



**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



**APPORT DU DOSAGE DE LA TROPONINE  
ULTRASENSIBLE PAR LE DISPOSITIF  
PATH FAST DANS LE DIAGNOSTIC  
DE LA MALADIE CORONAIRE  
(à propos de 100 cas)**

MEMOIRE PRESENTE PAR :  
Docteur ZAKARI NADA  
née le 01 Janvier 1986 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
**OPTION : CARDIOLOGIE**

Sous la direction de :  
**Professeur : AKOUDAD HAFID**

Session Juin 2015

# PLAN

ABREVIATIONS .....	4
INTRODUCTION.....	6
MATERIEL ET METHODES : .....	8
1- Critères d'inclusion .....	9
2- Méthodologie.....	9
3- Objectif de l'étude.....	11
RESULTATS : .....	12
1- Les données épidémiologiques.....	13
2- Les facteurs de risque cardiovasculaire.....	14
3- Les antécédents .....	15
4- Les caractéristiques de la douleur.....	16
5- L'examen clinique à l'admission.....	18
6- L'ECG à l'admission.....	19
7- La radiographie thoracique.....	19
8- L'écho-doppler cardiaque .....	20
9- Stratification du risque par le dosage de la Tn Us.....	21
10- Prise en charge en fonction du résultat du dosage de la Tn Us.....	22
o Tn Us négative .....	22
o Tn Us positive .....	24
NOTRE ETUDE EN BREF .....	26
DISCUSSION .....	27
<b>La troponine ultra sensible : quel apport dans le diagnostic de la maladie coronaire ?.....</b>	<b>28</b>
A/Rappel Physiologique .....	29
1- L'athérombose .....	29

2- Les troponines cardiaques .....	31
3- Les autres causes d'élévation de la troponine.....	33
B/Troponines ultra et hypersensible .....	35
C/Apport de la Troponine ultra sensible dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde .....	38
1- Troisième définition universelle de l'infarctus du myocarde .....	38
2- La stratification du risque.....	39
<b>La biologie délocalisée : s'agit-il d'une révolution dans la prise en charge de la douleur thoracique ?.....</b>	<b>42</b>
A/Les nouveaux dispositifs de dosage de la Troponine.....	43
B/Le « Path Fast » : sensibilité et spécificité dans le diagnostic de la maladie coronaire par le dosage de la Troponine Ultra sensible .....	46
CONCLUSION .....	48
RESUME .....	50
REFERENCES.....	52

## ABREVIATIONS:

ACFA	: Arythmie complète par fibrillation auriculaire
ATCD	: Antécédent
ATL	: Angioplastie transluminale
BBG	: Bloc de branche gauche
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CD	: Coronaire droite
CS	: Contractilité segmentaire
C Tn hs	: Troponine cardiaque hypersensible
CV	: Coefficient de variabilité
Cx	: circonflexe
ECG	: Electrocardiogramme
EDTA	: Ethylène Diamine Tétra Acétique
FDR	: Facteurs de risque
IDM	: Infarctus du myocarde
IMC	: Index de masse corporelle
IVA	: Interventriculaire antérieure
LSR	: Limite supérieure de référence
PAC	: Pontage aorto coronaire
PAD	: Pression artérielle diastolique
PAS	: Pression artérielle systolique
POCT	: Point Of Care Testing
SCA	: Syndrome coronaire aigu
SCA ST+	: Syndrome coronaire aigu avec sus décalage de ST
SCA ST-	: Syndrome coronaire aigu sans sus décalage de ST
TC	: Tronc commun

Tn Us : Troponine ultra sensible

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

# **INTRODUCTION**

La douleur thoracique est un motif fréquent de consultation aux urgences. Le diagnostic de SCA avec sus-décalage de ST est souvent aisé, mais en dehors de cette situation, les critères cliniques et électrocardiographiques peuvent être insuffisants pour le diagnostic de la maladie coronaire d'où l'intérêt du dosage des enzymes cardiaques dont l'élévation témoigne d'une nécrose myocardique.

L'avènement du dosage des troponines dites « de haute sensibilité » a révolutionné la prise en charge des patients admis aux urgences pour une douleur thoracique en matière de diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde permettant une réduction des complications liées à cette pathologie.

Plusieurs méthodes de dosage des biomarqueurs cardiaques récemment élaborées, permettent la réalisation d'un dosage rapide et précis de la troponine au chevet du malade afin de raccourcir les délais de prise en charge.

Le dispositif PATH FAST (Mitsubishi, Japan), un des nouveaux systèmes de dosage immunologiques, permet de détecter plus précisément (valeur seuil correspondant au 99ème percentile et coefficient de variation inférieure à 10%) et plus rapidement (résultat obtenu en 15 minutes) une élévation de la troponine chez les patients admis pour une douleur thoracique.

Une étude est menée au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès ayant pour finalité de mettre en évidence la sensibilité et la spécificité dans le diagnostic de la maladie coronaire, de ce dispositif nouvellement installé dans cette structure comme première au Maroc afin de l'adopter pour la gestion de la douleur thoracique aux urgences.

**MATERIEL**

**ET METHODES**

Notre travail est une étude prospective, réalisée au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès entre Janvier 2014 et Octobre 2014 ayant inclus 100 patients.

