventriculaire droite lorsque la défaillance atteint le VD et d'IC globale lorsque les deux ventricules sont atteints. Enfin, il est possible de distinguer schématiquement les IC avec altération de la fonction systolique et les IC avec fonction systolique normale. L'IC avec altération de la fonction systolique est la plus fréquente et peut être induite par une surcharge mécanique du VG ou un défaut de contractilité myocardique.

L'IC est une conséquence commune à de nombreuses pathologies cardiaques, telles que les atteintes myocardiques, péricardiques ou valvulaires. En effet, l'IC peut être induite par le RVG post-IDM, ce qui représente 60 à 70% des cas, mais également par une HTA représentant 20 à 30% des cas (71).

1.4- Statistiques sur les pathologies cardiovasculaires

1.4.1. Dans le monde

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde : il meurt chaque année plus de personnes en raison de maladies cardiovasculaires que de toute autre cause. On estime à 17,5 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires, soit 32% de la mortalité mondiale totale (OMS 2015). Parmi ces décès, on estime que 7,4 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un AVC (OMS 2015).

Sur les 16 millions de décès survenant avant l'âge de 70 ans et liés à des maladies non transmissibles, 82% se produisent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire et 37% sont imputables aux maladies cardiovasculaires (159).

Il est possible de prévenir la plupart des maladies cardiovasculaires en s'attaquant aux facteurs de risque comportementaux – tabagisme, mauvaise alimentation et obésité, sédentarité et utilisation nocive de l'alcool – à l'aide de stratégies à l'échelle de la population. Ou à des facteurs de risque intrinsèques - l'hypertension, le diabète, l'hyperlipidémie ou une maladie déjà installée. (159). Ces catégories de patients nécessitent une détection précoce et une prise en charge comprenant un soutien psychologique et des médicaments selon les besoins.

1.4.2- En Algérie

44,5 % des décès en Algérie sont dus aux maladies cardiaques et ils dépassent les décès causés par les accidents de la route, révélation faite le Professeur Djamel-Eddine NIBOUCHE, Cardiologue, Le réseau de soins est une nécessité, en raison de l'incidence et de la mortalité, élevées, du syndrome coronarien aigu, en Algérie (110).

A ce titre, il a plaidé pour la réhabilitation du médecin de famille. « Chaque famille devrait avoir son médecin approprié, a-t-il souligné en substance, rappelant au passage que, « malheureusement, 98% des malades qui se rendent vers les hôpitaux ne sont pas des cas d'urgence ».

« Le médecin généraliste est dévalorisé et il est urgent qu'il reprenne la place qui lui revient », a martelé le Professeur NIBOUCHE, en insistant notamment sur les bienfaits d'une mise à niveau pour les praticiens de santé

1.5- Biomarqueurs des pathologies cardiaques

- **Troponines**

Actuellement, même si les troponines cardiaques s'avèrent être les biomarqueurs de choix, il n'existe pas de solution idéale. C'est pourquoi il est recommandé de prendre en compte au moins deux des trois critères que sont les douleurs thoraciques, les troubles de l'ECG et le dosage de d'autres biomarqueurs afin d'établir le diagnostic d'IDM et d'instaurer la meilleure thérapeutique pour le patient (8). Les troponines sont des protéines structurelles du système contractile des myocytes qui régulent l'activité du muscle en fonction du calcium intracellulaire. Elles sont constituées de trois sous-unités : la troponine T, la C et la I. La troponine T comporte deux isoformes distinctes, de localisation tissulaire spécifique : un pour les muscles striés et un pour le myocarde (cTnT) (17). Trois isoformes tissu-spécifique de la troponine I ont été identifiées dont la cTnI dans le myocarde. Après un infarctus du myocarde, les taux de cTnT et cTnI s'élèvent après deux à quatre heures, avec un pic plasmatique aux alentours de la 14^e heure et restent élevés pendant 75 à 140 heures pour la troponine I et plus de dix jours pour la troponine T (8). La cinétique de la cTnT est biphasique, avec un second pic quatre jours environ après l'IDM (8). L'augmentation de la troponine peut être observée, en dehors du syndrome coronarien aigu (SCA), dans l'évolution d'autres cardiopathies, comme l'insuffisance ventriculaire aiguë, les péricardites, les myocardites, les contusions myocardiques, les arythmies sévères, le cœur pulmonaire aigu, ou dans certaines atteintes non ischémiques, comme les toxicités médicamenteuses, les chimiothérapies cardiotoxiques, les polytraumatismes, etc.

À l'exception des dosages de la TnT proposés par un seul fabricant, les dosages de la TnI sont proposés par plusieurs fabricants. L'ensemble de ces technologies repose sur des dosages de type ELISA avec un ou deux anticorps de capture et un anticorps de révélation. Ces analyses ne sont pas standardisées, mais un étalon international est défini (complexe ternaire TnI-TnT-TnC) ; les fournisseurs doivent proposer des dosages qui sont traçables à cet étalon international. La grande hétérogénéité des résultats des troponines et l'absence actuelle de transférabilité des résultats des analyses entre les systèmes ont plusieurs explications : hétérogénéité des formes circulantes, absence d'homogénéité des épitopes reconnus par les différents dosages, différences entre calibrant, technologies différentes, interférences analytiques, etc. Les dosages des troponines n'étant pas standardisés, il est déconseillé d'utiliser indifféremment des techniques différentes, surtout en cas de suivi des patients. Le seuil décisionnel 99^e percentile d'une population de référence (19) est défini pour chaque méthode de dosage et est une donnée propre du test

Récemment, des techniques de dosage dites « ultrasensibles » de la troponine sont commercialisées, avec un seuil de détection proche de la dizaine de ng/l et une précision analytique à 10 % pour des valeurs proches (89). Elles sont une meilleure fiabilité analytique pour la détection plus fiable de petites variations de ce marqueur (131).

- **Le BNP et NT-proBNP**

Actuellement, les principaux biomarqueurs de l'IC sont le BNP et le fragment aminoterminal du proBNP, appelé NT-proBNP (96). Physiologiquement, le proBNP, précurseur de cette voie, est synthétisée dans les cardiomyocytes sous forme inactive.

Ce précurseur subira alors un premier clivage pour libérer, dans les cardiomyocytes, un peptide signal de 26 acides aminés ainsi que le proBNP qui est encore inactif (96).

Ce proBNP sera à son tour clivé pour libérer dans le sang, le BNP et le fragment NT-proBNP, inactif, lors de modifications importantes du volume et des pressions ventriculaires (96) (Figure 10).

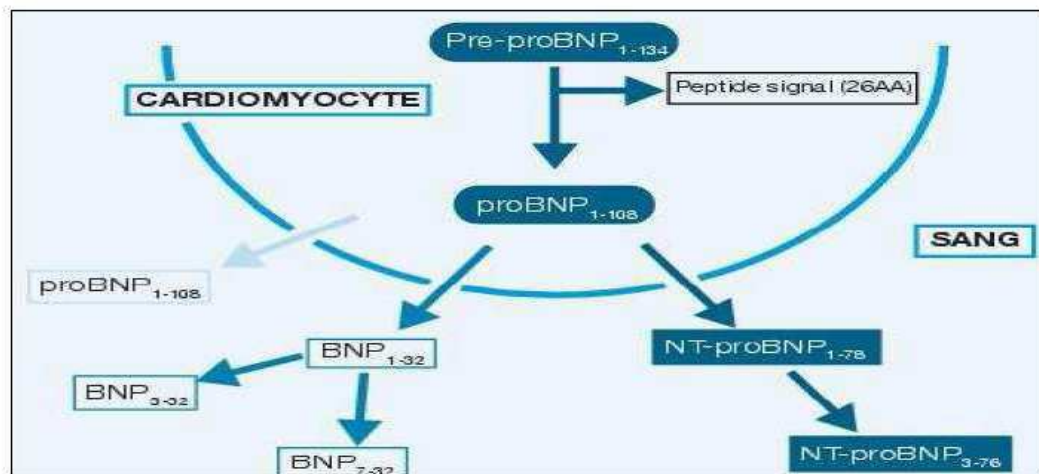


Figure 10 : Voie de synthèse du BNP et du NT pro BNP (96).

Le BNP, ainsi libéré, induira une vasodilatation artérielle, notamment par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone mais également les processus de diurèse et de natriurèse ainsi qu'une inhibition du système nerveux sympathique (25).

Actuellement, si les troponines cardiaques sont considérées comme les meilleurs biomarqueurs de l'IDM, le BNP et le NT-proBNP sont quant à eux considérés comme les meilleurs biomarqueurs de l'IC (96).

- **Anciens marqueurs cardiaques (ASAT, LDH, CPK)**

L'ASAT est une enzyme intracellulaire qui catalyse le transfert réversible du groupe aminé-NH₂ sur les acides alpha-acétiques. Elle est présente principalement dans le myocarde, le foie et le muscle squelettique (113). Une lyse cellulaire de ces organes entraîne donc une augmentation de ce marqueur dans le sang. En pratique, l'utilisation du dosage de l'ASAT est surtout retrouvée au cours des atteintes hépatiques (hépatite, cirrhose, cancer, etc.), des myopathies et de l'infarctus du myocarde (IDM) (137).

La LDH est une enzyme cytoplasmique qui catalyse la transformation du pyruvate en lactate ou la réaction inverse, en présence du NADH/ NAD⁺. Elle se trouve dans différents organes : reins, cœur, muscles, pancréas, rate, foie, etc... (89). Le dosage de ce marqueur est ainsi réalisé en hématologie, en oncologie, en cardiologie (IDM et suspicion d'hémolyse sur prothèse ou plastie dans les cardiopathies valvulaires et congénitales graves de l'adulte) et dans de nombreuses autres spécialités.

La créatine phosphokinase totale est une enzyme intracellulaire qui catalyse la phosphorylation réversible de la créatine en créatine-phosphate par le complexe Mg²⁺-ATP. Elle se trouve en majorité dans les muscles squelettiques et cardiaques (95), d'où son dosage lors des atteintes musculaires ou cardiaques (IDM).

La myoglobine est une protéine cytoplasmique des muscles striés (muscles squelettiques et myocarde). Elle participe au transport de l'oxygène dans les myocytes, et constitue également un réservoir d'oxygène. Le taux sérique de myoglobine augmente environ 2 heures après un infarctus du myocarde, ce qui en fait le marqueur le plus précoce de cette pathologie (103). La concentration en myoglobine atteint sa valeur maximale entre 4 à 12 heures ; après résolution de l'ischémie, elle diminue ensuite relativement vite pour retomber à son niveau normal après environ 24 heures (103). La valeur prédictive négative de ce marqueur pour le diagnostic de l'IDM étant élevée, l'absence d'augmentation peut permettre un diagnostic d'exclusion. Le dosage de la myoglobine dans le sérum est donc utilisé pour le diagnostic précoce de l'infarctus aigu du myocarde, mais aussi pour détecter une récurrence précoce d'infarctus et pour attester du succès de la reperfusion après un traitement thrombolytique (62). Une augmentation du taux de myoglobine peut également se rencontrer lors de lésions des muscles squelettiques ou dans les insuffisances rénales graves. La spécificité diagnostique de la myoglobine est par conséquent faible, et l'utilisation de ce dosage sera éventuellement à réévaluer après diffusion de la technique de dosage ultrasensible des troponines. Le dosage de la myoglobine n'est pas standardisé (89). Les valeurs usuelles dépendent de la méthode utilisée, à savoir l'immunonéphélométrie, la turbidimétrie ou encore l'immunoenzymologie.

La Créatine kinase MB est une des 3 isoenzymes de la CPK. Contrairement à la CPK, l'isomère MB est retrouvé de manière prédominante au niveau du myocarde, mais n'est cependant pas spécifique de celui-ci puisqu'il est également retrouvé dans le muscle squelettique, la rate et la prostate (89). Sa concentration devient détectable par les techniques massiques (méthode immunométrique pondérale) dans les 3 à 12 heures suivant un infarctus du myocarde, avec un pic vers la 24e heure et un retour à la normale dans les 72 heures (89).

L'intérêt du dosage de la CK-MB massique réside dans son augmentation plus précoce et sa plus grande sensibilité par rapport à la mesure de l'activité de la CK-MB par immuno-inhibition. La technique massique élimine aussi totalement les interférences analytiques (isoenzymes BB et macroenzymes CK) et est standardisée. Le dosage de la CK-MB est utilisé dans le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde (mais elle serait moins sensible que la myoglobine dans cet usage), pour estimer le moment de survenue de l'infarctus, sa taille et son extension, et diagnostiquer la récurrence d'ischémie ou d'infarctus (89).

1.6- Prévention et recommandations selon l'OMS

Sous la direction de l'OMS, l'ensemble des États Membres (194 pays) ont souscrits en 2013, à des mécanismes mondiaux permettant de réduire la charge évitable des maladies non transmissibles, et notamment au Plan d'Action Mondial de l'OMS pour la lutte contre les maladies non transmissibles 2013-2020. Ce plan vise à réduire de 25% d'ici 2025 le nombre de décès prématurés liés aux maladies non transmissibles moyennant neuf cibles mondiales volontaires. Deux d'entre elles portent directement sur la lutte contre les maladies cardiovasculaires.

La sixième cible figurant dans le Plan d'Action Mondial préconise de réduire d'un quart la prévalence mondiale de l'hypertension (159). L'hypertension est l'un des principaux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. La prévalence mondiale de l'hypertension (définie comme une tension artérielle systolique et/ou diastolique $\geq 140/90$ mmHg) chez les adultes de 18 ans et plus s'établit autour de 22% en 2014 (159). Cette réduction est possible grâce à la mise en œuvre de politiques qui, à l'échelle de la population, tendent à amoindrir les facteurs de risque comportementaux – usage nocif de l'alcool, sédentarité, surpoids, obésité et apport élevé en sel. Il faut adopter une approche du risque total pour une détection précoce et une prise en charge performante de l'hypertension si l'on veut prévenir les infarctus, AVC et autres complications.

La huitième cible du Plan d'Action Mondial contre les maladies non transmissibles indique qu'au moins 50% des personnes remplissant les conditions devraient bénéficier d'une chimiothérapie et de conseils (y compris le contrôle de la glycémie) en vue de prévenir les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (159).

La prévention des infarctus et des AVC tenant compte du risque cardiovasculaire total est d'un meilleur rapport coût/efficacité que les décisions thérapeutiques uniquement fondées sur les seuils individuels de facteurs de risque et devrait faire partie des prestations de base au titre de la couverture sanitaire universelle (OMS 2015). Réaliser cette cible nécessitera le renforcement des principales composantes du système de santé, dont le financement des soins de santé pour assurer l'accès à des technologies sanitaires de base et aux médicaments essentiels pour les maladies non transmissibles (159).

En 2015, les pays continueront de fixer des cibles nationales et de mesurer leur état d'avancement par rapport aux chiffres de base de 2010 indiqués dans le *Rapport sur la Situation Mondiale des Maladies Non Transmissibles en 2014*. L'Assemblée générale des Nations Unies convoquera, en 2018, une troisième réunion de haut niveau sur les maladies non transmissibles afin de faire le point des progrès accomplis par les pays pour atteindre les cibles mondiales volontaires d'ici 2025.

2.1- Echantillonnage

Une étude épidémiologique a porté sur 44 patients traités au service Cardiologie, Hôpital Militaire, Nouvelle Ville Ali MENDJELI, Constantine. Les 44 patients sont répartis en : 29 homme et 15 femmes qui ont bénéficié d'un bilan biologique (dosage de la troponine T, la créatine kinase (CK-MB), suivi sur une période de 2 mois (Février à Mars 2015).

2.2- Répartition des 44 patients

Un questionnaire est établi et comporte les renseignements sur certains à risque :

- Les paramètres démographiques (sexe, âge...)
- L'antécédent personnel (cause de la maladie)
- Les patients révèlent un facteur de risque (diabète, HTA, Obésité, tabagisme, coronaropathie familiale)

A ce questionnaire, le bilan biochimique est pris en considération pour l'exploitation finale des résultats.

2.3- Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins sont effectués chez les patients à jeun par ponction veineuse, en général au pli du coude dans un tube hépariné. :

- la Troponine T.
- la Créatine kinase (CK-MB).
- la glycémie.
- LDL et HDL.

Les prélèvements subissent une centrifugation à 3000 rpm pendant 10 min afin de récupérer séparément le plasma et le sérum.

2.4- Méthodes de dosage des différents paramètres

2.4.1. Méthode de dosage de la Troponine T

a. Méthode de dosage

La quantification *in vitro* de la troponine T dans le sérum et le plasma humains est basée sur un test immunologique : le test Elecsys Troponin T. Ce test peut être une aide dans le diagnostic de plusieurs pathologies cardiaques :

- ✓ Syndrome coronarien aigu pour identifier une nécrose (infarctus du myocarde aigu, par exemple).
- ✓ La stratification du risque chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu
- ✓ L'estimation du risque cardiaque chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique,
- ✓ Dans le choix d'un traitement plus intensif ou d'une intervention chez les patients présentant des taux de troponine T cardiaque élevés.

Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys et **cobas e**.

b. Caractéristiques

La troponine T (TnT) est un composant du dispositif contractile de la musculature striée. Bien que la fonction de la TnT soit la même dans tous les muscles striés, dans le cœur, elle se trouve sous forme de TnT (TnT cardiaque, poids moléculaire 39,7 kD) qui diffère nettement de la TnT présente dans les muscles squelettiques (81). En raison de sa spécificité tissulaire élevée, la TnT cardiaque (TnTc) est un marqueur spécifique et très sensible des lésions du myocarde. En cas d'infarctus du myocarde aigu, le taux sérique de TnTc augmente dans les 3 à 4 heures (82) qui suivent le début des symptômes et peut demeurer élevé pendant 14 jours.

La troponine est un marqueur indépendant du pronostic à court, moyen et long terme chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu (SCA) (66, 112, 34, 92, 11).

Le test ElecsysTroponin T utilise deux anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre la TnTc humaine (40). Les anticorps utilisés reconnaissent deux épitopes (séquences d'acides aminés 125-131 et 136-147) situés dans la partie centrale de la troponine cardiaque T (constituée de 288 acides aminés) (123). Le test ElecsysTroponin T détecte la troponine T libre de même que les complexes binaires et tertiaires de la troponine (153).