## 1. Critères d'inclusion :

- Douleur thoracique
- Absence de sus décalage de ST à l'électrocardiogramme

## 2. Méthodologie :

Tous nos patients ont bénéficié du dosage de la troponine ultrasensible par le dispositif PATH FAST à H0, H3 et H6 de l'admission.

Le dosage est réalisé selon le protocole suivant (Figure 1):

- Un prélèvement de sang est réalisé dans un tube EDTA
- Une barrette destinée au dosage de la troponine ultra sensible est introduite dans le support
- Une quantité de 100  $\mu$ L de sang est déposée dans un puit au niveau de la barrette à l'aide d'une pipette
- Le support est introduit dans le dispositif et après la fermeture du couvercle le dosage est déclenché en appuyant sur le bouton de démarrage

La troponine dosée par le « Path Fast » a une valeur de 99<sup>e</sup> percentile à 0,029ng/ml avec un coefficient de variation de 5%.



Figure 1 : Etapes du dosage de la Tn Us par le dispositif « Path Fast »

Si la troponine est positive avec ou sans augmentation de plus de 20% constatée au dosage suivant, le patient est hospitalisé et une coronarographie est réalisée. Elle peut être remplacée par un test d'ischémie quand la probabilité clinique de la maladie coronaire est faible.

Les patients chez qui le dosage de la troponine est revenu négatif sur les trois prélèvements ont bénéficié d'une stratification ultérieure par un test d'ischémie. Ont été hospitalisés les patients jugés à risque cardiovasculaire intermédiaire ou élevé sur des critères cliniques et/ou électrocardiographiques et ont bénéficié d'une coronarographie malgré les valeurs normales de la troponine ultra sensible.

### **3. Objectif de l'étude :**

Evaluer la sensibilité et la spécificité de l'immuno analyseur « PATH FAST » dans le diagnostic de la maladie coronaire.

# RESULTATS

## 1. Les données épidémiologiques :

L'âge moyen de nos patients est de 52 ans avec des extrêmes d'âge de 26 et 82 ans. On note une prédominance masculine (Figure 2) pour un sexe ratio de 1,2.

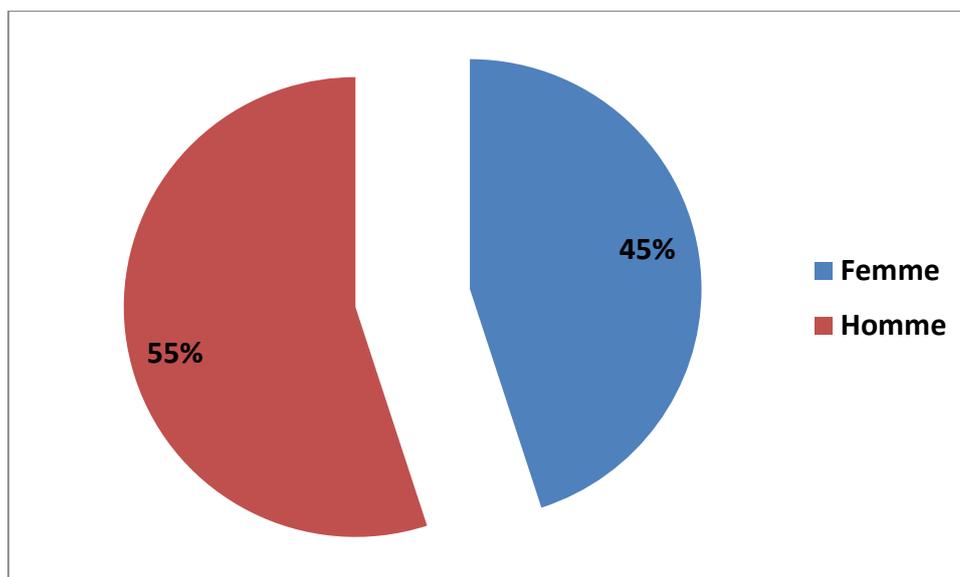


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

## 2. Les facteurs de risque cardiovasculaire :

L'HTA est le facteur de risque cardiovasculaire prédominant devant la dyslipidémie et le diabète (Figure 3). 87% des femmes sont ménopausées.

L'obésité jugée sur un IMC supérieur ou égal à 30Kg/m<sup>2</sup> est retrouvée chez 1/3 des malades (Figure 4) et l'obésité androïde est plus fréquente chez les femmes (93%) par rapport aux hommes (31%).

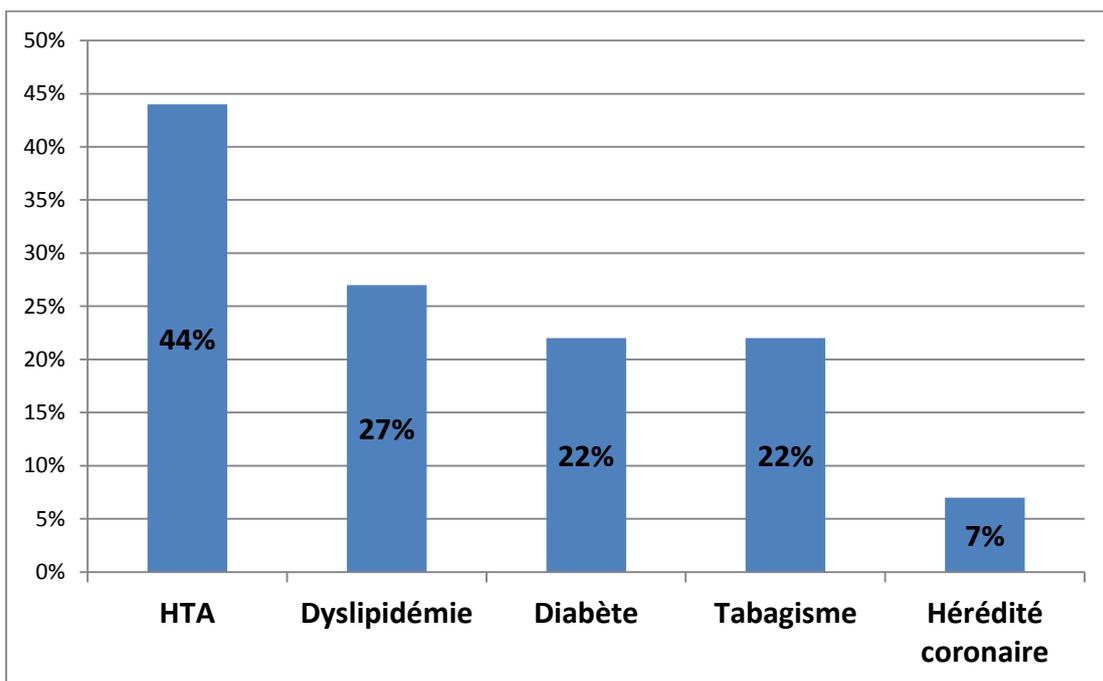


Figure 3 : Diagramme illustrant la fréquence des FDR cardiovasculaire

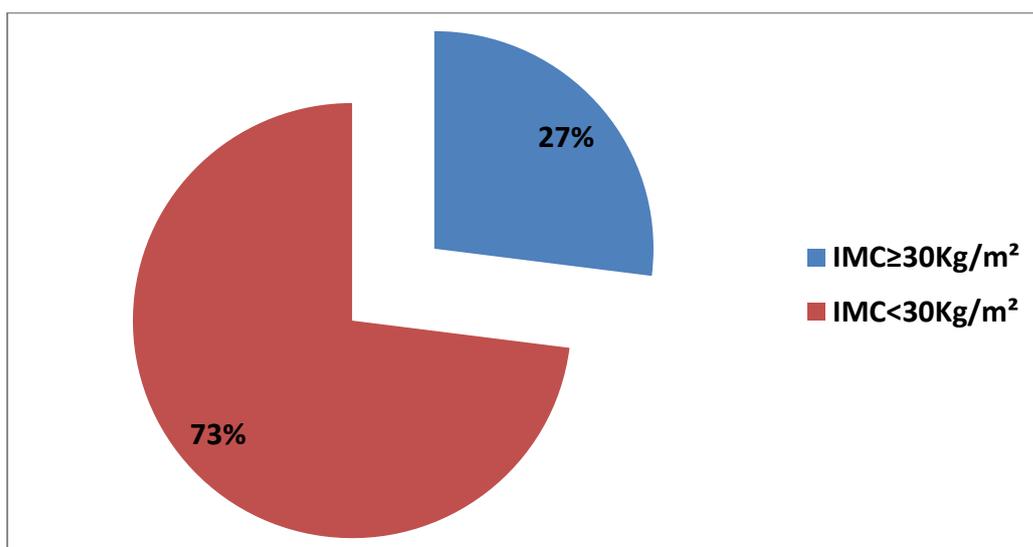


Figure 4 : Prévalence de l'obésité jugée sur l'IMC

### 3. Les antécédents

La majorité des patients qui consultent pour une douleur thoracique n'ont pas d'antécédent coronarien. Uniquement 12% des patients ont un antécédent de syndrome coronaire aigu (Figure 5).