Les calibrateurs Elecsys Troponin T CalSet contiennent de la TnTc recombinante d'origine humaine. Celle-ci est isolée à partir de cultures cellulaires provenant d'E. Coli BL21 utilisant un vecteur pET avec le gène de l'isoforme 3 de la troponine T cardiaque humaine. Après fermentation, les cellules sont rompues par sonication et la TnTc recombinante est purifiée par chromatographie d'échange d'ions (65). La TnTc purifiée est ensuite caractérisée par électrophorèse au gel polyacrylamide (EPG), Western blott, activité immunologique et contenu protéique.

c. Principe

Le principe est celui de la méthode « sandwich ». La durée totale du cycle analytique est de 9 minutes :

- **1ère incubation** : une prise d'essai de 15 μL est mise en présence d'un anticorps monoclonal anti-troponine T spécifique biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-troponine T spécifique marqué au ruthénium.
- **2e incubation** : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine qui dure.
- **Le mélange réactionnel** est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.

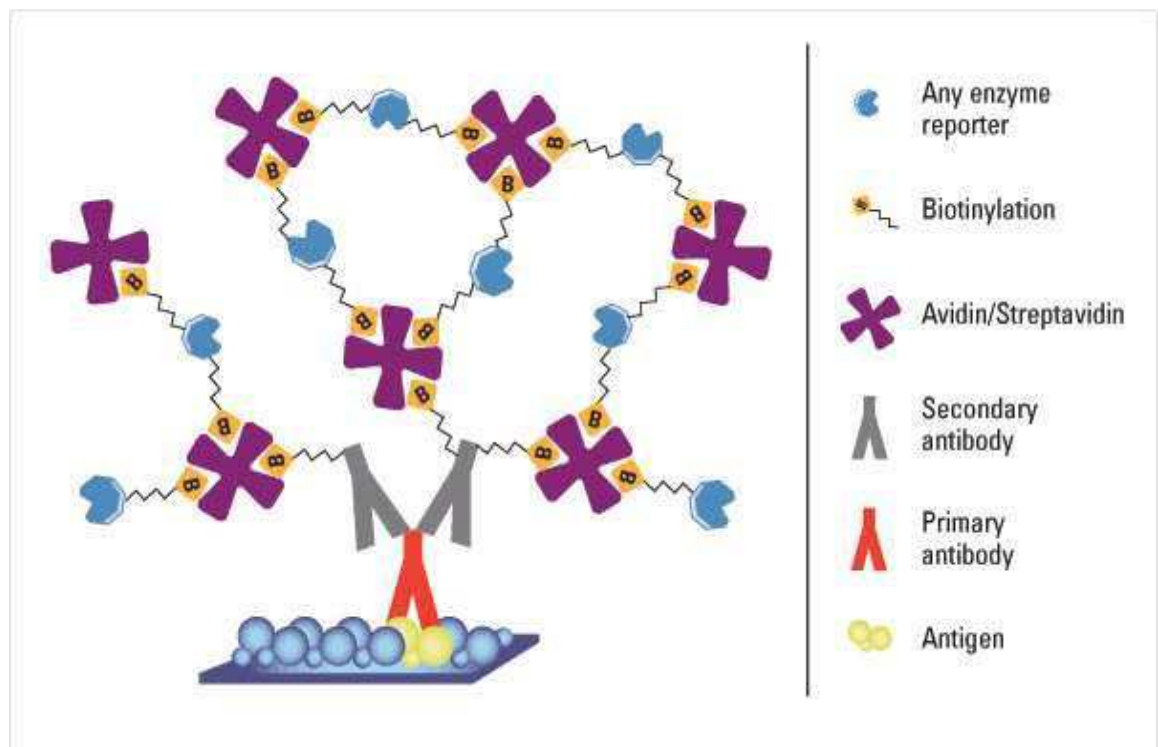


Figure 11 : Schéma « ECLIA, sandwich » (59).

L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell.

Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration.

Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence (calibration en 5 points) mémorisée dans le code-barres du réactif.

d. Réactifs - composition et concentrations

Le réactif M : Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/ml ; conservateur

Le réactif R1 : AC anti-troponine T~biotine, 1 flacon contenant 10 ml (bouchon gris) : anticorps monoclonaux (de souris) anti-troponine T biotinylés 1,5 mg/L ; tampon phosphate 100 m mol/L, pH 6,0 ; conservateur ; inhibiteurs

Le réactif R2 : AC anti-troponine T~Ru (bpy) 2+3, 1 flacon contenant 10mL (bouchon noir) : anticorps monoclonaux (de souris) anti-troponine T marqués au ruthénium 1,2 mg/L ; tampon phosphate 100 m mol/L, pH 6,0 ; conservateur

e. Préparation des réactifs

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément. Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur le code-barres des flacons de réactifs et doivent être saisies.

f. Conservation et stabilité

Le coffret Elecsys Troponin T STAT se fait entre 2 et 8°C avec un rangement **en position verticale**, pour faire rassembler les microparticules avant l'analyse.

Stabilité du coffret Elecsys Troponin T STAT :

- ✓ Avant ouverture, entre 2 et 8°C : jusqu'à la date de péremption indiquée
- ✓ Après ouverture, entre 2 et 8°C : 12 semaines
- ✓ Sur Elecsys 2010 et **cobas e 411** : 8 semaines
- ✓ Sur Elecsys 1010 : 8 semaines (entre 20 et 25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).

g. Prélèvement et préparation des échantillons

Seuls, les types d'échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés :

- ✓ Sérum recueilli sur tubes standards ou contenant un gel séparateur.
- ✓ Plasma recueilli sur EDTA dipotassique /tripotassique, héparinate de lithium et citrate de sodium.

Critère d'acceptabilité : recouvrement entre 90 et 110% de la valeur du sérum ou pente entre 0,9 et 1,1 + ordonnée à l'origine $< \pm 2 \times$ limite de détection + coefficient de corrélation $> 0,95$.

Les échantillons de plasma recueillis sur oxalate/fluorure ne pas admis dans ce type de dosage.

Stabilité : 24 heures entre 2 et 8°C, 12 mois à -20°C. Une seule congélation est permise.

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus sont testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test : les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, influencer le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant.

Une centrifugation s'impose pour les échantillons contenant un précipité avant l'analyse. Les échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide de sodium (agent antibactérien) ne doivent pas être utilisés.

S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des calibrateurs et des contrôles se situe entre 20 et 25°C.

h. Réalisation du test

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules et la lecture de toutes les informations spécifiques du test sur l'étiquette à code-barres. Aucune entrée manuelle de données n'est nécessaire. Si, exceptionnellement, le code-barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette.

- ✓ Pour le coffret Analyseurs Elecsys 2010 et **cobas e 411** : amener les réactifs réfrigérés à environ 20°C avant le chargement et les placer dans le plateau réactifs de l'appareil thermostaté à 20°C. Eviter la formation de mousse (L'analyseur **gère** le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons).
- ✓ Pour le coffret Analyseur Elecsys 1010 : amener les réactifs réfrigérés à environ 20-25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'analyseur (thermostaté entre 20 et 25°C). Eviter la formation de mousse. **Ouvrir** les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les **refermer**.

i. Calibration

✓ *Traçabilité* : le test ElecsysTroponin T STAT de 4e génération (Réf. 04660307) est standardisé par rapport au test ElecsysTroponin T STAT de 3e génération (Réf. 12017423), lui-même standardisé par rapport au test Enzymun-Test Troponin T (CARDIAC T).

✓ *Le code-barres des réactifs*

Le coffret ElecsysTroponin T STAT contient toutes les informations nécessaires à la calibration du lot. La courbe de référence est adaptée à l'analyseur à l'aide des calibrateurs ElecsysTroponin T STAT CalSet.

✓ *Fréquence des calibrations* : effectuer une calibration par lot en utilisant du réactif frais (ayant été enregistré depuis au maximum 24 heures sur l'analyseur). Une nouvelle calibration est recommandée pour :

○ *Analyseurs Elecsys 2010 et cobas e 411* :

- après 1 mois (28 jours) pour un même lot de réactif
- après 7 jours pour un même flacon de réactif resté sur l'analyseur

○ *Analyseur Elecsys 1010* :

- à chaque nouveau coffret
- après 7 jours entre 20 et 25°C

○ *Pour les deux analyseurs*

• quand elle s'avère nécessaire : par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance.

j. Contrôle de qualité

Utiliser Elecsys Preci Control Troponin T 1 et 2.

D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

Il est recommandé de doser les sérums de contrôle en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et lors d'une calibration. La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies.

Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

k. Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en µg/L ou en ng/ml.

2.4.2. Méthode de dosage de la créatine kinase- MB

a. Domaine d'utilisation

La cassette COBAS INTEGRA Créatine Kinase-MB (CK-MBL) contient des réactifs de diagnostic in vitro destinés à la détermination quantitative de l'activité catalytique de la CK-MB, (EC 2.7.3.2 ; adénosine triphosphate : créatine N-phosphotransférase) dans le sérum et le plasma (test CK-MBL, 0-324) sur les analyseurs COBAS INTEGRA.

b. Généralités

La créatine-kinase (CK) existe sous forme de trois isoenzymes qui sont des dimères composés de deux types de sous-unités monomériques. Les isoenzymes comprennent les trois combinaisons de monomères, M (dérivé de muscle squelettique) et B (dérivé de cerveau), correspondant aux dénominations MM, MB et BB.

De nombreux organes renferment de la CK, mais la répartition des isoenzymes diffère entre les organes. Le muscle squelettique est très riche en isoenzyme MM, alors que le cerveau, l'estomac, l'intestin, la vessie et le poumon contiennent principalement l'isoenzyme BB. Seul le tissu myocardique a révélé des quantités importantes d'isoenzyme MB (15 à 20%) (94). Ainsi, l'activité de la CK sérique totale augmente pour un certain nombre de maladies. Ce manque de spécificité limite son intérêt diagnostique. Cependant, la différence frappante entre les profils des isoenzymes de la CK pour les différents organes a fait de la CK l'une des enzymes les plus utiles pour le diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde (106). La CK-MB apparaît dans le sérum et indique ainsi sa présence exclusive dans le tissu myocardique.

L'indication la plus fréquente de dosage répété des isoenzymes de la CK réside dans le fait qu'ils permettent de renforcer la présomption diagnostique d'infarctus de myocarde.

Ne peut provenir que du tissu cardiaque suite à une lésion et sa libération dans le sang. L'indication la plus fréquente de dosages répétés des isoenzymes de la CK réside dans le fait qu'ils permettent de renforcer la diagnostic d'un IDM.

c. Principe

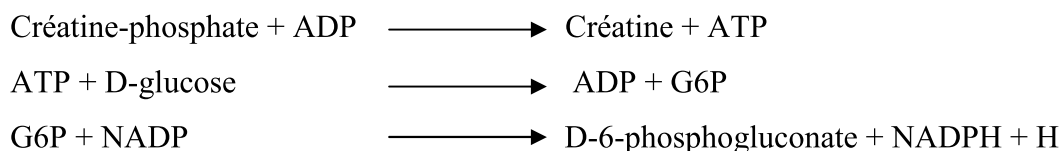
Après immunoinhibition de la sous-unité CK-M par des anticorps, l'activité de la CK-B est mesurée à l'aide d'une méthode conforme aux recommandations de l'IFCC (Fédération internationale de chimie clinique), la SFBC (Société Française de Biologie Clinique), le SCE (Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology) et la DGKC (Deutsche Gesellschaft für Klinische) (72, 99, 73, 18,154)

Les sous-unités de la CK-M sont inhibées par des anticorps spécifiques. L'isoenzyme CK-BB étant rarement présente dans le sérum, on considère que l'activité de CK-B est due à la présence de CK-MB dans l'échantillon. L'activité des sous-unités CK-B est déterminée et multipliée par 2 pour permettre une estimation de l'activité de la CK-MB. La CK est activée par la N-acétylcystéine (NAC). Dans une première réaction, la CK activée catalyse la déphosphorylation de la créatine - phosphate pour former de la créatine et de l'ATP. Dans une réaction couplée catalysée par l'hexokinase (HK), le glucose est phosphorylé par l'ATP en D-glucose-6-phosphate (G6P). Enfin, le glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PDH) catalyse l'oxydation du G6P par le NADP^+ en 6-phosphogluconate et en $\text{NADPH} + \text{H}^+$.

- Cassette utilisable sur les analyseurs suivants :

| | | |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| COBAS INTEGRA 400/400 PLUS | COBAS INTEGRA 700 | COBAS INTEGRA 800 |
| ● | ● | ● |

Réaction de dosage de la CK :



La vitesse initiale de formation du $\text{NADPH} + \text{H}^+$ est directement proportionnelle à l'activité catalytique de la CK-MB. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.

d. Réactifs – Compositions et Constatations

- R1** Tampon, flacon B (Liquide)
R2= SR Créatine-phosphate, flacon C (Liquide)

e. Principes réactifs

Tableau 1 : Principes réactifs pour le dosage de la CK-MB.

*Les deux réactifs contiennent un stabilisateur non réactif.
Le réactif SR contient des anticorps monoclonaux (de souris)*

| Composants | Concentrations | | |
|-------------------------|----------------|-------------|---------------------------|
| | R1 (mmol/l) | SR (mmol/l) | Test (mmol/l) |
| Imidazole | 85 | - | 29 |
| N-acétylcystéine | 40 | - | 20 |
| EDTA | 3 | 3 | 2 |
| HK (de levure) | - | ≥600 | 98 μKat/l(≥6 kU/l) |
| G6PDH (microbienne) | - | ≥600 | 98 μKat/l(≥6 kU/l) |
| AMP | - | - | 5 |
| ADP | 10 | 12 | 2 |
| NADP | 24 | - | 12 |
| Mg | 9 | - | 4.5 |
| Créatine-phosphate | 20 | - | 10 |
| N-méthyl-diéthanolamine | - | 180 | 30 |
| D-glucose | - | 69 | 11 |
| Azide de sodium | 40 | - | 20 |
| PH | 6 | 9.1 | 6.6 |

f. Calcul des résultats

Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement l'activité en analyte de chaque échantillon. Pour plus de détails, se référer au Chapitre 7, Données analytiques. Manuel d'utilisation (pour l'analyseur COBAS INTEGRA 700), ou à la partie Données analytiques de l'Aide en ligne (pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/800).

Facteur de conversion : $U/I \times 0,0167 = \mu\text{kat}/I$ (kat = nombre de mol / s)

g. Valeurs de référence

Domaine de référence (37°C) selon Klein et coll (85).

Infarctus de myocarde : la probabilité de lésion de myocarde est élevée si les trois facteurs suivants sont réunis : (12)

1. $CK_{\text{Hommes}} > 190 \text{ U/l}$ (3.12 $\mu\text{kat/l}$)^a
 $CK_{\text{femmes}} > 167 \text{ U/l}$ (2.87 $\mu\text{kat/l}$)^a
2. $CK_{\text{MB}} > 24 \text{ U/l}$ (0.40 $\mu\text{kat/l}$)^a
3. Le pourcentage de l'activité de la CK MB par rapport à l'activité totale de la CK est situé entre 6 et 25% (35).

Calcul avec le facteur de conversion de 2,38 (25 à 37°C) (157).

Si l'on suspecte un infarctus du myocarde, il est, de manière générale, recommandé de suivre la stratégie diagnostique proposée dans le document Consensus des Sociétés Européenne et Américaine de Cardiologie (108).

2.5- Outils statistiques pour analyses des résultats

L'office Excel (2007/2010) nous a servi pour calculer les moyennes et les variances de nos échantillons nous avons utilisé. Les corrélations et les significations des moyennes sont établies par le logiciel XLSTAT.

Les corrélations entre deux ou plusieurs variables aléatoires ou statistiques numériques permettent d'établir les liaisons les plus probables entre les variables. Nous avons complété notre travail par une étude statistique qui comporte la construction des intervalles de confiance.

➤ La corrélation

Le type le plus simple de liaison est la relation affine. Dans le cas de deux variables numériques, elle se calcule à travers une régression linéaire. La mesure de la corrélation linéaire entre les deux se fait alors par le calcul du **coefficient de corrélation linéaire**, noté **r**. Ce coefficient est égal au rapport de leur covariance et du produit non nul de leurs écarts types. Le **coefficient de corrélation est compris entre -1 et 1**.

➤ **Corrélation de XLSTAT**

Les tests de corrélation sont utilisés pour mesurer et tester la corrélation linéaire entre deux variables quantitatives, qualitatives ordinales, voire même binaires. XLSTAT propose les trois coefficients de corrélation les plus classiques pour mesurer et tester l'intensité de la relation linéaire entre deux variables.

Les coefficients de corrélation est indépendant des unités de mesure des variables, ce qui permet les comparaisons. La mesure est **normalisée, elle est dénie entre 2 : $-1 \leq r \leq +1$**

Lorsque :

- **$r = +1$** , la liaison entre X et Y est linéaire, positive et parfaite c'est à dire la connaissance de X nous fournit la valeur de Y (et inversement).
- **$r = -1$** , la liaison est linéaire et négative.

L'objectif de cette étude est l'analyse des caractéristiques épidémiologiques et cliniques d'une population des patients atteints des pathologies cardio-vasculaires.

Notre étude est prospective concerne sur 44 patients hospitalisés au niveau du service de cardiologie de l'hôpital militaire Ali Mendjeli, Constantine (durant le premier semestre 2015).

3.1- Etude épidémiologique

3.1.1. Répartition des patients selon le sexe

La figure 1 montre la répartition de patients selon sexe : 65.91 % (29 hommes) et 34.09% (15 femmes) avec un sexe ratio (H/F) de 1,93

Le risque d'athérosclérose est plus élevé chez l'homme que chez la femme (Figure12). Cette différence peut être expliquée par l'effet bénéfique des œstrogènes naturels sur le profil lipidique, la sensibilité à l'insuline est sur la pression artérielle (43). Cette protection disparaît 10 à 15 ans après la ménopause (12). Un autre facteur plausible pour expliquer l'incidence des pathologies cardio-vasculaires chez les hommes est la consommation du tabac (143) chez 43 % de la population masculine de sexe masculin de notre échantillonnage.

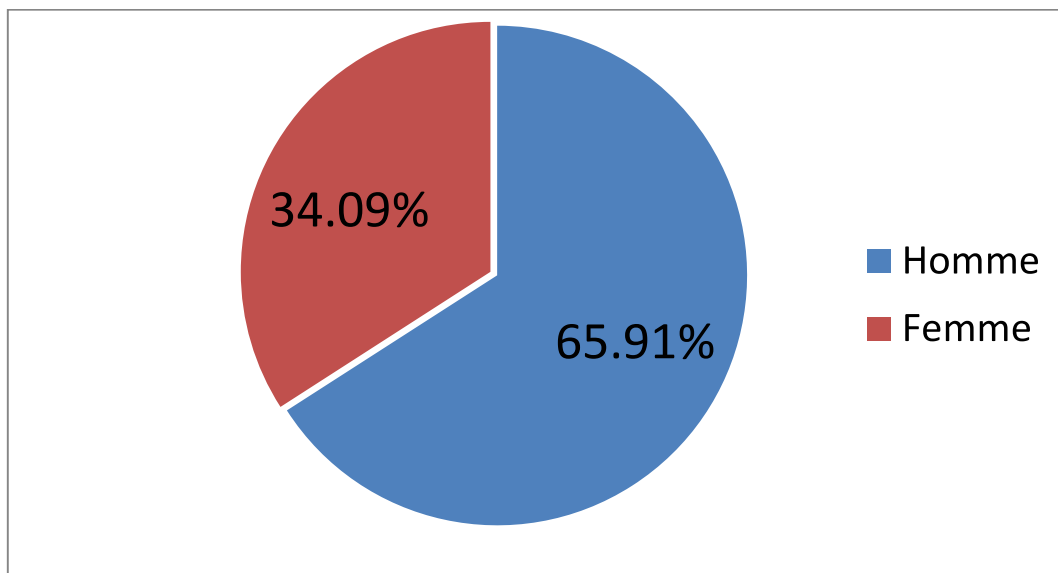


Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe.

3.1.2. Répartition des patients selon l'âge

Notre échantillon s'étale sur une étendue de 69 ans avec un âge minimal de 21 ans et un âge maximal de 90 ans. La moyenne d'âge de notre échantillon est de 65.32ans \pm 16, 71 avec une

proportion de 64.5 ans \pm 17.15 pour le sexe masculin et 66.87 ans \pm 16.28 pour le sexe féminin (Figure 13).

Pour sexe masculin, l'âge minimal est de 21 ans et l'âge maximal de 90 ans. Pour le sexe féminin, l'âge minimal est de 32 ans et l'âge maximal de 81 ans.

L'incidence de la maladie coronarienne augmente de façon continue avec l'âge, l'ANAES(2000). L'âge comme un facteur de risque à partir de 45 ans chez l'homme et à partir de 55 ans chez la femme. Cette observation est réconforté par d'autres études épidémiologiques comme les études ESH(2003) et JNC 7(2005) qui placent le seuil plus haut : 55 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme (31). La moyenne d'âge de notre population est élevée et elle se rapproche de celle proposée par l'ESH et JNC pour les hommes.

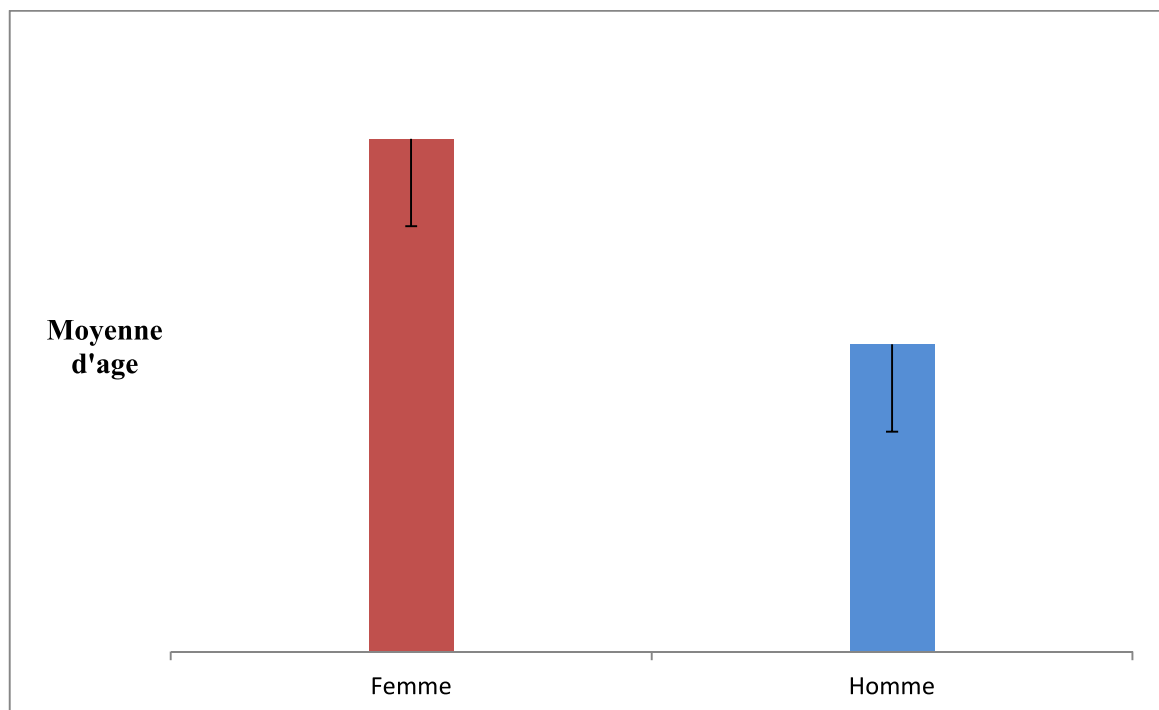


Figure 13 : Moyenne et écart type d'âge des deux sexes

Pour les pathologies cardio-vasculaires, la tranche d'âge 21-45 ans a un faible pourcentage d'incidence, 15.91 %, par rapport à la tranche d'âge 45- 93 ans, soit 84.09 % (figure 14). Cet âge d'incidence chez l'homme est rapporté dans plusieurs études cliniques (68).

Le lien entre âge et le risque de cardiopathies ischémiques est illustré sur la figure 3 où l'on voit par exemple, l'incidence des maladies cardio-vasculaires chez les hommes multipliée par 7 entre la classe 21-33 ans et la classe 69-81 ans.

La prédominance s'observe à partir de 69 ans pour les 2 sexes, résultat rapporté par d'autres études

L'existence d'un lien exponentiel entre l'âge et le risque de cardiopathies ischémiques résulte de la combinaison probable de l'artériosclérose et d'une exposition cumulée dans le temps aux facteurs de risque. Ainsi, le nombre absolu d'évènements et de décès cardio-vasculaires qui peuvent être théoriquement prévenus chez les personnes âgées sont substantiels bien que la réduction du risque relatif peut être faible : c'est ce qu'on appelle le paradoxe gériatrique.

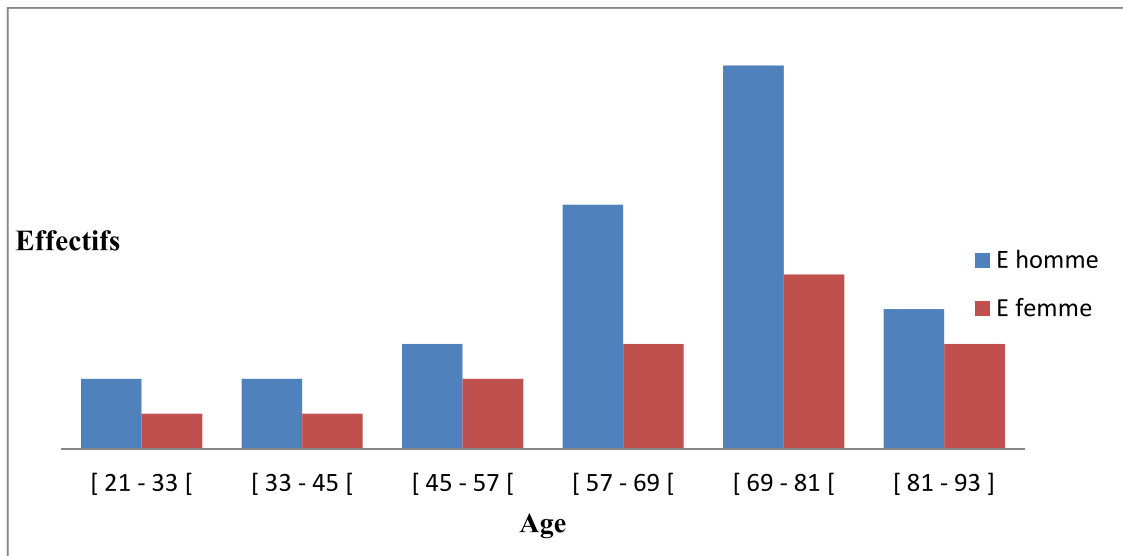


Figure 14 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et sexe.

3.1.3. Répartition des facteurs de risque cardio-vasculaires selon le sexe et les facteurs incriminés

La lecture de la figure 15 montre une majorité des patients qui cumule un risque cardio-vasculaire élevé associé à l'Age, la Diabète, le Tabac, la Dyslipidémie, l'Obésité et l'HTA avec une prédominance pour les facteurs Age, Diabète et consommation du tabac. Ces résultats corroborent avec d'autres études (48).

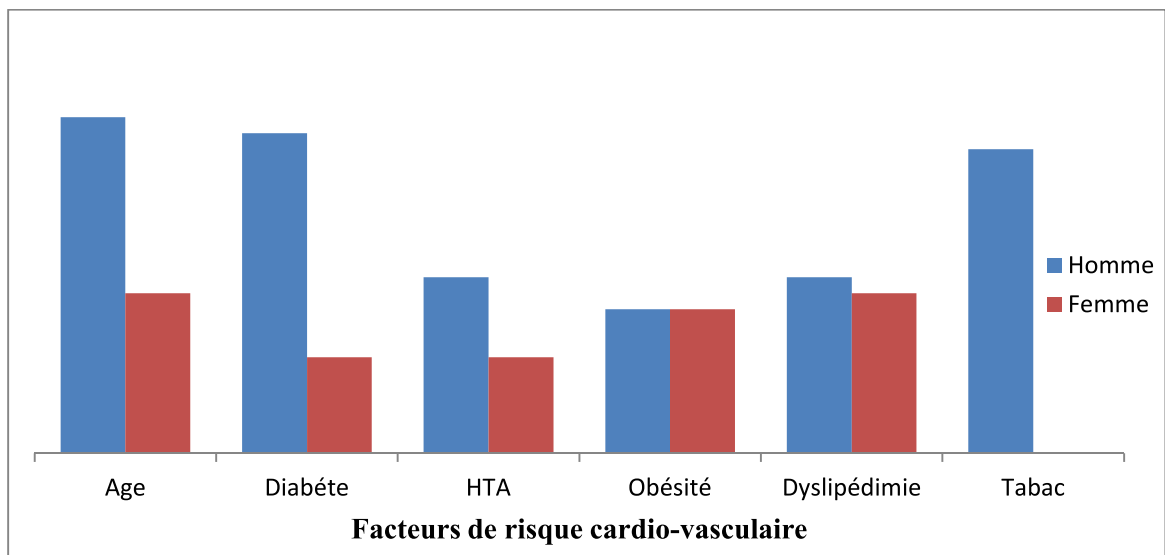


Figure 15 : Répartition des facteurs de risque cardio-vasculaires selon le sexe.

Ces facteurs de risque sont déjà répertoriés dans différentes études (48).

Les maladies cardio-vasculaires sont responsables de 180 000 décès par an en France (1ère cause de mortalité)

La responsabilité des facteurs de risque dans la survenue des manifestations de l'athérosclérose a été bien établie par des études prospectives dont la plus célèbre est celle de la cohorte de la ville de Framingham aux USA. Celles-ci ont permis de préciser les conditions qui sont statistiquement associées à une augmentation de l'incidence des manifestations cliniques de l'athérosclérose.

Il y a des facteurs qui favorisent la constitution de la plaque athérosclérose, et d'autres qui favorisent plutôt ses complications: concept de déstabilisation de la plaque et d'athérombose.

Etude cas – témoin INTERHEART (15 000 infarct et 15 000 témoins provenant de 52 pays ; 2004) : 9 facteurs expliquent 90% du risque d'infarctus chez l'homme et 94% chez la femme, en dehors de l'âge et du sexe, non modifiables :

- Tabac Rapport apo B/apo A1 élevé
- Hypertension artérielle
- Diabète
- Obésité abdominale
- Stress psychologique ou social

On découvre de nouveaux facteurs tous les jours, essentiellement d'origine génétique.

Cela a conduit à des essais de prévention et à des essais de régression

* Essais de prévention : en agissant sur le facteur de risque on va baisser l'incidence de la maladie

- prouvé (par exemple la mortalité coronarienne a baissée au USA car en plus des progrès du traitement de la maladie coronarienne, on a amélioré le traitement de l'HTA, il y a eu baisse de la consommation de tabac et modifications de l'alimentation)

* Essais de régression : en agissant sur le facteur de risque alors que la maladie est déjà là--> régression des plaques

- prouvé aussi pour l'hyperlipidémie, seul facteur considéré comme véritablement causal Rien n'est simple : même en l'absence de facteur de risque dépistable, certains sujets développent une athérosclérose.

➤ Le diabète

Parmi les 44 malades présentant un déficit cardio-vasculaire. 54% (soit 25) sont des diabétiques répartis entre 40% soit 20 hommes diabétiques et 14% soit 5 femmes diabétiques.

Le diabète est un facteur de risque coronarien, nous le trouverons dans notre étude avec un risque plus élevé chez les hommes, 40% contre 14% pour les femmes (Figure 15).

Plusieurs études ont démontré une cause à effet entre les cardiopathies ischémiques et le diabète (90,15). En présence d'un diabète sucré, le risque relatif de maladie coronarienne est 2 à 4 fois plus élevé que dans la population générale indépendamment des autres facteurs de risque classiques (130). En plus, il a été montré que la mortalité coronarienne est plus élevée chez un sujet avec diabète et n'ayant pas fait d'infarctus, que chez un non diabétique ayant fait un infarctus (20% versus 19%) (67).

La carence oestrogénique modifie la répartition des graisses déposées autour de la taille. Cette répartition androïde des graisses est associée à une insulino-résistance, responsable d'une augmentation du tour de taille. En effet, l'obésité est due à une sécrétion excessive de l'hormone peptique par le tissu adipeux, la leptine (une protéine d'environ 16 kDa (74). Ce phénomène pathologique peut conduire à l'apparition d'un syndrome métabolique « SM » moins fréquent chez la femme avant la ménopause, mais dont l'incidence augmente avec l'âge, rattrape et dépasse celle de l'homme en post-ménopause (16). Le SM est à l'origine d'une augmentation considérable du risque de survenue de diabète et de maladie coronaire (16). Par ailleurs, un taux élevé de leptine semble être corrélé avec un risque plus important d'infarctus du myocarde (144, 145).

De plus, l'hyperglycémie associée à cette pathologie est à l'origine de la formation de produits de glycation avancés (AGE: Advanced Glycation Products) qui se lient à leur récepteurs (RAGE) pour déclencher une réponse inflammatoire au niveau de l'endothélium (127). De plus, les LDL modifiées par glycation possèdent des propriétés pro-athérogènes similaires à celles des LDL oxydés (88).

➤ **L'hypertension artérielle (HTA)**

Parmi les 44 patients, nous avons recensé 17 sujets hypertendus soit 39% répartis entre 11 hommes soit 25% et 6 femmes représentant soit 14%

Dans notre étude, l'HTA est un facteur de risque, cependant ce risque est d'autant plus élevé pour le sexe masculin que pour le sexe féminin (Figure 15).

Le surcroît de travail imposé au cœur du fait de l'augmentation de la pression artérielle entraîne une hypertrophie (augmentation du volume du ventricule gauche) (9). Par ailleurs, la localisation préférentielle des plaques d'athérosclérose est dans des régions de l'arbre artériel soumises à des perturbations du flux sanguin (49). Ainsi, les besoins accrus en oxygène d'un cœur hypertrophié expliquent la survenue fréquente d'un déficit cardio-vasculaire chez les hypertendus (9).

L'HTA a un impact plus important chez l'homme que chez la femme. Elle induit l'expression des gènes codant pour des protéines impliquées dans le processus inflammatoire de l'athérosclérose (63). L'HTA est donc un facteur de risque indépendant de la maladie coronarienne qui peut doubler ou tripler le risque. Les résultats de neuf études d'observation prospectives démontrent que le risque relatif de myocardopathie chez des patients présentant une HTA diastolique supérieure à 105 mm Hg est deux fois plus élevé que dans le cas d'une pression diastolique de 90 mm Hg et près de quatre fois plus important par rapport à une pression diastolique de 80 mm Hg (15).

➤ **Le tabagisme**

Les malades fumeurs sont au nombre de 19 soit 43% de prévalence masculine de 100 %.

Dans notre étude, la prévalence des fumeurs est de 43%, le tabagisme représente donc un facteur de risque très important pour les patients de sexe masculin (Figure 15)

Les effets délétères du tabac sont liés à la quantité quotidienne de tabac consommée par jour, à l'âge de consommation et à la durée de l'exposition (12).

Le monoxyde de carbone (CO) est un gaz toxique formé lors de la combustion de la cigarette qui se fixe sur l'hémoglobine des hématies et déplace l'oxygène O₂ pour former.

La méthoxyhémoglobine sanguine ayant moins d'affinité pour l'oxygène (46) transporte donc moins d'oxygène vers les organes (64). Ce manque d'oxygénation a un effet direct sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle qui augmentent et provoquent un risque cardiovasculaire élevé (140). Le tabagisme provoque un stress oxydatif qui va nuire à l'intégrité cellulaire en particulier les cellules cardiaques (55). Le stress va oxydées le LDL cholestérol qui va promouvoir une inflammation chronique qui accentue le phénomène d'athérosclérose (141, 155).

Il a été démontré que la suppression du tabac permet de diminuer de 50% la mortalité d'origine vasculaire alors que la poursuite du tabagisme après l'apparition de la maladie aggrave fortement le pronostic (69). Dans le cas de la maladie coronarienne, le risque de décès ou la nécessité d'une réintervention sont multipliés par le facteur 1.5 à 2.5 (69).