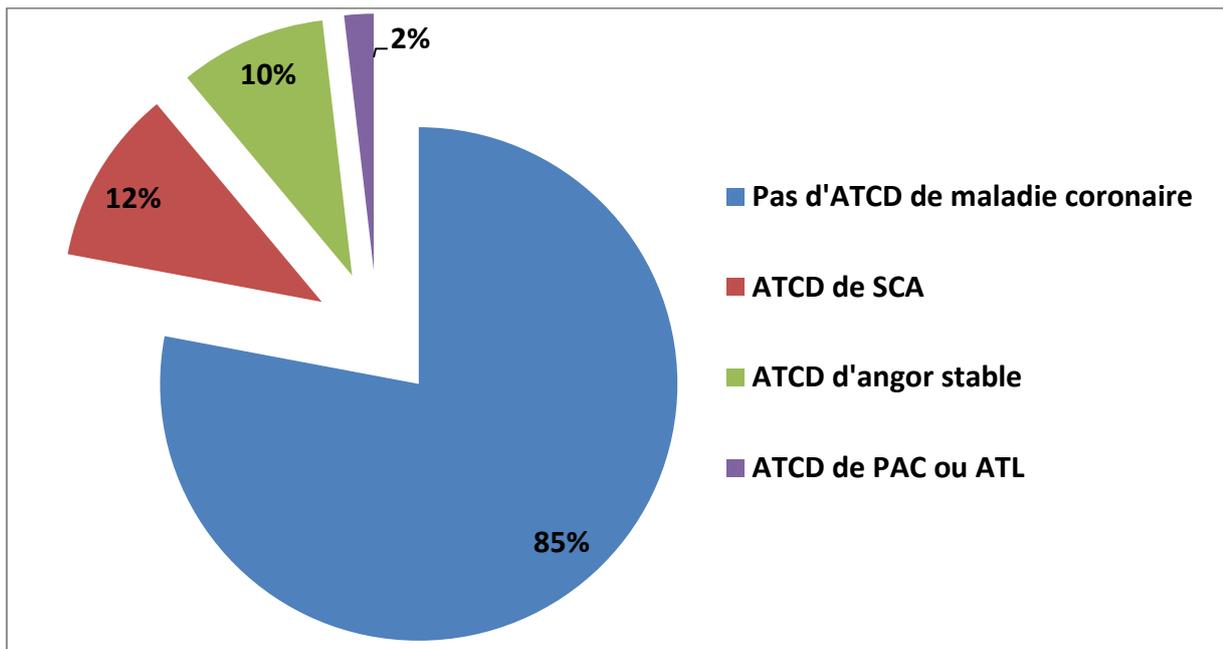


Figure 5 : Répartition des malades en fonction des antécédents coronariens

#### 4. Les caractéristiques de la douleur

- Timing :

43% des patients consultent dans les 12 premières heures suivant le début de la douleur thoracique et 51% se présentent plus de 24h après le début du symptôme (Figure 6).

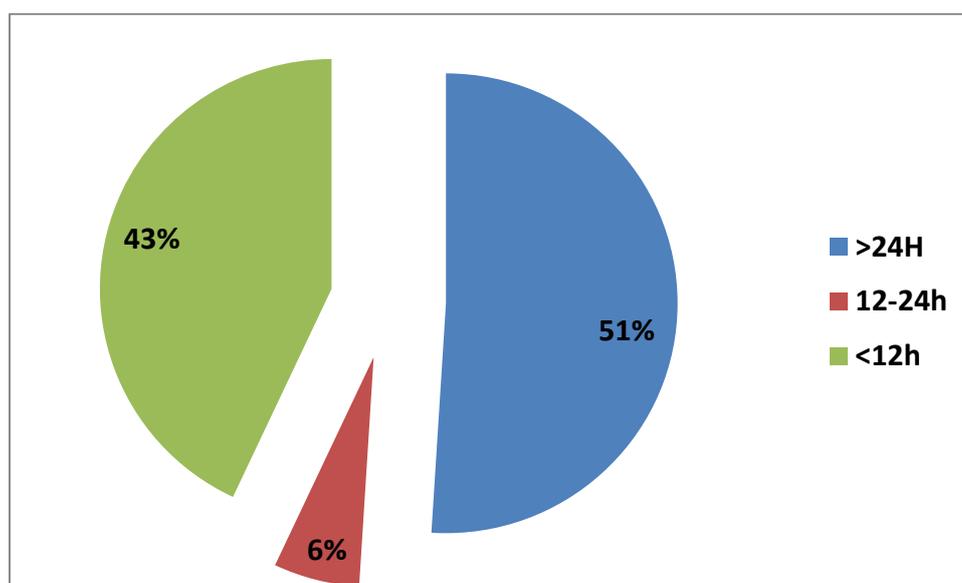


Figure 6 : Répartition des patients selon le timing de la douleur thoracique

- **Description:**

Une douleur thoracique évoquant un syndrome coronaire aigu est retrouvée dans 65% des cas (Figure 7). La douleur thoracique est atypique chez 35% des patients.



Figure 7 : Différentes présentations de la douleur thoracique évoquant un SCA

- **Circonstances de survenue :**

La douleur thoracique survient à l'effort et au repos dans la moitié des cas. Elle est sans rapport avec l'effort chez 40% des malades (Figure 8).