➤ L'obésité

Parmi les 44 malades présentant un déficit cardio-vasculaire .18 sont obèses soit 41% répartis entre 9 hommes obèses soit 20% de la population de sexe masculin et 9 femmes obèses soit 20% de la population féminine.

L'obésité est un facteur de risque coronarien, nous le trouverons dans notre étude, un risque équivalant chez les hommes et les femmes (Figure 15)

L'augmentation de la masse grasse (obésité et surcharge pondérale où l'index de masse corporelle 25 kg/m²) constitue un problème de santé publique aux États-Unis et en Europe (139, 146).

La présence de graisse au niveau abdominal est un facteur de risque. On parle d'obésité abdominale lorsque le tour de taille dépasse 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme.

Des études ont montré cependant que la répartition de tissu graisseux fournissait un meilleur reflet de risque de complications que le poids corporel (102, 146).

Ainsi l'obésité centrale (androïde ou abdominale) donnait une valeur prédictive importante du risque d'infarctus du myocarde, d'affection coronarienne et de mort subite (126, 152, 146, 52) chez l'homme et indépendamment du poids corporel. Cette association agirait par le biais de l'hyperinsulinisme et de l'insulinorésistance tandis que pour l'obésité de type périphérique ou gynoïde, le risque est celui de l'intolérance au glucose, du diabète sucré, de goutte et d'athérosclérose (146).

➤ Le taux de cholestérol sanguin et dyslipidémie

Parmi les 44 malades présentant un déficit cardio-vasculaire, 21 ont une hypercholestérolémie soit 48%, répartis à 25% pour 11 hommes et 23% pour 10 femmes.

Des nombreuses études ont montré le rôle indiscutable du cholestérol plasmatique et des ses fractions dans les maladies cardio-vasculaires par athérosclérose (20, 124).

La dyslipidémie est un facteur de risque coronarien, nous le trouverons dans notre étude mais avec un risque presque équivalant entre le sexe masculin et le sexe féminin (Figure 15).

Le rôle péjoratif de ses différentes fractions s'exprime selon qu'on a une augmentation du cholestérol-LDL, une diminution de HDL-cholestérol et un rapport cholestérol total/HDL-cholestérol $> 4,5$ (29). Le risque lié aux triglycérides reste discutable (104) sauf dans certains groupes de population: diabétique et féminine avant la ménopause et dans certaines conditions telles que l'association à un taux bas de cholestérol et une anomalie de coagulation (27).

Le taux bas de HDL-cholestérol constitue en soi un facteur de risque indépendant de maladie coronaire (151).

Certaines études ont montré cependant un gradient direct entre le taux de cholestérol et la classe sociale (151). Les valeurs idéales recommandées (93) sont : triglycérides < 200 mg/dL; cholestérol total < 200 mg/dL; HDL-cholestérol > 35 mg/dL; cholestérol-LDL < 150 mg/dL

L'étude des facteurs de risque a permis de retrouver les causes suivantes:

- Diabète dans 54% des cas.
- HTA dans 39% des cas.
- Tabac dans 43% des cas.
- Dyslipidémie dans 48% des cas.
- Obésité dans 41% des cas.
- Age dans 70% des cas.

L'étude des facteurs de risque, a retrouvé toutes les étiologies classiques des dommages myocardiques (133).

➤ L'association des facteurs de risque

Des études prospectives et rétrospectives ont souligné le caractère multifactoriel des maladies cardio-vasculaires et la dépendance d'un certain nombre de paramètres bioclinique dans leur apparition.

La répartition du nombre de facteur cumuler à chaque patient dans la (figure 16). Les personnes ayant un nombre supérieur à 3 facteurs de risque, ont 68,18 % de chance de développer la pathologie. Par contre, ceux ayant un cumul inférieur à 3, ont 31,82 % de chance.

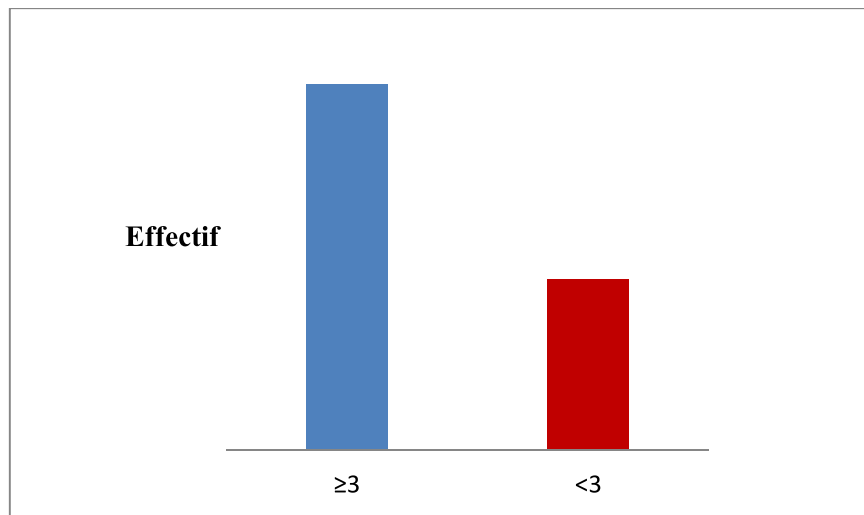


Figure 16 : Répartition des patients selon le nombre des facteurs (≥ 3 ou < 3).

Chez l'Africain Noir, les études sur les coronaropathies dénombrent l'association de 3 à 5 facteurs de risque chez 70% de coronariens (120, 36). Ce résultat s'explique par le facteur génétique et probablement par le régime alimentaire ou l'association des deux (84)

3.1.4. Répartition des facteurs de risque cardio-vasculaire selon l'âge

Les répartitions des facteurs de risque cardio-vasculaire est homogène sur les différents tranches d'âge (Figure 17). Peu importe le facteur à risque, l'influence de l'âge apparait à partir de 45 ans. Nos résultats sont étayés par d'autres rapports dans le monde (87).

➤ Etude des déterminants des cardiopathies ischémiques dans une population de personnes âgées

L'état de santé de la majorité des personnes âgées se caractérise par la coexistence, chez un même individu, de multiples affections plus ou moins sévères. Certaines de ces affections peuvent résulter du vieillissement, de séquelles de maladies anciennes ou encore de maladies chroniques en cours. Le poids de ces maladies chroniques, ou comorbidités, ainsi que la polymédication qui en découle, augmentent progressivement avec l'avancée de l'âge. En épidémiologie, les séquelles des maladies anciennes, les comorbidités et la polymédication peuvent influencer sur les relations attendues entre covariables et maladies, notamment dans le contexte des cardiopathies ischémiques. Se pose donc la question de la généralisation chez le sujet âgé des facteurs de risque mis en évidence chez l'adulte. Cette question est encore mal connue et sera abordée dans ce mémoire.

En effet, peu d'études évaluent, chez la population de personnes âgées, les associations entre les facteurs de risque dits traditionnels et les événements coronaires (87, 98). D'après ces études, ces associations sont plus faibles que chez l'adulte d'âge moyen. Par exemple, le CHT et le LDL

sont des prédicteurs plus faibles chez les personnes âgées. Les études évaluant les déterminants des pathologies cardio-vasculaires chez la personne âgée sont majoritairement anglo-saxonnes. Il est donc important d'étudier les facteurs de risque des cardiopathies ischémiques dans cette population.

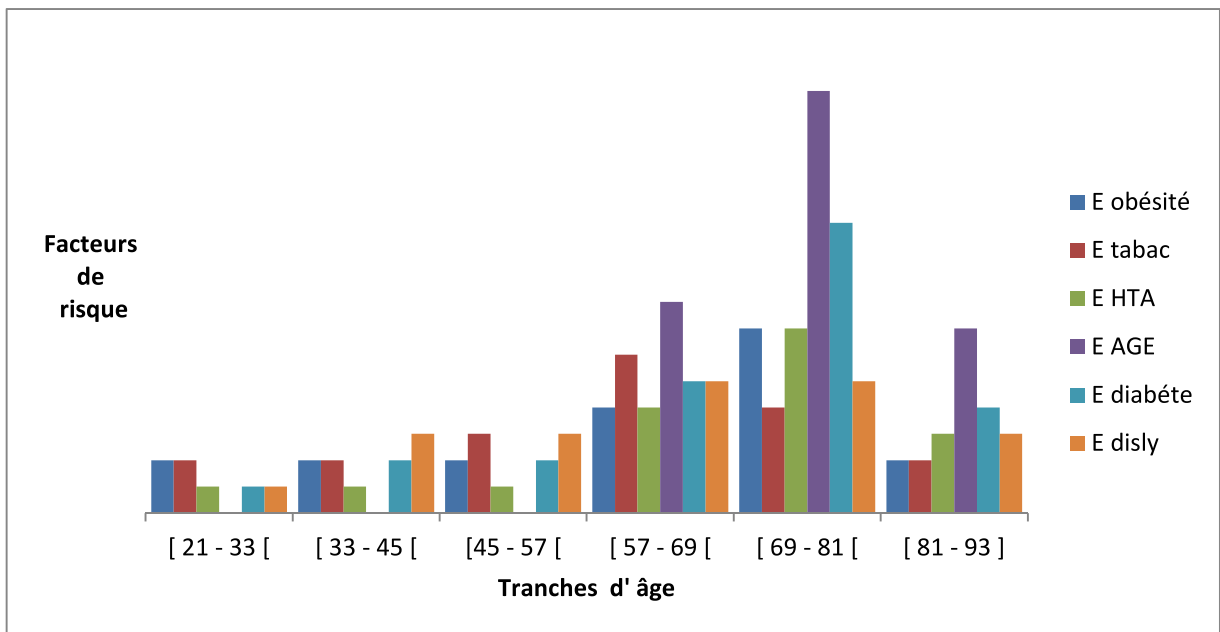


Figure 17 : Répartition des facteurs de risque cardio-vasculaire selon l'âge.

3.1.5. Répartition des patients selon le type de la pathologie cardio-vasculaire

Dans notre série, des cardiopathies ischémiques sont dominantes [IDM, SCA ST- (T+), SCA ST- (T-)] par rapport aux autres cardiopathies (Embolie pulmonaire, OAP, CMD) (Figure 18). Ce résultat est étayé par plusieurs travaux.

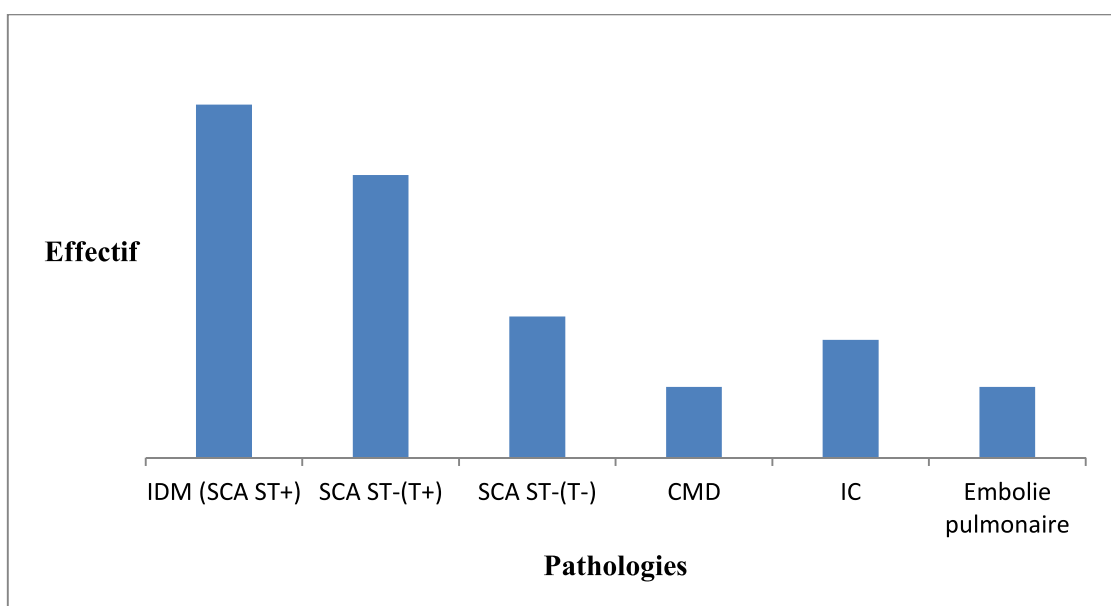


Figure 18 : Répartition des patients selon le type de pathologie.

L'IDM et le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST [SCA ST-(T+)] représentent les pathologies les plus fréquentes parmi les pathologies cardio-vasculaires (Figure 18).

3.2- Etude des marqueurs biologiques

Dans notre étude, nous avons ciblé la cinétique de libération de deux marqueurs cardiaques, la créatine kinase MB (CK-MB) et la troponine T. Le choix de ces facteurs n'est fortuit mais basée sur des études qui considèrent ces marqueurs pour le diagnostic des pathologies cardio-vasculaires (22).

Les limites de l'ECG en période postopératoire immédiate rendent les marqueurs biologiques particulièrement utiles au diagnostic d'infarctus après pontages aorto-coronaires. Nous avons étudié chez 44 patients l'évolution des taux de cinq marqueurs biologiques de l'infarctus (MBI), CPK, CPK-MB, myoglobine, TnT, après pontages aorto-coronaires. Un groupe de huit patients avec une évolution ECG évocatrice d'IDM a été comparé aux 36 patients sans signes électriques d'infarctus. Les taux des MBI sont normaux avant le déclampage et augmentent rapidement après le déclampage. L'évolution des taux plasmatiques est très différente entre le groupe avec infarctus électrique et le groupe sans infarctus. Les CPK-MB par dosage pondéral et la TnT sont les marqueurs les plus sensibles et spécifiques pour le diagnostic d'infarctus dans le contexte postopératoire (22).

Les résultats de notre étude sont présentés dans le tableau 2 et la figure 19

- **CK MB** : son taux augmente dans le sang et s'élève 2 à 6 heures après le début de la douleur, maximum environ 20 heures plus tard et revient à la valeur normale entre 48 et 72 heures (Figure 19).
- **Troponine T** : le pic apparaît entre 12 et 24 heures, retour à la valeur normale entre le 5ème et le 10ème jour (Figure 19).

Lors d'une ischémie myocardique, après les modifications immédiates du métabolisme énergétique de la cellule s'observent au bout de quarante minutes les premières lésions irréversibles parmi lesquelles la destruction de la membrane cellulaire qui favorise le passage dans la circulation sanguine d'éléments protéiques de faible poids moléculaire. De plus, avec la lyse complète de la paroi cellulaire, les protéines de plus grand poids moléculaire sont libérées dans la circulation. Les protéines de l'appareil myofibrillaire ne sont détectées que plus tardivement après la lyse de l'appareil contractile (7).

Tableau2 : La cinétique de libération des marqueurs dans le temps.

| Marqueurs | Montée | Pics | Retour à la normale |
|-------------|--------------|----------------|---------------------|
| CK-MB | 2 à 6 heures | 20 heures | 48 à 72 heures |
| Tropônine T | 3 à 6 heures | 12 à 24 heures | 10 à 14 jours |

L'hétérogénéité de la cinétique des différents marqueurs s'explique par la présence des facteurs conditionnant l'apparition de ces marqueurs dans la circulation et qui sont :

- Leur poids moléculaire (plus il sera faible, plus précoce sera la libération).
- Leur localisation cellulaire (les protéines cytoplasmiques sont libérées plus précocement que les protéines de l'appareil contractile)
- Leur solubilité (les macromolécules peu solubles ont une moindre mobilité)
- L'existence d'une éventuelle dégradation locale [pour la créatine kinase, il existe un catabolisme in situ qui fait que la quantité détectée n'est pas le reflet de la quantité libérée par le myocyte (14).

Le fait que la troponine T soit associée à des protéines de structure comme l'actine explique que ces marqueurs soient libérés pendant un temps plus long que la CK-MB après un épisode de nécrose comme le montre la Figure 18. La troponine T cardiaque de masse moléculaire plus élevée que celle de la troponine I persiste un peu plus longtemps que cette dernière dans la circulation sanguine (90).

La durée de l'élévation est proportionnelle à la taille de l'infarctus, la cinétique et l'importance du pic de la cTnT dépend de la qualité de la reperfusion. Si celle-ci est spontanée ou réalisée suite à une thrombolyse, le pic de TnT est plus important et plus rapide. En cas d'absence de reperfusion, la cinétique de décroissance est longue et la normalisation des valeurs est tardive (100).

En dehors des signes cliniques et les anomalies de l'électrocardiogramme, qui sont parfois absents ou difficiles à interpréter, le dosage réalisé en urgence des marqueurs biologiques apparaît comme l'outil de choix pour affirmer le diagnostic des cardiopathies ischémiques (45).

Pour une meilleure efficacité du diagnostic, le bilan biochimique réalisé chez les patients a concerné le dosage d'une série de marqueurs cardiaques:

- Marqueur ancien : CPK.
- Marqueur récents : Troponine I et T, CK-MB

Bien que les valeurs de la CPK totale reflète grossièrement l'étendue du territoire infarci, ces marqueurs manquent totalement de spécificité car toute cytolyse entraîne leur augmentation dans le sang (les lésions musculaires, l'hémolyse) (147).

La CK-MB est plus sensible que la concentration de CK totale et sa spécificité cardiaque est nettement meilleure que celle de la CK totale (2).

Le suivi du taux de la CK MB (ou CK2) est un excellent marqueur pour apprécier l'évolution des cardiopathies ischémiques et l'efficacité du traitement, mais elle reste non spécifique parce qu'elle existe dans le muscle squelettique. Aussi, elle est remplacée de plus en plus par les Troponines (97).

Le dosage de la troponine permet le diagnostic des cardiopathies ischémiques dans les 24 premières heures mais aussi un diagnostic rétrospectif alors que les valeurs des autres marqueurs sont redevenues normales.

Toutefois en raison de sa cinétique, ce marqueur ne permet pas un diagnostic très précoce des cardiopathies ischémiques (dans les quatre premières heures). La troponine présente un intérêt réel en raison de son excellente cardio-spécificité(10).