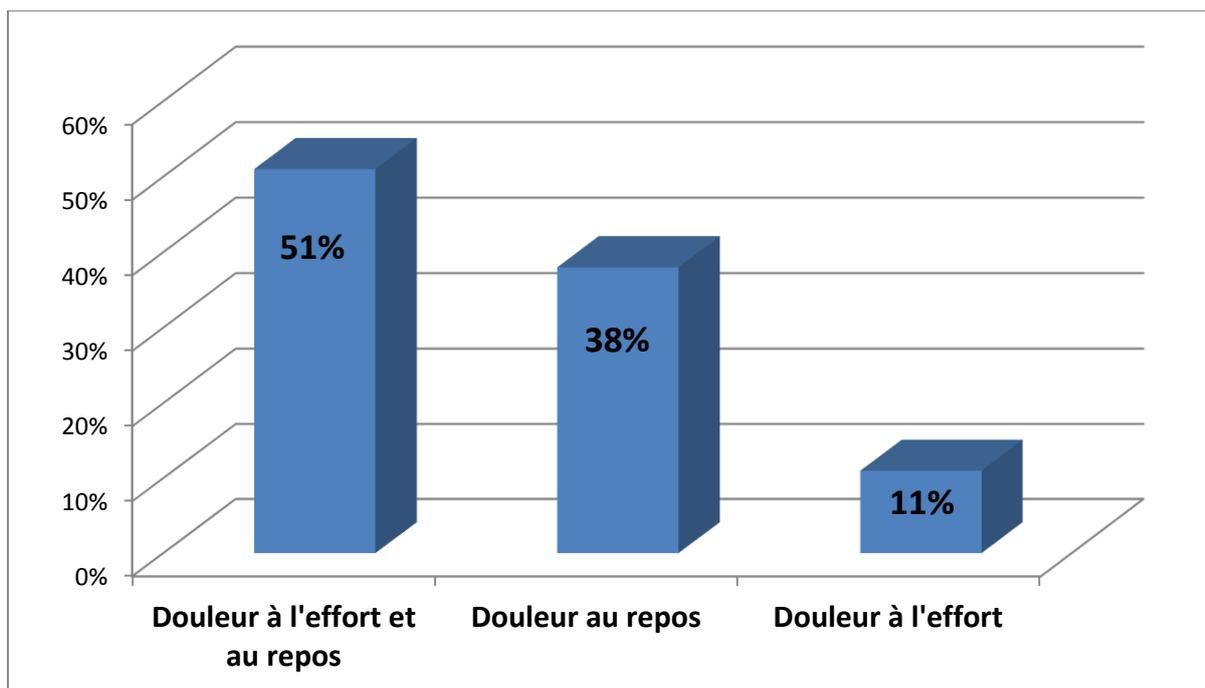


Figure 8 : Répartition des patients selon les circonstances de survenue de la douleur

## 5. L'examen clinique à l'admission :

La pression artérielle systolique est supérieure ou égale à 140mmhg chez 33% des patients et plus des 1/3 des malades ont une pression artérielle diastolique élevée (supérieure ou égale à 90mmhg) (Figure 9). Nous rappelons que 44% des patients sont connus hypertendus.

La fréquence cardiaque est normale chez 93% des patients et l'examen cardiovasculaire est sans particularités dans la majorité des cas.

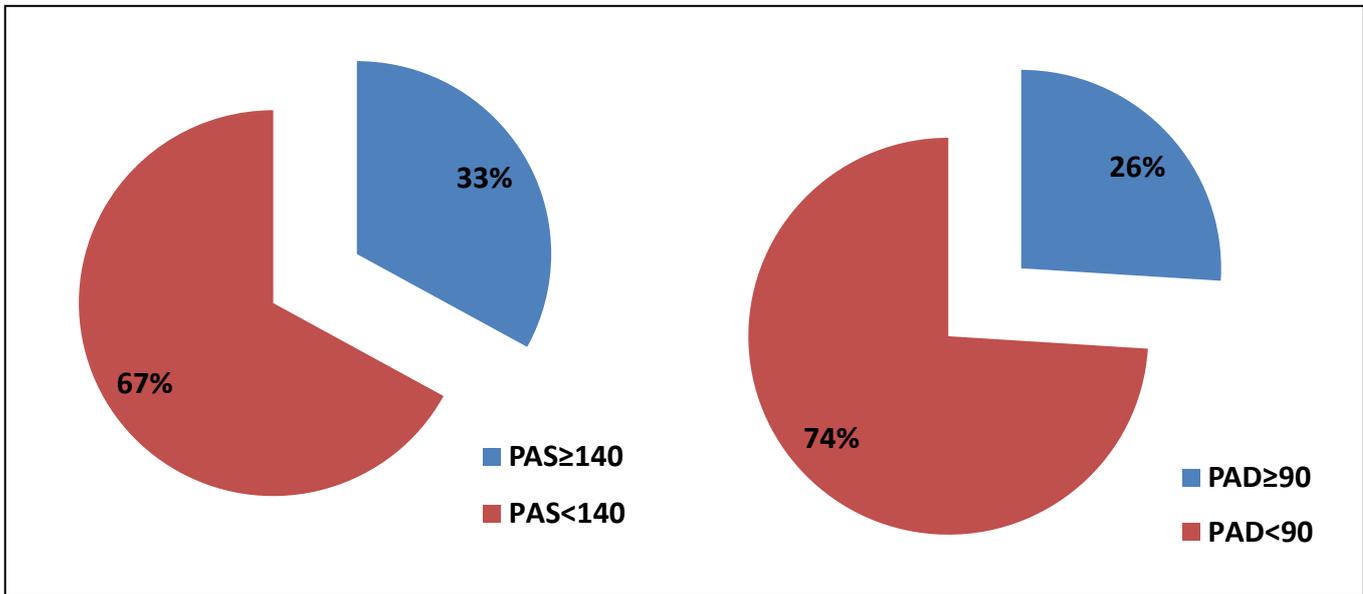


Figure 9 : Diagramme illustrant le profil tensionnel prédominant chez nos patients

## 6. L'ECG à l'admission

Un rythme sinusal est retrouvé chez 98% des patients. L'ECG a révélé une ACFA dans 2% des cas. On note l'absence de troubles de la repolarisation chez 60% des malades (Figure 10).