Le complexe de troponine existe sous trois sous unités I, T, C. La troponine est non cardiospécifique, par contre la Troponine I est le marqueur le plus cardiospécifique (56), car elle est :

- Retrouvée à l'état de traces chez les sujets sains.
- Non exprimée dans le muscle (n'augmente pas en cas de rhabdomyolyse ou de pathologies musculaires).
- Diagnostic précoce avec une cinétique d'apparition dans les 3 à 6 heures et reste élevée pendant 5 à 14 jours.
- La Troponine est donc le témoin biologique idéal des cardiopathies ischémiques, il peut être proposé comme un marqueur de stratification du risque (56).

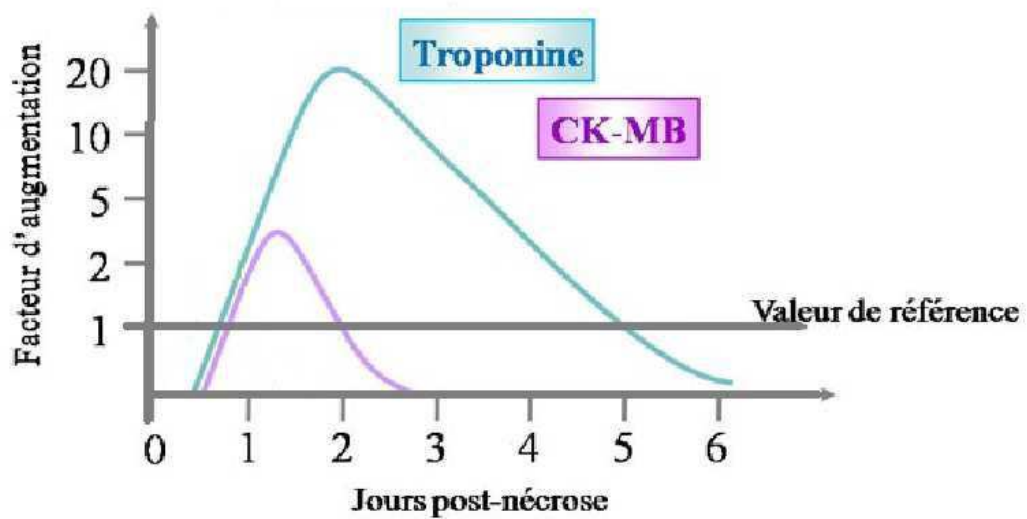


Figure 19 : La cinétique de libération de la CK-MB et Troponine (TNT).

L'élévation de la CK-MB chez les patients atteints un déficit cardio-vasculaire par rapport au groupe de témoins : 423.33 ± 235.16 vs $14,32 \pm 5.66$ ($P < 0,0001$).

Nous résultats sont hautement significative car notre P-value ($P < 0,0001$) est inférieure à 0.05 niveau de signification. Le taux des CK-MB est corrélé positivement ($r = 0.067$) (Figure 20) aux pathologies cardiaques (Figure 21).

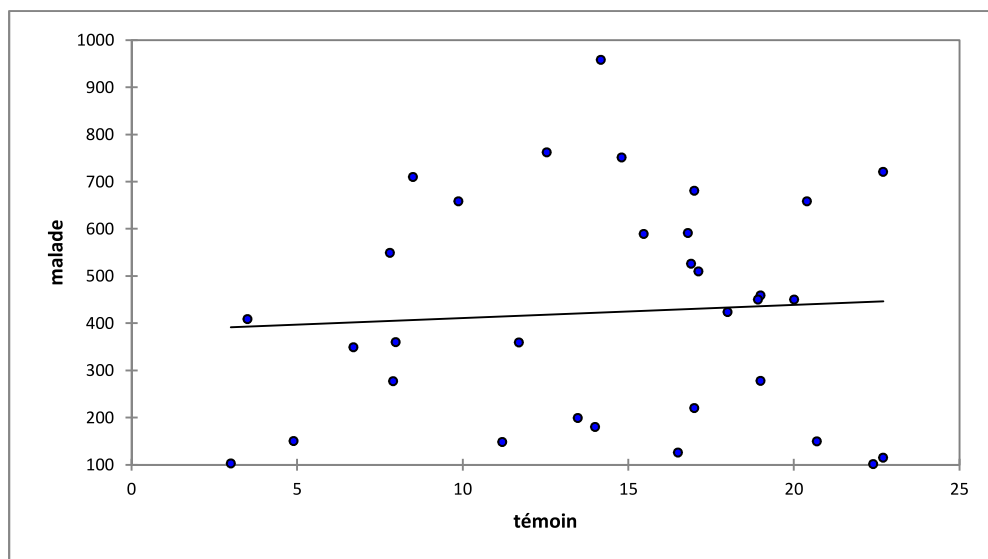


Figure 20 : Analyse statistique des résultats de CK-MB. (Nuages de points, Test de corrélation linéaire Pearson).

Depuis longtemps, la CK-MB est considéré comme un marqueur des ischémies cardiaques. avec 3 isoenzymes cytosoliques de la créatine-kinase que l'on retrouve principalement dans le myocarde. Elle constitue dès lors un bon marqueur cardiaque dont la détermination est indiquée dans le diagnostic et le suivi de l'infarctus du myocarde ainsi que dans le suivi de la chirurgie cardiaque (77). Le résultat constitue un des éléments disponibles pour le prescripteur et doit être interprété en fonction de l'examen clinique et des autres examens spécialisés.

En cas d'ischémie myocardique (infarctus, myocardite), la CK-MB est détectable dans le sang, environ, 3 à 8 heures après l'apparition des symptômes et persiste en fonction de l'évolution de la maladie. Elle peut également être libérée en cas de rhabdomyolyse ou d'accidents vasculaires cérébraux (28).

Il existe une différence importante entre les valeurs dosées de CK-MB pour les malades et témoins (Figure 21). Ce résultat confirme que la CK-MB peut être utilisée comme un marqueur des cardiopathies ischémiques.

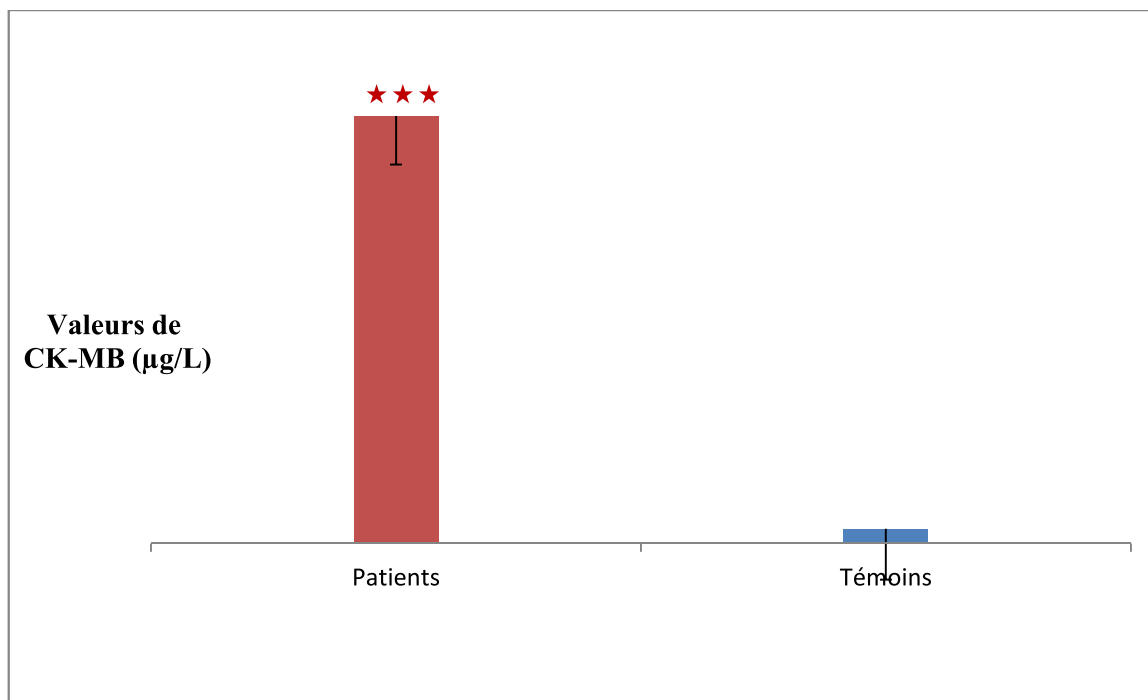


Figure 21 : Valeurs de CK-MB (Moyenne et écart type, Test de corrélation linéaire Pearson)
(*** = hautement significative avec $P < 0,0001$)

La valeur de la troponine T chez les patients avec une cardiopathie ischémique est très élevée et hautement significative par rapport à celle du groupe des témoins : $939,27 \pm 1595,39$ vs $9,01 \pm 3,43$ ($P < 0,0003$, figure 23).

Ce résultats élevé de cTnT chez les patients est corrélé positivement ($r = 0,058$) (Figure 22) avec les pathologies cardiaques (Figure 23).

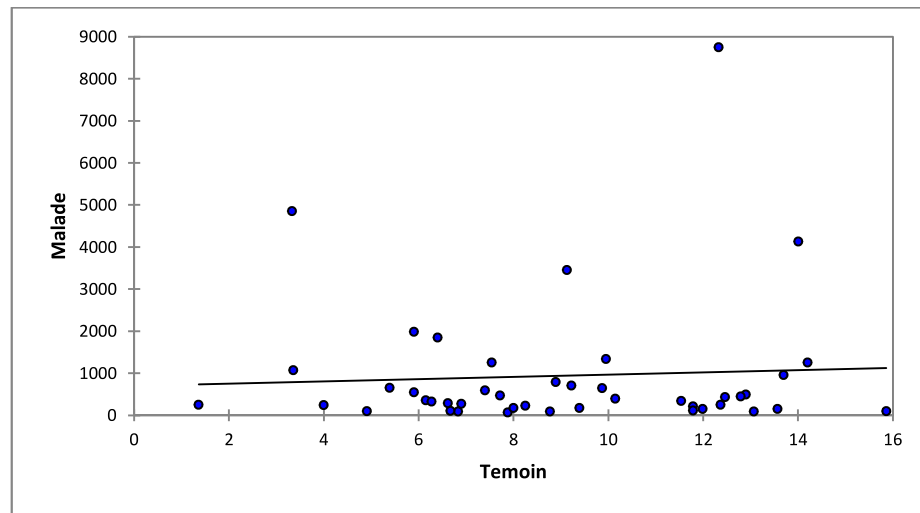


Figure 22 : Analyse statistique des résultats de TNT. (Nuages de points, Test de corrélation linéaire Pearson).

Il existe une différence importante entre les valeurs dosées de TNT pour les malades et témoins (Figure 23). Ce résultat confirme que la TNT peut être utilisé comme un marqueur des cardiopathies ischémiques.

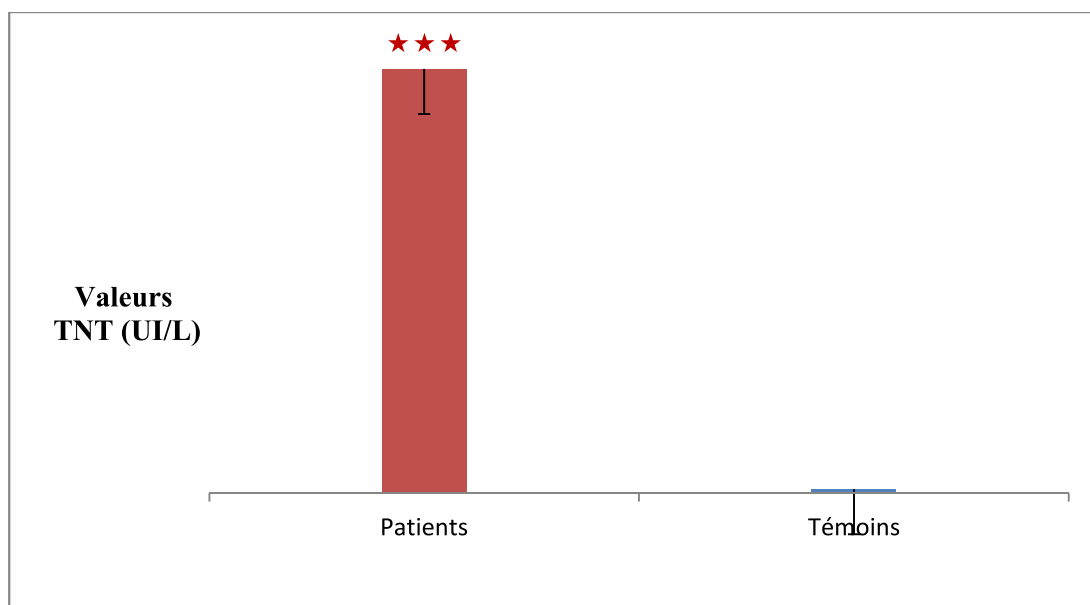


Figure 23 : Valeurs de TNT (Moyenne et écart type, Test de corrélation linéaire Pearson)
(*** = hautement significative avec $P < 0,0003$)

Depuis, les années 2010, les cliniciens optent pour la troponine T comme marqueur des pathologies cardio-vasculaires et en 2015, l'étude de Guerini et al. 2015 le propose comme marqueur fiable des pathologies cardiaques.

Depuis peu, un nouveau dosage de la Troponine T, dit hypersensible, permet la détection de dommages mineurs aux muscles cardiaques, mais augmente le nombre de patients avec des

concentrations de troponine positives (135). La question se pose alors de l'interprétation des résultats de cette nouvelle Trop T hs (135).

L'intervalle de mesure de la Trop T hs se situe entre 3-10000 ng/L (3). Selon les recommandations de l'Hôpital du Valais, il faut réaliser deux dosages, le premier à l'arrivée et le second après 3 heures de la crise.

En cas d'élévation majeure, le diagnostic d'infarctus est très probable. En cas d'atteinte non coronarienne ou non cardiaque, la cinétique est le plus souvent plate et la valeur de troponine reste sensiblement constante après 3 heures (75) (Tableau 3). D'autres affections sont néanmoins possibles (myocardite, par exemple) et outre l'anamnèse, la répétition du dosage permettra de différencier ces affections.

Tableau 3 : Interprétations des valeurs TNT HS (3).

| Trop T hs (ng/L) | Commentaire |
|------------------|---|
| < 50 | Infarctus aigu du myocarde peu probable, mais possible. En fonction du contexte clinique, répéter le dosage après la 1ère analyse (après 3-6 h) pour détecter une éventuelle augmentation de la troponine. |
| 50 - 100 | Infarctus aigu du myocarde possible. Répéter le test pour détecter une augmentation de la troponine dans le contexte clinique et en suivant les recommandations. Considérer le diagnostic différentiel et rechercher les autres causes d'élévation de la troponine. |
| 100 – 2000 | Infarctus aigu du myocarde probable. Considérer le diagnostic différentiel pour éliminer d'autres causes d'élévation de la troponine. |
| > 2000 | Infarctus aigu du myocarde très probable. Considérer le diagnostic différentiel pour éliminer d'autres causes d'élévation de la troponine. |

En cas de très faible élévation du plateau, il s'agira très probablement d'une affection chronique (3).

3.3- Autres facteurs secondaires : taux de LDL et LDH

Pour étayer l'hypothèse que le cholestérol des LDL est responsable de l'athérosclérose et donc de l'IDM, nous avons dosé le cholestérol chez nos patients pour les comparer au groupe des témoins. Les résultats sont élucidés par la figure 21. La différence est hautement significative : $2.83 \pm 0,91$ vs $1.39 \pm 0,22$ ($P < 0,0001$; Figure 26).

Le taux des LDL est corrélée positivement ($r = 0.229$) (Figure 24) aux pathologies cardiaques (Figure 26). Cette corrélation est établie depuis longtemps (158). Et réconforte nos résultats.

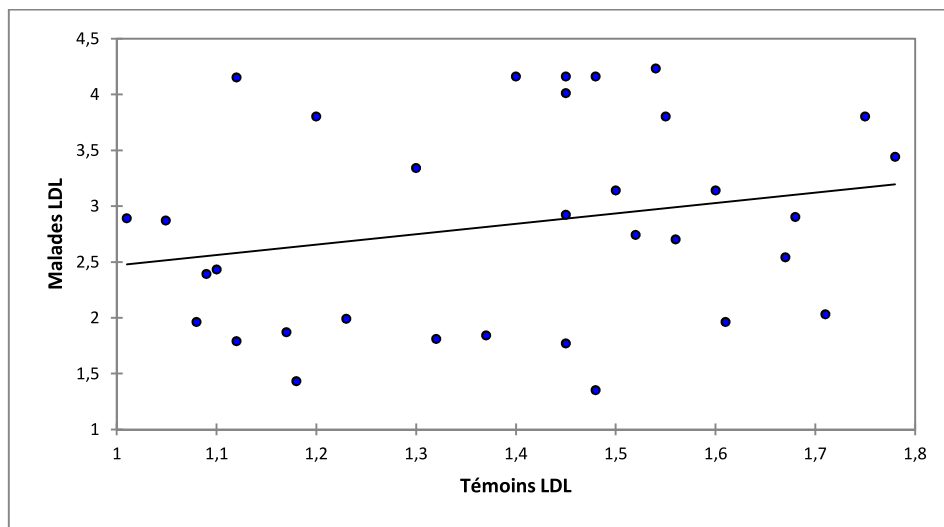


Figure 24 : Analyse statistique des résultats de LDL. (Nuages de points, Test de corrélation linéaire Pearson).

Les investigations épidémiologiques en population incriminent le haut niveau de LDL, facteur athérogénique. Dans l'étude de Framingham, un lien direct entre le niveau de LDL (ou cholestérol total) et l'incidence des cardiopathies ischémiques est mis en évidence chez les hommes et les femmes (150). L'association positive entre niveau sérique de cholestérol et développement d'un premier évènement coronaire est observée dans une large gamme de niveau de LDL : un taux élevé constitue un facteur de haut risque (128). Les inhibiteurs de l' HMGCoA réductase ou statines, qui ont pour effet de diminuer le niveau de cholestérol et de stabiliser la plaque d'athérosclérose, montrent leur efficacité dans de nombreux essais cliniques randomisés et méta-analyses (13, 42), renforçant ainsi l'hypothèse de causalité entre haut niveau de LDL et risque de cardiopathies ischémiques.

Par ailleurs, nous avons démontré qu'un faible taux de cholestérol HDL, est corrélé négativement aux pathologies cardio-vasculaires (Figure 26). Cette observation est réconforté par le faible taux du cholestérol HDL de nos patients, avec une différence hautement significative avec le groupe témoin : $0.30 \pm 0,10$ vs $0.65 \pm 0,14$ ($P < 0,0001$, Figure 26).

Il en est de même pour une corrélation négative ($r = - 0.264$) (Figure 25) entre le taux des HDL et les pathologies cardiaques (Figure 26).

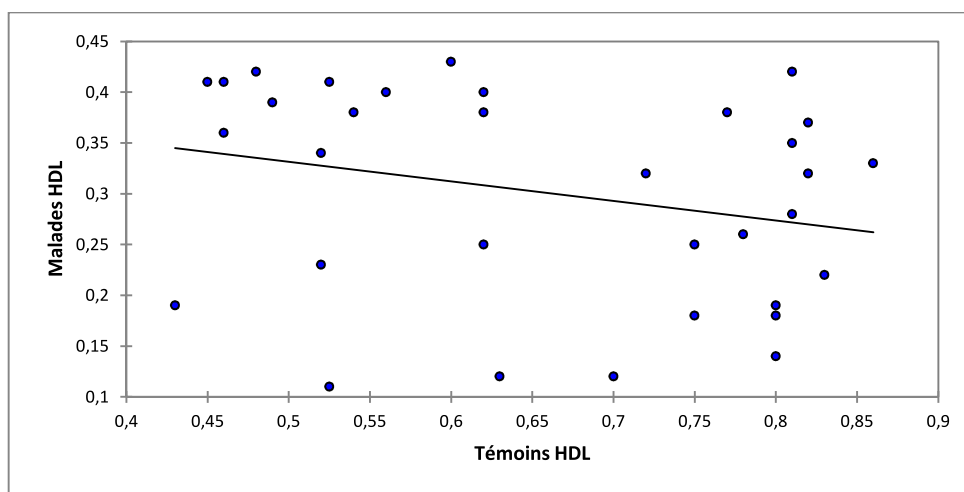


Figure 25 : Analyse statistique des résultats de HDL. (Nuages de points, Test de corrélation linéaire Pearson).

Les lipoprotéines HDL ramènent le cholestérol des tissus vers le foie pour être métabolisé et constituent donc le « Bon cholestérol »

De solides preuves épidémiologiques lient un faible taux de HDL à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité par cardiopathies ischémiques (150, 60). A l'inverse, un taux élevé de HDL réduit le risque de cardiopathies ischémiques. Ainsi, une augmentation du taux de HDL de 0,03 mmol/L peut réduire le risque cardio-vasculaire de 2-3% par année (60). Ces données épidémiologiques montrent aussi que le HDL est un facteur de risque indépendant des cardiopathies ischémiques. Cependant, à ce jour, aucune molécule intervenant sur la concentration de HDL ne montre une efficacité sur la réduction du risque de survenue des cardiopathies ischémiques (111).

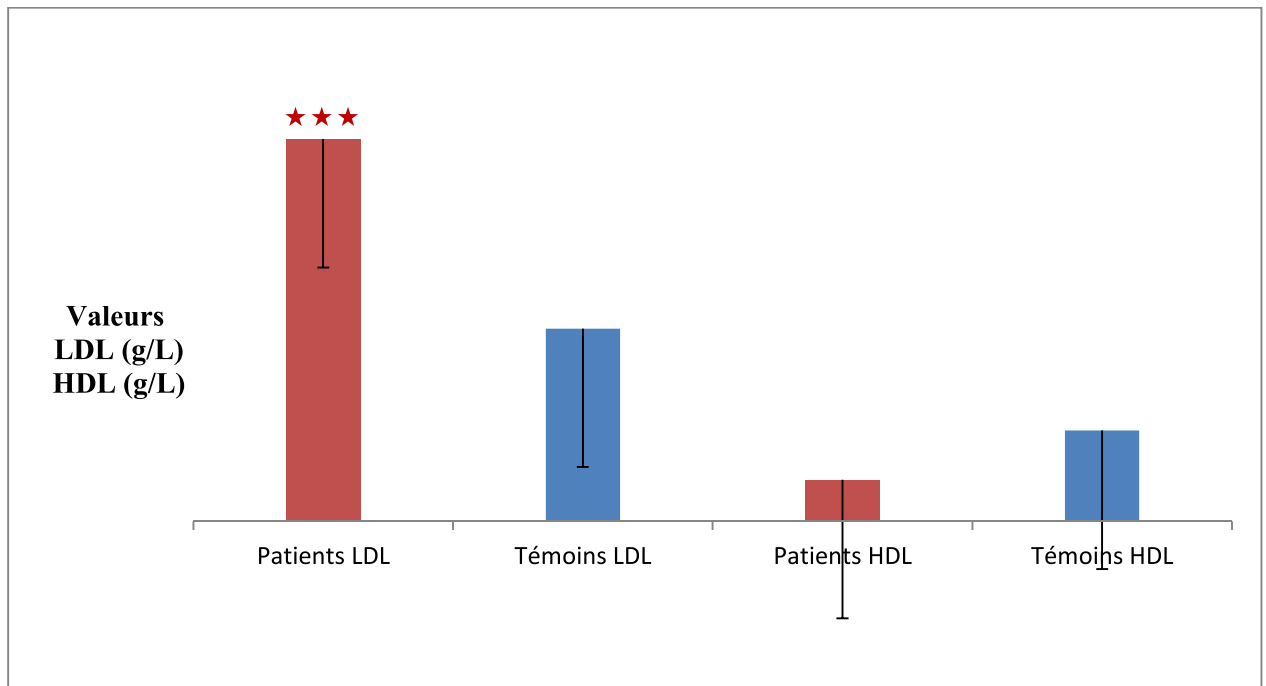


Figure 26 : Valeurs de LDL et HDL (Moyenne et écart type, Test de corrélation linéaire Pearson).

(*** = hautement significative avec $P < 0,0001$)

L'étude porte sur une population de 88 individus répartis en deux groupes : 44 patients avec des maladies cardio-vasculaires hospitalisés aux services de cardiologie et aux urgences de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine et 44 témoins sains recrutés au niveau du service de médecine du travail lors de la visite systématique des travailleurs.

La cardiopathie ischémique survient lorsqu'il existe des facteurs de risque classés selon leur degré de fréquence et la probabilité de prévalence hautement significative ($P < 0,001$) comme suit : 70% l'âge, 54% le diabète, 48% la dyslipidémie, 43% le tabac, 41% l'obésité et 39% l'HTA.

Ce sont donc les facteurs les discriminants pour notre population d'étude (44 patients). Dans notre population d'étude, les hommes sont plus exposés que les femmes aux pathologies cardiovasculaires car ces dernières sont protégées par les œstrogènes avant la ménopause (43).

Par ailleurs, le diagnostic de la cardiopathie ischémique pour une orientation clinique préliminaire, se base sur une symptomatologie (dyspnée douleur thoracique) et sur l'examen de l'ECG qui est normalement le moyen de diagnostic de référence (néanmoins reste non contributif dans 50% des cas).

Les marqueurs biologiques trouvent leur intérêt et particulièrement les Troponines de par leurs grandes Cardio-spécificités et la fiabilité de leur dosage (Immunoenzymologie). Cependant, ces marqueurs protéiques ne permettent pas un diagnostic précoce.

Les autres marqueurs, comme la CK-MB, ne devraient plus être utilisées seules car elles manquent de spécificité mais peuvent être utiles pour le diagnostic de certaines pathologies comme la souffrance musculaire (27).

Pour cette étude, nous avons pu déterminer deux seuils décisionnels, permettant une utilisation rationnelle des marqueurs hautement sensibles et spécifiques, pour les troponines : le premier seuil correspond à la valeur limite de référence soit 0.03ng/ml de troponine T et le deuxième seuil correspond à la valeur pathologique à partir de laquelle un diagnostic peut être posé pour une cardiopathie ischémique soit 0.1ng/ml de troponine T.

Dans nos expériences, nous avons dosé la troponine T et la CK-MB par immunodétection grâce à un automate.

Dans tous les cas étudiés, le taux de troponine T est très élevé et est corrélé positivement à la cardiopathie ischémique. Dans la plupart des cas, le taux de cholestérol LDL est responsable de l'athérosclérose responsable de la pathologie cardiaque car il lui est corrélé positivement dans notre étude.

En perspective, nous envisageons l'étude d'un nouveau venu dans la famille extensible des marqueurs cardiaques à savoir la « H-FABP ou Heart-Fatty Acid Binding Protein » qui reste un marqueur précoce et sensible (24) pour une meilleure prise en charge des patients de manière préventive. Comme les acides gras sont le substrat préféré des cellules cardiaques, l'H-FABP s'avère un marqueur spécifique des pathologies cardiovasculaires.

Abstract

Ischemic heart diseases have a special place among the cardiovascular pathologies in terms of frequency of severity. In most cases, they are due to breaking the vulnerable atheromatous plaque.

During the last decade, progress in clinical biochemistry techniques has revolutionized in the world of cardiology for low diagnosis and initiation of appropriate treatment. Also, the protein markers troponin T and CK-MB are considered effective in the diagnosis of cardiovascular diseases.

In this perspective, our study assessed these two markers in patients hospitalized at the Military Regional Hospital, New Town Ali Mendjeli Constantine, for the confirmation of the diagnosis and treatment monitoring.

Ischemic heart disease occurs when there are risk factors classified according to their degree of frequency and probability of prevalence highly significant ($P < 0.001$) as follows : 70% of age, 54% diabetes, 48% dyslipidemia, 43% tobacco, obesity 41% and 39% of hypertension .So these are the discriminating factors for our study population (44 patients). In our study population, men are more exposed than women with cardiovascular disease because these are protected by estrogen before menopause (150). Otherwise, the diagnosis of ischemic heart disease for a preliminary clinical orientation is based on symptoms (dyspnea chest pain) and on the review of the ECG which is normally the reference diagnostic means (remains non-contributory in 50 % of cases).

The results show that troponin T and CK-MB are used to confirm the diagnosis of ischemic heart disease in the 24 hours which follow the death of heart tissue. Over time, the value of CK-MB returns to normal.

Also, this marker does not allow early diagnosis of an IDM and it is not specific and not recommended. On the other side, the troponin T remains an excellent marker of cardiovascular pathologies for its high cardiac specificity. We have determined two decision thresholds, allowing efficient use of highly sensitive and specific markers for troponins : The first threshold is the reference limit it's 0.03ng / ml troponin T and the second threshold corresponds to the pathological value from which a diagnosis can be made for ischemic heart disease it's 0.1ng / ml troponin T.

In the near future it would be interesting to meter the early marker of cardiovascular disease, "H-FABP and Heart Fatty Acid-Binding Protein" fatty acid binding protein which remains the best substrates for cardiac metabolism for early diagnosis and take better preventive care for patients.

1. **ACHAR S.A.**, KUNDU S., NORCROSS W.A. Diagnosis of acute coronary syndrome. *Am. Fam. Physician*, **2005** ; 72 : 119-126.
2. **ADAMS J.E.**, ABENDSCHEIN D.R., JAFFE A.S. chemical markers of myocardial injury: la MB Creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*, **2003** ; Voss : 750-763.
3. **AGEWALL S.**, et al. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *European Heart Journal*, 32 : 404-411.
4. **AKOUDAD H.**, BENAMER H. Physiopathologie et étiopathologie de l'infarctus du myocarde. *EMC-Cardiologie Angéiologie*, **2004** ; 49-67.
5. **ALCHE E.P.** Comprendre la physiologie cardio-vasculaire. Eds Médecine-Sciences. Flammarion, **1999**.
6. **AMBROSE J.A.**, BARUA R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll. Cardiol*, **2004** ; 43 : 1731-1737.
7. **ARTHAUD M.** Marqueurs biologiques de l'angine de poitrine et de l'infarctus du myocarde. *Biologiste et Praticien*, **1997** ; 110 : 2, 19.34.
8. **ARRUDA-OLSON A.M.**, PELLIKKA P.A., BURSI F., JAFFE A.S., SANTRACH P.J., KORS J.A., KILLIAN J.M., WESTON S.A., ROGER V.L. Left ventricular function and heart failure in myocardial infarction : impact of the new definition in the community. *Am Heart J*. **2008** ; 156 : 810-815.
9. **ASSMANN G.**, CARMENA R., VALENCIA P.C., MUNSTER J., FRUCHART C., LEWIS B., MANCINI M., OLSSON A., LINKOPING R., PAOLETTI T., MILAN M., HELSINKI M. Maladie coronarienne réduire le risque. *Nouvelle Société Française d'athérosclérose*, **2002** ; 58 : 58-98.
10. **ASTIER-THE FENNE H.**, PREVESO J.M., RENARD C., CHEMINEL V., MONNIER G. CHAULETJ. L'infarctus du myocarde. *Lyon pharmaceutique*, **2001** ; 52 : 108-136.
11. **AVILES R.J.**, ASKARI A.T., LINDAHL B., WALLENTIN L., JIA G., OHMAN E.M., MAHAFFEY K.W., NEWBY L.K., CALIFF R.M., SIMOONS M.L., TOPOL E.J., LAUER M.S. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med*, **2002** ; 346 : 2047-2052.
12. **BADIMON L.**, CHESEBRO L. Statistiques et documentation-Le taux des maladies cardiovasculaires. *Fondation des maladies du cœur*, **2002** ; 5 : 58-89.
13. **BAIGENT C.**, KEECH A., KEARNEY P.M., BLACKWELL L., BUCK G., POLLICINO C., KIRBY A., SOURJINA T., PETO R., COLLINS R., SIMES R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, **2005** ; Oct 8 ; 366 :1267-78.
14. **BASAND J.P.**, HAMM C.W., ARDISSINO D. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST Segment Elevation Acute Coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, **2007** ; 28 : 1598-660.
15. **BENER A.**, KAMIRAN S., ELOUZI E., HAMAD A., HELLER R. Association between stroke and acute myocardial infarction and its related risk factors: hypertension and diabetes. *Anadolu Kardiyol Derg*, **2006** ; 5 : 24-7.
16. **BERDAHJ AMAH G.** Les facteurs de risque cardiovasculaires concernant aussi les femmes. Rôle du gynécologue *Gynécologie obstétrique& Fertilité*, **2009** ; 37 : 186-193.
17. **BERGER C.J.** Les marqueurs biologiques trouvent dans ce cadre tout leur intérêt et plus particulièrement la TNTc de par sa cardio-spécificité supérieure, **1992**.

18. **BERGMEYER H.U.**, BREUER H., BÜTTNER H., DELBRÜCK A., LAUE D., PIA W., et al. mpfehlungen der Deutschen Standard-Methode Gesellschaft für Klinische Chemie. zur Bestimmung der Aktivitat der Creatin-Kinase. *J Clin Chem Clin Biochem*, **1977** ; 15 : 249-254.
19. **BERTICHAN J.P.** La troponine dans les douleurs thoraciques. *Revue de la lettrede la thrombolyse*. **1990** ; 29 : 244-245.
20. **BERTRAND E.D.**, KACOU G.M., MONKAM M. Maladie coronaire, sous développement et développement: Comment le développement économique favorise-t-il les maladies coronaires? *Cardiol Tropical*, **1984** ; 10 : 51-64.
21. **BIANCHI C.**, MICCOLI R., PENNO G., DEL PRATO S. Primary prevention of cardiovascular disease in eople with dysglycemia. *Diabetes Care*, **2008** ; 31 Suppl 2 ; S208-14. S208-S214.
22. **BONNEFOY E.**, FILLEY S., GUIDOLLET J., GIRARD C. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, **1994** ; Issue 6, 9 : 360-364.
23. **BOOG G.** EMC - Gynécologie-Obstétrique, Issue 1, February, **2004** ; 1 : 51-54A.
24. **BOON G.**, SEBBAH J.L., FIEVET M.L., LATREMOUILLE A., BERTHO N., WELLNER B., COLLET J.P., ECOLLA P. *Journal Européen des Urgences*, **2007** ; 1 Supplement, May ; 20 : 18-19.
25. **BRAUNWALD E.** Biomarkers in heart failure. *N Engl.J Med*, **2008** ; 358 : 2148-2159.
26. **BROISAT A.**, RIOU J., DIMASTROMATTEO G., PONS D., FAGRET C. Imagerie moléculaire de la plaque d'athérome vulnérable. *Médecine Nucléaire*, **2009** ; 33 : 128-136.
27. **BRUCKERT E.**, EMMERICH J., DELA H.F., et al. Rôle des triglycérides dans les maladies cardio-vasculaires. *Arch. Mal Cœur*, **1992** ; 85 (111) : 29-35.
28. **BUGUGNANI M.J.** Créatine Kinase, *Encucl Med Biol, Elsevier Parais*, **2003**.
29. Cahier BIOFORMA. les marqueurs cardiaques. **2002** ; 35-36.
30. **CAMBOU J.P.** L'ischémie myocardique : économie de santé et données épidémiologiques. *Médecine Nucléaire* **2008** ; 32 : 425-430.
31. **CAMBOU J.P.** La maladie coronaire en France données des registres MONICA (2002-2008). *Rev epidém santé Publique*, **2005** ; 44 : S46-S52.
32. **CAULIN C.**, VIDAL S. Vidal Recos : recommandations en pratique, 2014 175 stratégies thérapeutiques. 5e édition. Issy-les-Moulineaux: Vidal ; **2013**.
33. **CHOW C.K.**, LOCK K., TEO K., SUBRAMANIAN S.V., MCKEE M., YUSUF S. Environmental and societal influences acting on cardiovascular risk factors and disease at a population level : a review. *Int J Epidemiol*, **2009** ; 38 : 1580-1594.
34. **CHRISTENSON R.H.**, DUH S.H., NEWBY L.K., OHMAN E.M., CALIFF R.M., GRANGER C.B., et al. Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem*, **1998** ; 44(3) : 494-501.
35. *Clinical Guide to Laboratory test*, 4th Ed ; N. W. TIETZ, **2006** ; 310-315.
36. **COLLART F.** Insulino-résistance et hypertension artérielle. *Pathologie cardio-vasculaire XWII*, 3, Medisearch, **1991** ; (50) : 5-9.
37. **COLLINSON P.O.** Natriuretic peptide determinations in critical care medicine: part of routine clinical practice or research test only? *Crit Care*, **2009** ; 13: 105.
38. **COLLINSON P.O.**, BOA F.G., GAZE D. Measurement of cardiac toponins. *Ann Clin biochem*. **2002** ; 38 : 423-49.
39. **DAVID E.N.**, NEIL R.G. éditions Elsevier : *Cardiologie*, **2009**.