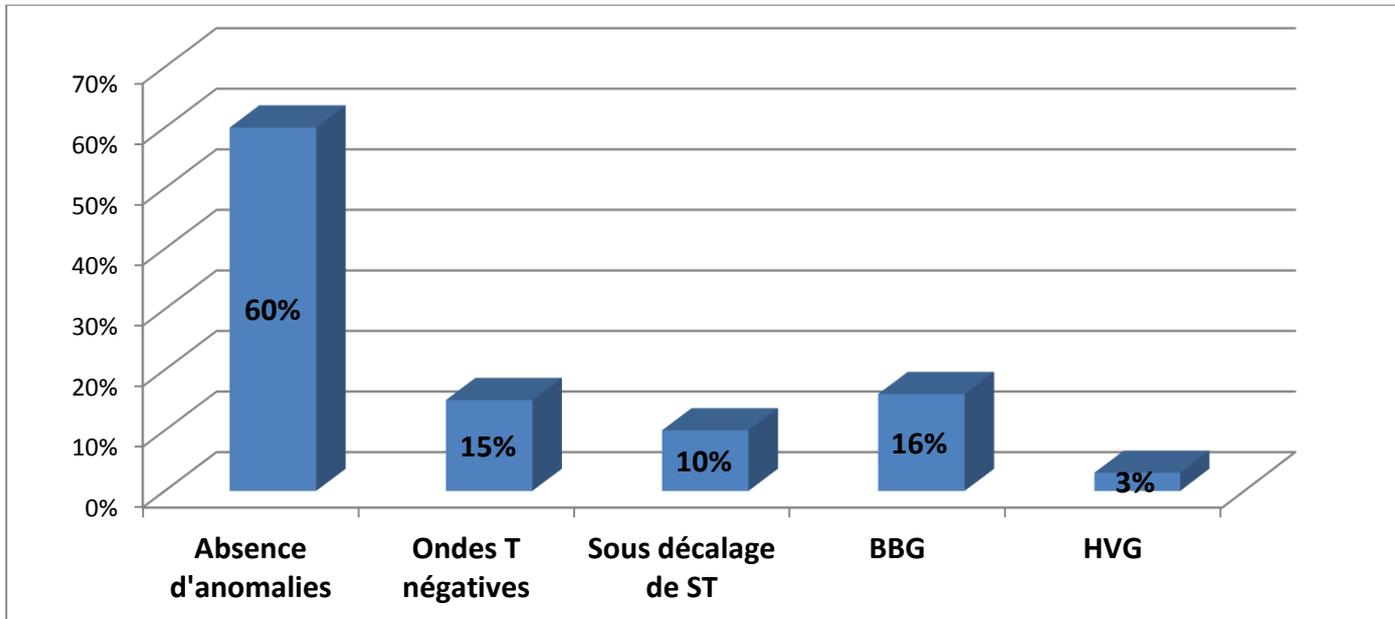


Figure 10 : Diagramme révélant la fréquence des anomalies électriques

## 7. La radiographie thoracique

Elle est réalisée systématiquement chez tous les malades. Une cardiomégalie a été retrouvée chez 1/3 des patients et une surcharge vasculaire a été constatée dans 18% des cas. On note l'absence d'épanchement pleural chez tous les malades.

## 8. L'écho-doppler cardiaque

La fraction d'éjection est altérée chez un seul patient. La Contractilité segmentaire est homogène dans 97% des cas (Figure 11). On note l'absence d'HTAP et d'épanchement péricardique chez tous les patients.

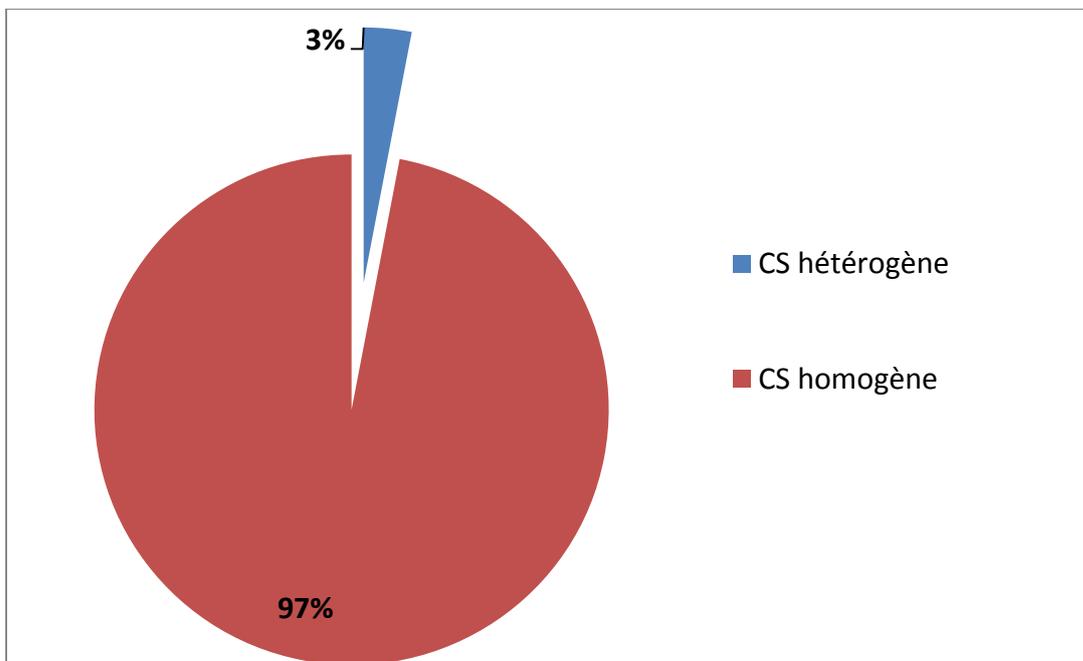


Figure 11 : Analyse de la contractilité segmentaire par l'échographie cardiaque

## 9. Stratification du risque par le dosage de la Tn Us :

La Tn Us est revenue positive chez 10% des patients et négative dans 90% des cas (Figure 12).