40. **DAVIS G.K.**, LABUGGER R., VAN EYK J.E., APPLE F.S. Cardiac troponin T is not detected in western blots of diseased renal tissue. *Clin Chem*, **2001** ; 47 : 782-783.
41. **DECELLE L.**, FRANCCART J., HAMMER F., WALLEMACQ P., ROBERT A., BOLAND D.L. Athérosclérose et marqueurs inflammatoires sériques étude chez 279 patients de la consultation de prévention de l'athérosclérose, **2006** ; 121 : 415-424.
42. **DELAHOY P.J.**, MAGLIANO D.J., WEBB K., GROBLER M., LIEW D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes : an updated meta-analysis. *Clin Ther*, **2009** ; Feb ; 31: 236-44.
43. **DESSAPT L.**, GOURDY P. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. **2012** ; 7 Supplement, November ; 41 : F13-F19.
44. **DJOUSSE L.**, GAZIANO J.M. Alcohol consumption and heart failure: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep*, **2008** ; 10 : 117-120.
45. **ALCHE E.P.** Comprendre la physiologie cardio-vasculaire. Eds Médecine- Sciences. Flammarion, **2003** ; 16-20.
46. **ELAINE M.**, KATJA H. *Anatomie et physiologie humaines*. 8^e édition. p 963.
47. **EMPANA J.P.**, ZUREIK M., GARIEPY J., COURBON D., DARTIGUES J.F., RITCHIE K., TZOURIO C., ALPEROVITCH A., DUCIMETIERE P. The metabolic syndrome and the carotid artery structure in noninstitutionalized elderly subjects : the three-city study. *Stroke*, **2007** ; Mar ; 38 : 893-9.
48. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, **2007** ; 28 : 2375-2414.
49. **FRANGES S.G.**, GAHTAN V., SUMPIO B. Localization of atherosclerosis: role of hemodynamics. *Arch. Surg*. **2002** ; 134(N°10) : 1142-1149.
50. **FRANK P.G.**, LISANTI M.P. Caveolin-1 and caveolae in atherosclerosis : differential roles in fatty streak formation and neointimal hyperplasia. *Curr Opin Lipide*, **2004** ; 5 : 523-9.
51. **FRANJIC B.**, MARWICK T.H. The diabetic, hypertensive heart : epidemiology and mechanisms of a very high-risk situation. *J Hum Hypertens*, **2009** ; 23 : 709-717.
52. **FREIDMAN M.**, THORESEN CE., GILL J.Y., et al. Determination of type A behavior and its effect on cardiac recurrences in post myocardial infarctus patients: Summary results of the recurrent coronary prevention project. *Am Heart J*, **1986** ; 112 : 653-64.
53. **FRICK M.H.**, ELO O., HAAPA K., et al. Helsinki Heart Study : Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med*, **1987** ; 317 : 1237-1245.
54. **Gajos G.** Optimal treatment for patients after myocardial infarction : some current concepts and controversies. *Pol. Arch Med Wewn*, **2008** ; 118 : 43-51.
55. **GAMMOUDI I.**, KHELIL S., DANDANA A., JAIDANE Z., CHALGHOUM A., NOICHRI Y., CHAHED H., CHAABOUNI Y., ERNEZ S., JERIDI G., FERCHICHI S., MILED A. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, **2010** ; Issue 3 June, 25 : 135-139
56. **GEORGES J.L.**, LEFEUVRE C., METZGER JP., CHOPIN N., VACHERON. A. Markers of early diagnosis of myocardial infarction. *Lancet*, **2001** ; 342 : 1553.
57. **GHANNEM M.**, BELHADJ I., TRITAR A., MOUKALA T., AMRI N., NOURY A., ZAGHDOUDI M. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, **2013** ; Issue 6, December, 62 : 424-428.

58. **GIANNUZZI P.**, TEMPORELLI P.L., MAGGIONI A.P., CECI V., CHIEFFO C., GATTONE M., GRIFFO R., MARCHIOLI R., SCHWEIGER C., TAVAZZI L., URBINATI S., VALAGUSSA F. Global Secondary Prevention strategies to Limit event recurrence after myocardial infarction : the GOSPEL study. A trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network: rationale and design. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, **2005** ; 12 : 555-561.
59. **GOLDSBY R.A.**, KINDT T.J., OSBORNE B.A., KUBY J. « Enzyme-Linked Immunosorbent Assay », in *Immunology*, 5e édition, W. H. Freeman, New York, **2003** ; 148-150.
60. **GORDON D.J.**, PROBSTFIELD J.L., GARRISON R.J., NEATON J.D., CASTELLI W.P., KNOKE J.D., JACOBS D.R., BANGDIWALA S., TYROLER H.A. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*, **1989** ; Jan ; 79 : 8-15.
61. **GRIENDLING K.**, USHIO-FUKEL., LASSEGUE B., ALEXANDER R.W. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle, New concepts, *Hypertension (N°29)*, **2000** ; 365-373.
62. **GRAND A.**, LAPERCHÉ T., FRUCHAUD J., FOURNIS Y., BENESSIONO J., SAUSER E. Intérêt des dosages précoces de la concentration sérique de la myoglobine pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde en voie de constitution, **1996** ; *Arch. Mal.* 87 : 729-35.
63. **GUIMONT M.C.** La lipoprotéine Lp (a): son intérêt dans l'interprétation du bilan lipidique. Thèse pour l'obtention du diplôme docteur d'état en pharmacie. Univ de Lyon. **2001**.
64. **HALDANE J.** « *The action of carbonic oxide on man* ». *J Physiol*, **1895** ; 18 : 430–62.
65. **HALLERMAYER K.**, KLENNER D., VOGEL R. Use of recombinant human cardiac troponin T for standardization of third generation troponin T methods. *Scand J Clin Invest*, **1999** ; 59(Suppl 230) : 128-131.
66. **HAMM C.W.**, RAVKILDE J., GERHARDT W., JORGENSEN P., PEHEIM E., LJUNGDAHL L., et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*, **1992** ; 327(3) : 146-150.
67. **HASDAI D.**, GARRAT K.N., GRILL D.E. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*, **2001** ; 336 : 755-61.
68. Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update. *Circulation*. **2010** ; 121 : e46-e215.
69. **HENNEN G.** Biochimie humaine. Eds De Boeck.Paris. **2007** ; 129-131
70. **HENNEN G.** Biochimie humaine. Eds De Boeck Université. **1996**.
71. **HESS O.M.** Insuffisance cardiaque : définition, étiologies et classifications. *Forum Med Suisse*, **2003** ; 48 : 1158-1163.
72. **HORDER M.**, ELSER R.C., GERHARDT W., MATHIEU M., SAMPSON E.T. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 7. FCC method for creatine N-phosphotransferase, EC 2.7.3.2) kinase ATP: creatine *J Int Fed Clin Chem*, **1989** ; 1 : 130-139.
73. **HORDER M.**, MAGID E., PITKANEN E., HARKONEN M., STROMME J.H., THEODORSEN L., et al. Recommended method for the determination of creatine kinase in blood modified by the inclusion of EDTA. *Scand J Clin Lab Invest*, **1979** ; 39 : 1-5.
74. **HOUSEKNECHT K.L.**, BAILE C.A., MATTERI R.L., SPURLOCK M.E. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci*, **1998** ; May ; 76(5) : 1405-20.
75. **JAFFE A.S.**, LANDT Y., PARVIN C.A., et al. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin Chem*, **1996** ; 42 : 1770-6.

76. **JAMES R.W.** L'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL). *Med Hyg*, **1993** ; 51: 2894-6.
77. **JANUZZI J.L.**, LEWANDROWSKI K., MACGILLIVRAY T.E., et al. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*, **2002** ; 39 : 1518-23.
78. **JOURDAIN P.**, LEFEVRE G., ODDOZE C., SAPIN V., DIEVART F., JONDEAU G., et al. NT-proBNP en pratique «De la biologie à la clinique». *Ann Cardiol Angeiol*, **2009** ; 58(3) : 165-79.
79. **JUNHONG W.**, TANG B., XINJIAN L., XIN W., HUI W., DI X., YAN G. Atherosclerosis, **2015** ; Issue 2, April 239 : 343-349.
80. **KANG X.**, BERMAN D.S., LEWIN H., MIRANDA R., EREL J. Comparative ability of myocardial perfusion single photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J*, **1999** ; 137(5) : 949-57.
81. **KATUS H.A.**, REMPPIS A., LOOSER S., et al. Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *Mol Cell Cardiol*, **1989** ; 21(7) : 1349-1353
82. **KATUS H.A.**, SCHEFFOLD T., REMPPIS A., ZEHELEIN J. Proteins of the troponin complex. *Laboratory Medicine*, **1992** ; 23(5) : 311-317.
83. **KENDLER K.S.**, GARDNER C.O., FISKE A., GATZ M. Major depression and coronary artery disease in the Swedish twin registry : phenotypic, genetic, and environmental sources of comorbidity. *Arch Gen. Psychiatry*, **2009** ; 66 : 857-863.
84. **KHOSLA T.**, LOWE C.R. Obesity and smoking habits by social class .*Br J Prev Soc Med*, **1972** ; 26 : 249-256.
85. **KLEIN G.**, BERGER A., BERTHOLF R., et al. Abstract: Multicenter Evaluation of Liquid Reagents for CK, CK-MB and LDH with Determination of Reference Intervals on Hitachi Systems. *Clin Chem, Suppl*, **2001** ; 47: A30.
86. **KNOTT H.M.**, BROWN B.E., DAVIES M.I., DAN R.T. Glycation and glycoxydation of low-density lipoproteins by glucose and low-molecular mass aldehydes. Fomnation of modified and oxidized particals. *Fur J, Bionhem*, **2004** ; 270(17) : 3572-3582.
87. **KRONMAL R.A.**, CAIN K.C., YE Z., OMENN G.S. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Archives of internal medicine*, **1993** ; May 10 ;153 : 1065-73.
88. **LANG H.**, WURZBURG U. Creatine kinase, an enzyme of many forms. *Clin. Chem*, **2007** ; 28(N°7) : 1439-1447.
89. **LEFEVRE G.**, LAPERCHE T. Marqueurs biochimiques du syndrome coronarien aigu (SCA). *Rev Fr Lab*, **2009** ; 409 : 51-7.
90. Le jeune indépendant. **2008** ; du jeudi 14 février ; n 2965.
91. **LEONE J.**, HENRY H., DEHLINGER V., HAMON R., PENNAFORTE J.L., VILQUE JP., PIGNON B., BLAISE AM., ÉTIENNE J.C. *La Revue de Médecine Interne*, **1997** ; *Supplement 5* ; 18 : 504s.
92. **LINDAHL B.**, DIDERHOLM E., LAGERQVIST B., VENGE P., WALLENTIN L., and the FRISC II investigators. Mechanisms behind the prognostic value of Troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Card*, **2001** ; 38 : 979-986.
93. **LONGO-M.B.** Diabète sucré et maladie cardio-vasculaires. *Cardiol Trop*, **1995** ; 21 (82) : 37-44.
94. **LOTT J.A.**, STANG J.M. serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis. *Clin Chem*, **1980** ; 26 : 1241-1250.

95. **MADEDDU G.**, SPANU A., SOLINAS P., CALIA G.M., LOVIGU C., MANNAZZU M., et al. Bone mineral loss and vitamin D metabolism impairment in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). *Q J Nucl Med Mol Imaging*, **2004** ; 48 : 39–48.
96. **MAISEL A.**, MEHRA M.R. Understanding B-type natriuretic peptide and its role in diagnosing and monitoring congestive heart failure. *Clin Cornerstone*, **2005** ; 7 Suppl 1 : S7-17 : S7-17.
97. **MALLAT Z.**, TEDGUI A. Apoptosis in the vasculature: mechanisms and functional importance, *Br. J. Pharmacol*, **2003** ; 130 : 947-962.
98. **MANOLIO T.A.**, PEARSON T.A., WENGER N.K., BARRETT-CONNOR E., PAYNE G.H., HARLAN W.R. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Annals of epidemiology*, **1992** ; Jan-Mar ; 2 : 161-76.
99. **MATHIEU M.**, BRETAUDIÈRE J.P, GALTEAU M.M., GIUDOLLET J., LALEGERIE P., BAILLY M., et al. Recommendations for measuring the catalytic concentration of creatine kinase in human serum at 30°C. *Ann Biol Clin*, **1982** ; 4 : 138-149.
100. **MARTIN G.A.**, ISABELLE L.A. L'athérosclérose une maladie inflammatoire. *Revue Francophone des Laboratoires*, **2007** ; (N° 389).
101. **MARTOS R.**, BAUGH J., LEDWIDGE M., O'LOUGHLIN C., MURPHY N.F., CONLON C., PATLE A., DONNELLY S.C., MCDONALD K. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction : improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail* , **2009** ; 11 : 191-197.
102. **MBALA M.** Obésité, distribution des graisses, pression artérielle et prévalence de L'HTA dans une population active. Mémoire de spécialisation, Université de Kinshasa, **1996**.
103. **MELANSON S.F.**, LEWANDROWSKI E.L., JANUZZI J.L., LEWANDROWSKI K.B. Reevaluation of myoglobin for acute chest pain evaluation : would false-positive results on "first-draw" specimens lead to increased hospital admissions?. *Am J Clin Pathol*, **2004** ; 121 : 804-808.
104. **MELICHAR F.** Plasma cholesterol and phospholipids in various occupational groups. *J atheroscl. Res*, **1965** ; 5 : 432-435.
105. **MOE K.T.**, WONG P. Current trends in diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann. Acad. Med. Singapore*, **2010** ; 39 : 210-215.
106. **MOSS D.W.**, HENDERSON A.R., KACHMAR J.F. Enzymes. Dans: Tietz NW, édit. *Fundamentals of Clinical Chemistry*. 3^{ème} édition Philadelphie: WB Saunders, **1987** ; 346-421.
107. **MUDD J.O.**, KASS D.A. Tackling heart failure in the twenty-first century. *Nature*. **2008** ; 451 : 919-928.
108. Myocardial Infarction Redefined A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology /American Committee for the Redefinition of Myocardial Infraction. *Eur Heart J*, **2000** ; 21 : 1502-1513.
109. **NEUBAUER S.** The failing heart-an engine out of fuel. *N Engl. J Med*, **2007** ; 356 : 1140-1151.
110. **NIBOUCHE D.** Santé-MAGN°33 - Octobre **2014**.
111. **NIESOR E.J.** Different effects of compounds decreasing cholesteryl ester transfer protein activity on lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol*, **2011** ; Aug ; 22 : 288-95.
112. **OHMANN E.M.**, et al. Risk stratification with admission cardiac troponin T levels in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med*, **1996** ; 335 : 1333-1334.
113. **ORLANDO R.A.**, CARBONE A.B., LIRUSSI F.A. Macroaspartate aminotransferase (macro-ASAT). A 12 year follow-up study in a young female. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **2003** ; 15(12) : 1371—3.
114. **Perret-Guillaume C.**, Joly L., Benetos A. Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc Dis*, **2009** ; 52 : 6-10.

115. Physiological thiols compounds exert pro- and anti-oxidant effects, respectively, on iron – and copper dependent oxidation of human low density lipoproteins. *BBA*, **1999** ; 1345 : 215-221.
116. **PICARD S.** LDL oxydées et athérosclérose, Sang Thrombose Vaisseaux. Médecine et Hygiène, **1998** ; 15-20.
117. **Poulter N.** Global risk of cardiovascular disease. *Heart*, **2003** ; 89 Suppl 2:ii2-5 ; discussion ii35-7 : ii2-ii5.
118. **PRAILLET C., GRIMAUDJ A., LORTAT-JACOB H.** Les protéoglycannes. Molécules aux multiples fonctions : futures molécules thérapeutiques?. *Médecine et Science*, **1998** ; 14 : 20-3.
119. **Pruvot S., Galidie G., Bergmann J.F., Mahe I.** Troponin and other markers of myocardial ischemia injury, what is the relevance in internal medicine?. *Rev Med Interne*, **2006** ; 27 : 215-226.
120. **PYORALA K., SAVOLAINE N.E., KAUKOLAS S., HAAPAKOSKI J.** Plasma insulin as coronary heart disease risk factors: relation ship to other risk factors and predictive values during 91/2 year follow-up of the helsinki policeman population. *Acta Med scand (suppl)*, **1985** ; 710 : 38 - 82.
121. **Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S., Steuer S., Stelzig C., Hartwiger S., Biedert S., Schaub N., Buerge C., Potocki M., Noveanu M., Breidhardt T., Twerenbold R., Winkler K., Bingisser R., Mueller C.** Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl. J Med*, **2009** ; 361 : 858-867.
122. **RENE C.** *250 examens de laboratoire (11e édition)*, **2010** ; 255.
123. **RICCHIUTI V., VOSS E.M., NEY A., ODLAND M., Anderson P.A.W., Apple F.S.** Cardiac Troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false positive results by the second generation cTnT assay by Boehringer Mannheim; *Clin Chem*, **1998** ; 44(9) : 1919- 1924.
124. **RICHARD J.L., BURCKERT E., DELA HAYE F., et al.** Taux de cholestérol sanguin et mortalité *Arch. Mal*, **1992** ; 85(III) : 11-20.
125. **SCHLITT A., BLANKENBERG S., BICKEL C., MEYER J., HAFNER G., JIANG X.C., RUPPRECHT H.J.** Prognostic value of lipoproteins and their relation to inflammatory markers among patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*, **2005** ; %20 ; 102 : 477-485.
126. **SCHOUL J.M., ARMAND B., DOCIMETERE P., CHABDS D., BRAU J, et al.** Comparison of risk factors in vasospastic angina without significant fixed coronary Narrowing to significant fixed coronary narrowing and no vasospastic angina. *Am J cardiol*, **1986** ; 57 : 199-202.
127. **SCHWEIZ B.** Infarctus du myocarde Brochure d'information à l'intention de patient. Fondation Suisse de cardiologie, **2007** ; 254-302.
128. **STAMLER J., WENTWORTH D., NEATON J.D.** Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Jama*, **1986** ; Nov 28 ; 256 : 2823-8.
129. **STARY H.C.** Changes in components and structure of atherosclerosis lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol*, **1994** ; 89 (suppl; I) : 17-32.
130. **STARY H.C., CHANDLER A.B., DISMORE R.E., FUSTER V., GLAGOVI S.A.** definition of advanced types of his-definition atherosclerosis lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, **2004** ; 92 : 1355-74.
131. **STUBBS P., COLLINSON P., MOSELEY D., GREENWOOD T., NOBLE M.** Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *Br Med J*, **1996** ; 313 : 262-264.