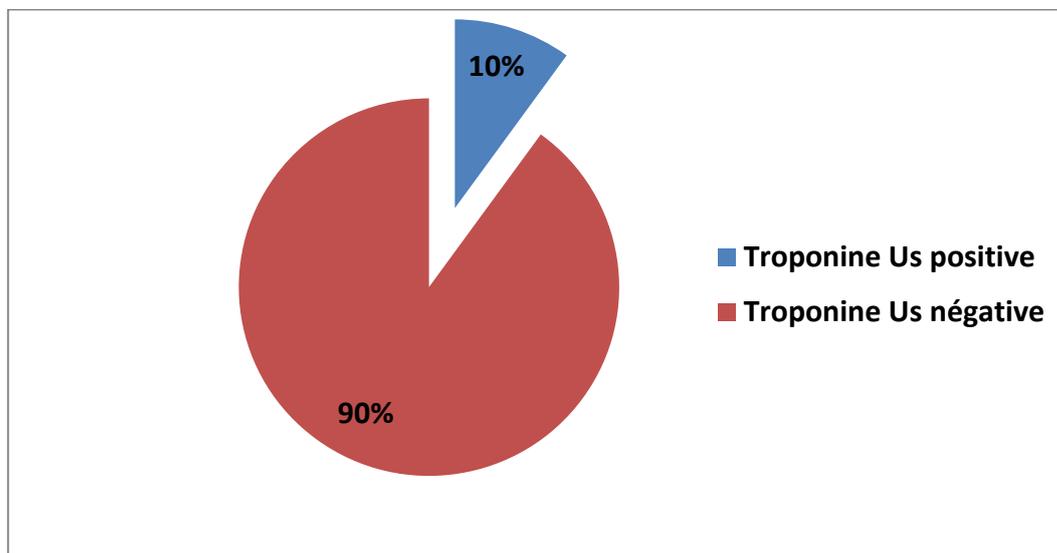


Figure 12 : Résultat du dosage de la Tn Us

Le tableau 1 résume la cinétique de la Tn Us à H0, H3 et H6 de l'admission chez les malades chez qui le dosage s'est révélé positif :

Tableau 1 : Cinétique de la Tn Us

Patients	Valeurs de la Tn Us		
	H0	H3	H6
1	0.231	0.193	0.130
2	0.218	0.213	0.204
3	0.003	0.003	0.033
4	0.024	0.566	0.699
5	0.021	0.062	0.070
6	0.034	0.028	0.028
7	0.051	0.039	0.040
8	0.032	0.026	0.028
9	0.024	0.036	0.041
10	1.00	0.825	0.790

## 10. Prise en charge en fonction du résultat du dosage de la Tn Us

- *Tn Us négative (n=90)*

Une stratification ultérieure du risque cardiovasculaire a été réalisée par un test d'ischémie chez 82% des patients. 18% des malades jugés à risque intermédiaire ou élevé sur des critères cliniques et/ou électriques, ont bénéficié d'une coronarographie d'emblée malgré la valeur normale du dosage de la Tn Us (Figure 13).

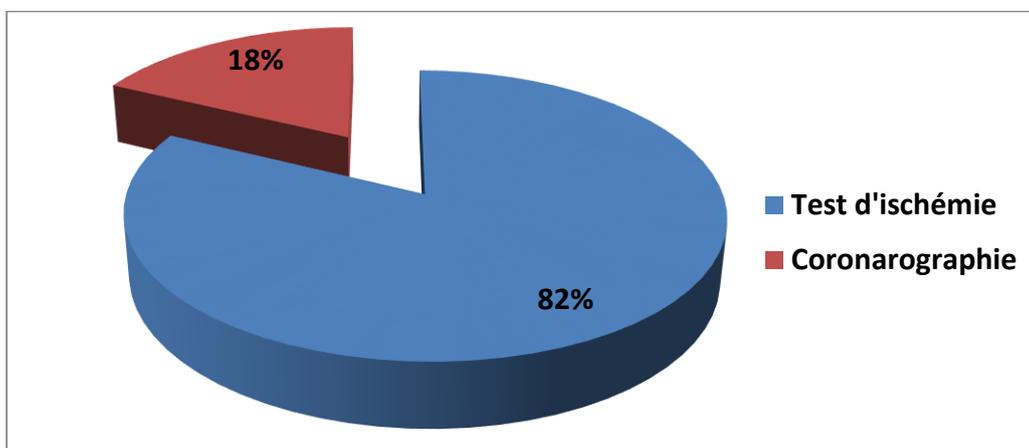


Figure 13 : Stratégie adoptée en cas de Tn Us négative

On a opté pour une épreuve d'effort dans la majorité des cas. Une échographie de stress à la Dobutamine a été réalisée chez les patients ne pouvant pas faire d'effort (19% des malades) (Figure 14).