132. **TANG W.H.**, KATZ R., BRENNAN M.L., AVILES R.J., TRACY R.P., PSATY B.M., HAZEN S.L. Usefulness of myeloperoxidase levels in healthy elderly subjects to predict risk of developing heart failure. *Am J Cardiol*, **2009** ; 103 : 1269-1274.
133. The metabolic syndrome : time for a critical appraisal Kahn R. et al Joint statement of the American diabetes association and the European Association for the Study of Diabetes *Diabetes Care*, **2005** ; 28 : 2289-2304
134. **THYGESEN K.**, ALPERT J.S., WHITE H.D. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll. Cardiol*, **2007** ; 50 : 2173-2195.
135. **Tobias R.**, et al. One-hour Rule-out and Rule in of Acute Myocardial infarction Using High-sensitivity Cardiac Troponin T. *Arch Intern Med*, **2012** ; 172 : 1211-8.
136. **TSUTSUI H.**, KINUGAWA S., MATSUSHIMA S. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling. *Cardiovasc Res*, **2009** ; 81 : 449-456.
137. **TURECKY L.** Macroenzymes and their clinical significance. *Bratisl Lek Listy*, **2004** ; 105 : 260-3.
138. **Ventura-Clapier R.**, De Sousa E., Veksler V. Metabolic myopathy in heart failure. *News Physiol Sci*, **2002** ; 17 : 191-6 : 191-196.
139. **VAN GAAL L.** Obésité: physiopathologie, risques et traitement. *Endocrinologie IX 1/Nutrition 1* : 18-32
140. **VIRMAN R.**, KOLODZIE FD., BURK A.P., FARB A. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, **2000** ; 20 (N°5) : 1262-1275.
141. **VOGIATZI G.**, TOUSOULIS D., TEFANADIS C. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis . *Hellenic J Cardiol*, **2009** ; 50 : 402-409.
142. **VOORS A.A.**, VON HAEHLING S., ANKER S.D., HILLEGE H.L., STRUCK J., HARTMANN O., BERGMANN A., SQUIRE I., VELDHIJSEN D.J., DICKSTEIN K. C-terminal pro-atrial natriuretic peptide (CNP) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction : results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J*, **2009** ; 30 : 1187-1194.
143. **Vyssier B.C.** *La Revue de Médecine Interne*, **1997** ; Issue 9, September, 18 : 702-708.
144. **WALLACE A.M.**, MCMAHON A.D., PACKARD C.J., KELLY A., SHEPHERD J., GAW A., SATTAR N. [Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study \(WOSCOPS\) \[archive\]](#). *Circulation*, **2001** ; 104 : 3052-3056.
145. **WALLERSTEDT S.M.**, ERIKSSON A.L., NIKLASON A., OHLSSON C., HEDNER T. [Serum leptin and myocardial infarction in hypertension \[archive\]](#). *Blood Press*, **2004** ; 13 : 243-246.
146. **WELBORN T.**, WEARNE K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care*, **1979** ; 2 : 154-60.
147. **WEIQUN SHEN A.**, MATTHIAS SPINDLER B., MARNIE A. HIGGINSThe fall in creatine levels and creatine kinase isozyme changes in the failing heart are reversible: Complex post-transcriptional regulation of the components of the CK system, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **2005** ; 39 : 537-544.
148. **WHITE C.N.**, HAMILTON E.J., GARCIA A., WANG D., CHIA K.K., FIGTREE G.A., RASMUSSEN H.H. Opposing effects of coupled and uncoupled NOS activity on the Na⁺-K⁺ pump in cardiac myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*, **2008** ; 294 : C572-C578.
149. **WILLENHEIMER R.** Left ventricular remodelling and dysfunction. Can the process be prevented?. *Int J Cardiol*, **2000** ; 72 : 143-150.
150. **WILSON P.W.**, D'AGOSTINO R.B., LEVY D., BELANGER A.M., SILBERSHATZ H., KANNEL W.B. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, **1998** ; May 12 ; 97 : 1837-47.

151. **WILSON P.W.F.**, ABBOT R.D., CASTELLI W.P. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham heart study, *Arteriosclerosis*, **1988** ; 8 : 737-41.
152. World Health Organisation/International Society of Hypertension. Practice guidelines for primary care physicians. *J. Hypertens*, **1999** ; 17 : 151-8.
153. **Wu A.H.B.**, Feng Y.J., Moore R., et al. Characterisation of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem*, **1998** ; 44 : 1198-1208.
154. **WÜRZBURG U.**, HENNRICH., LANG H. Bestimmung der Aktivität von Creatinkinase MB im Serum unter Verwendung inhibierender Antikörper. *Klin wtschr*, **1976** ; 54 : 357-360.
155. **Yang H.**, Salah A., Mohamed S., Zhou S.H. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease*, **2012** ; p11-85 et p 01-09.
156. **YUSUF S.**, HAWKEN S., OUNPUU S., DANS T., AVEZUM A., LANAS F., MCQUEEN M., BUDAJ A., PAIS P., VARIGOS J., LISHENG L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study. *Lancet*, **2004** ; 364 : 937-952.
157. **Zawta B.**, Klein G., Bablok W. Temperature Conversion in Clinical Enzymology? *Klin Lab*, **1994** ; 40 : 33-42.
158. <http://www.corddim.fr/10-actualites-du-reseau?start=4> (© **2013** CORDDIM Cardiovasculaire – Obésité – Rein – Diabète)
159. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>

Annexe 1**Le questionnaire****FICHE DE PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES
CARDIOVASCULAIRES****1. Données relatives aux patients**

N° Dossier.....

Service.....

Nom :Prénom :

Age : Sexe : Poids :

2. Antécédents pathologiques du patient

- Type de MCV :

A- Diabète Oui NonB- Hypertension Oui NonC- Obésité : Oui NonD- Age : Oui NonE- Dyslipidémie : Oui NonF- Tabac : Oui Non**3. Antécédents pathologiques familiaux**A- Diabète OUI NonB- Hypertension OUI Non

C- Autre Préciser :

4. Bilan

Glycémie à jeun=..... TNT=..... CK-MB=..... LDL =..... HDL=.....

Annexe 2**Tableau1 :** Répartition des patients selon le sexe

| Sexes | Effectifs | Pourcentages |
|---------------|------------------|---------------------|
| Homme | 29 | 65,91% |
| Femme | 15 | 34,09% |
| totale | 44 | 100% |

Tableau2 : Moyenne d'âge des deux sexes

| Sexes | Moyennes | Ecart type |
|--------------|-----------------|-------------------|
| Homme | 64,52 | 17,15 |
| Femme | 66,87 | 16,28 |
| Totale | 65,32 | 16,71 |

Tableau3 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et sexe

| L'âge | E homme | E femme | totale |
|--------------|----------------|----------------|---------------|
| [21 - 33 [| 2 | 1 | 3 |
| [33 - 45 [| 2 | 1 | 3 |
| [45 - 57 [| 3 | 2 | 5 |
| [57 - 69 [| 7 | 3 | 10 |
| [69 - 81 [| 11 | 5 | 16 |
| [81 - 93] | 4 | 3 | 7 |
| totale | 29 | 15 | 44 |

Tableau4 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

| L'âge | Effectif | Pourcentage |
|---------------|-----------------|--------------------|
| [21 - 33 [| 3 | 6,82% |
| [33 - 45 [| 3 | 6.82% |
| [45 - 57 [| 5 | 11,36% |
| [57 - 69 [| 10 | 22.73% |
| [69 - 81 [| 16 | 36,36% |
| [81 - 93] | 7 | 15,91% |
| totale | 44 | 100% |

Tableau5 : Répartition des patients selon le type de la pathologie

| Pathologie | Effectif | Pourcentage |
|--------------------|-----------------|--------------------|
| IDM (SCT-ST+) | 15 | 34,09% |
| SCA-ST-(T+) | 12 | 27,27% |
| SCA-ST-(T-) | 6 | 13,64% |
| CMD | 3 | 6,82% |
| OAP | 5 | 11,36% |
| Embolie pulmonaire | 3 | 6,82% |
| Totale | 44 | 100% |

Tableau6 : Répartition des facteurs de risque cardio-vasculaires selon le sexe.

| Effectifs Sexes | Age | Diabète | HTA | Obésité | Dyslipidémie | Tabac | Totale |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|------------|
| Homme | 21 | 20 | 11 | 9 | 11 | 19 | 91 |
| Femme | 10 | 6 | 6 | 9 | 10 | 0 | 41 |
| Totale | 31 | 26 | 17 | 18 | 21 | 19 | 132 |

Tableau7 : Répartition des patients selon le nombre des facteurs

| Nombre de facteur | Nombre d'effectif | Pourcentages |
|-------------------|-------------------|---------------|
| ≥3 | 30 | 68% |
| <3 | 14 | 32% |
| Totale | 44 | 100,00 |

Tableau8 : Répartition des facteurs de risque selon l'âge

| Effectifs L'âge | Obésité | Tabac | HTA | Age | Diabète | Dyslipidémie | Totale |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|------------|
| [21 - 33 [| 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 7 |
| [33 - 45 [| 2 | 2 | 1 | 0 | 2 | 2 | 9 |
| [45 - 57 [| 2 | 3 | 1 | 0 | 2 | 3 | 11 |
| [57 - 69 [| 4 | 6 | 4 | 8 | 5 | 7 | 34 |
| [69 - 81 [| 7 | 4 | 7 | 16 | 11 | 5 | 50 |
| [81 - 93 [| 2 | 2 | 3 | 7 | 4 | 3 | 21 |
| Totale | 19 | 19 | 17 | 31 | 25 | 21 | 132 |

Tableau9 : Valeurs de CK-MB : Moyenne et écart type

| Sujets | Moyennes | Ecart types |
|----------------|-----------------|--------------------|
| Malades | 432,33 | 14,32 |
| Témoins | 235,16 | 5,66 |

Tableau10 : Valeurs de TNT : Moyenne et écart type

| Sujets | Moyennes | Ecart types |
|----------------|-----------------|--------------------|
| Malades | 939,27 | 9,01 |
| Témoins | 1595,39 | 3,43 |

Tableau11: Valeurs de LDL et HDL : Moyenne et écart type

| Sujets | Moyennes LDL | Ecart types |
|---------------|---------------------|--------------------|
| Malade | 2,83 | 0,91 |
| Témoin | 1,39 | 0,22 |

| Sujets | Moyennes HDL | Ecart types |
|---------------|---------------------|--------------------|
| Malade | 0,3 | 0,1 |
| Témoin | 0,66 | 0,14 |

Annexe 3

Réactifs - composition et concentrations pour le dosage de TNT HS

- **Le réactif M** : Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5ml (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/ml ; conservateur
- **Le réactif R1** : AC anti-troponine T~biotine, 1 flacon contenant 10 ml (bouchon gris) : anticorps monoclonaux (de souris) anti-troponine T biotinylés 1,5 mg/L ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 6,0 ; conservateur ; inhibiteurs
- **Le réactif R2** : AC anti-troponine T~Ru (bpy) 2+3, 1 flacon contenant 10mL (bouchon noir) : anticorps monoclonaux (de souris) anti-troponine T marqués auruthénium 1,2 mg/L ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 6,0 ; conservateur

*Annexe 4***Principes réactifs pour le dosage de la CK MB**

| Composants | Concentrations | | |
|-------------------------|----------------|-------------|---------------------------|
| | R1 (mmol/l) | SR (mmol/l) | Test (mmol/l) |
| Imidazole | 85 | - | 29 |
| N-acétylcystéine | 40 | - | 20 |
| EDTA | 3 | 3 | 2 |
| HK (de levure) | - | ≥600 | 98 μKat/l(≥6 kU/l) |
| G6PDH (microbienne) | | ≥600 | 98 μKat/l(≥6 kU/l) |
| AMP | - | - | 5 |
| ADP | 10 | 12 | 2 |
| NADP ⁺ | 24 | - | 12 |
| Mg ²⁺ | 9 | - | 4.5 |
| Créatine-phosphate | 20 | - | 10 |
| N-méthyl-diéthanolamine | - | 180 | 30 |
| D-glucose | - | 69 | 11 |
| Azide de sodium | 40 | - | 20 |
| pH | 6 | 9.1 | 6.6 |

| | | | | | | | | | |
|--|--|---------------------------|--|----------------------------|--|-------------------------------|--|------------------------------|--|
| Nom et Prénom : BOUNAB Badreddine BOULIFA Abdelhadi BOUZAA Moussa | Date de soutenance : 11/06/2015 | | | | | | | | |
| Thème : Etude de quelques marqueurs protéiques de pathologies cardiaques | | | | | | | | | |
| Nature du diplôme : MASTER en Sciences Biologiques/ Option : BIOCHIMIE : Spécialité : Analyse Protéomique et Santé | | | | | | | | | |
| <p>Résumé :</p> <p>Les cardiopathies ischémiques occupent une place particulière parmi les pathologies cardiovasculaires en termes de fréquence que de gravité. Dans la plupart des cas, elles sont dues à la rupture de la plaque d'athérome vulnérable.</p> <p>Au cours de la dernière décennie, le progrès des techniques de la biochimie clinique a révolutionné le monde de la cardiologie pour un diagnostic fiable et une mise en route d'un traitement approprié. Aussi, les marqueurs protéiques troponine T et CK-MB sont considérés comme efficaces dans le diagnostic des maladies cardiovasculaires.</p> <p>Dans cette optique, notre étude a évalué ces deux marqueurs chez les patients hospitalisés à l'Hôpital Militaire Régional, Nouvelle ville Ali Mendjeli Constantine, pour la confirmation du diagnostic et dans le suivi du traitement.</p> <p>La cardiopathie ischémique survient lorsqu'il existe des facteurs de risque classés selon leur degré de fréquence et la probabilité de prévalence hautement significative ($P < 0,001$) comme suit : 70% l'âge, 54% le diabète, 48% la dyslipidémie, 43% le tabac, 41% l'obésité et 39% l'HTA. Ce sont donc les facteurs les discriminants pour notre population d'étude (44 patients). Dans notre population d'étude, les hommes sont plus exposés que les femmes aux pathologies cardiovasculaires car ces dernières sont protégées par les œstrogènes avant la ménopause (150). Par ailleurs, le diagnostic de la cardiopathie ischémique pour une orientation clinique préliminaire, se base sur une symptomatologie (dyspnée douleur thoracique) et sur l'examen de l'ECG qui est normalement le moyen de diagnostic de référence (néanmoins reste non contributif dans 50% des cas).</p> <p>Les résultats montrent que la troponine T et la CK-MB permet de confirmer le diagnostic d'une cardiopathie ischémique dans les 24 heures qui suivent la nécrose du tissu cardiaque. Au cours du temps, la valeur de la CK-MB redevient normale. Aussi, ce marqueur ne permet pas un diagnostic précoce d'un IDM et il est peu spécifique et non recommandé. Par contre, la troponine T demeure un excellent marqueur des pathologies cardiovasculaires pour sa haute spécificité cardiaque.</p> <p>Nous avons déterminé deux seuils décisionnels, permettant une utilisation rationnelle des marqueurs hautement sensibles et spécifiques, pour les troponines : le premier seuil correspond à la valeur limite de référence soit 0.03ng/ml de troponine T et le deuxième seuil correspond à la valeur pathologique à partir de laquelle un diagnostic peut être posé pour une cardiopathie ischémique soit 0.1ng/ml de troponine T.</p> <p>Dans un proche avenir, il serait intéressant de doser le marqueur précoce des pathologies cardiovasculaires, la « H-FABP ou Heart-Fatty Acid Binding Protein », protéine liante des acides gras qui demeurent les meilleurs substrats pour le métabolisme cardiaque pour établir un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge préventive des patients.</p> | | | | | | | | | |
| Mot clé : Cardiopathie ischémique, IDM, Athérosclérose, Troponine, CK-MB..... | | | | | | | | | |
| Laboratoire de recherche : laboratoire de Biochimie : service de cardiologie de l'hôpital militaire Régional, Ali Mendjeli de Constantine | | | | | | | | | |
| <p>Jury :</p> <table data-bbox="97 1910 1461 2083"> <tr> <td>President: Mr. NOUADRI T.</td> <td>M.C.A., Université Frères MENTOURI Constantine</td> </tr> <tr> <td>Rapporteur: Mme MERAIHI Z.</td> <td>Professeur, Université Frères MENTOURI Constantine</td> </tr> <tr> <td>Co-Rapporteur : Mr MERGHIT R.</td> <td>M..A.A, Hôpital Militaire Régional, Ali Mendjeli Constantine</td> </tr> <tr> <td>Examineur : Mme BENNAMOUN L.</td> <td>M.A.A.Université Frères MENTOURI Constantine</td> </tr> </table> | | President: Mr. NOUADRI T. | M.C.A., Université Frères MENTOURI Constantine | Rapporteur: Mme MERAIHI Z. | Professeur, Université Frères MENTOURI Constantine | Co-Rapporteur : Mr MERGHIT R. | M..A.A, Hôpital Militaire Régional, Ali Mendjeli Constantine | Examineur : Mme BENNAMOUN L. | M.A.A.Université Frères MENTOURI Constantine |
| President: Mr. NOUADRI T. | M.C.A., Université Frères MENTOURI Constantine | | | | | | | | |
| Rapporteur: Mme MERAIHI Z. | Professeur, Université Frères MENTOURI Constantine | | | | | | | | |
| Co-Rapporteur : Mr MERGHIT R. | M..A.A, Hôpital Militaire Régional, Ali Mendjeli Constantine | | | | | | | | |
| Examineur : Mme BENNAMOUN L. | M.A.A.Université Frères MENTOURI Constantine | | | | | | | | |
| Année universitaire 2014-2015 | | | | | | | | | |