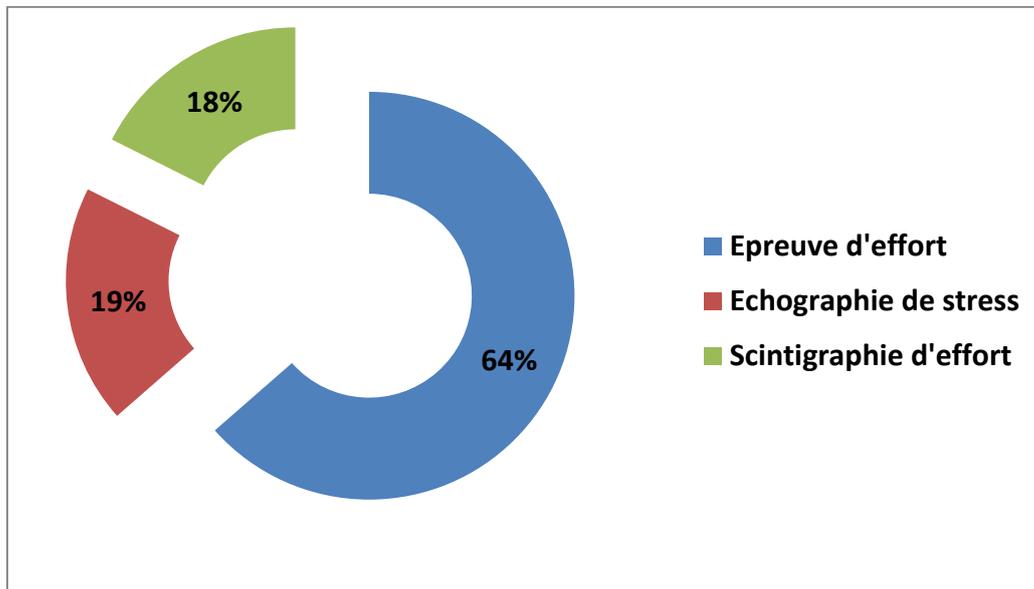


Figure 14 : Les différents types de tests d'ischémie réalisés

Le test d'ischémie est revenu négatif dans 82% des cas et positifs chez 13 patients (Figure 15). Parmi ces derniers, 5 ont bénéficié d'une coronarographie revenant normale chez 4 malades.

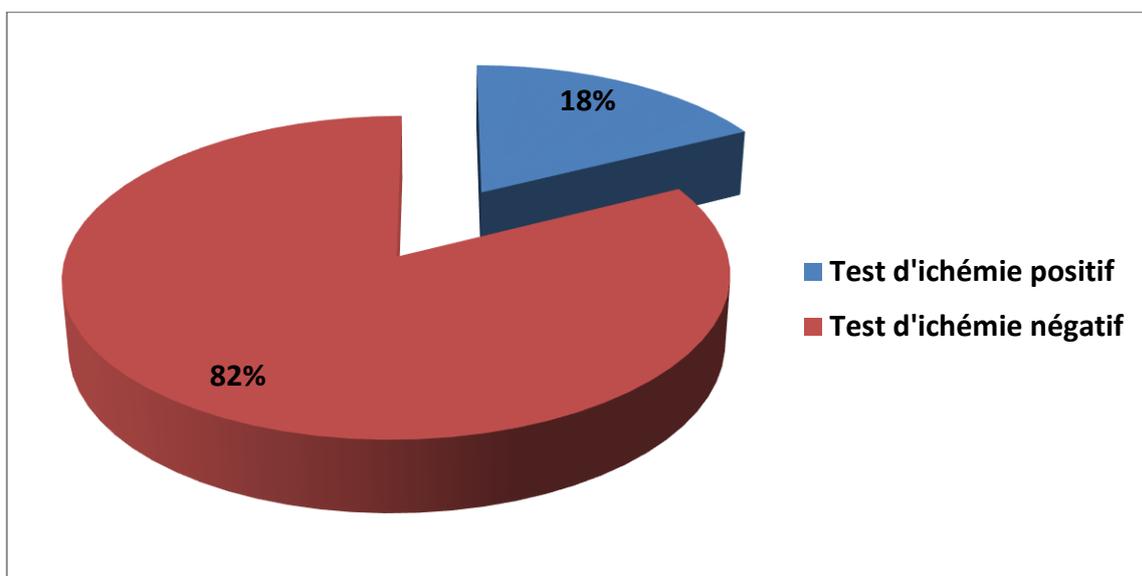


Figure 15 : Résultats des tests d'ischémie

Chez les patients qui ont bénéficié d'une coronarographie d'emblée ou après un test d'ischémie positif, celle-ci a révélé une coronaropathie dans 38% des cas.

○ Tn Us positive (n=10)

La coronarographie a été réalisée dans 80% des cas chez les patients dont le dosage de la Tn Us est revenu positif. Elle a mis en évidence une maladie coronaire chez 87% des malades (Figure 16).

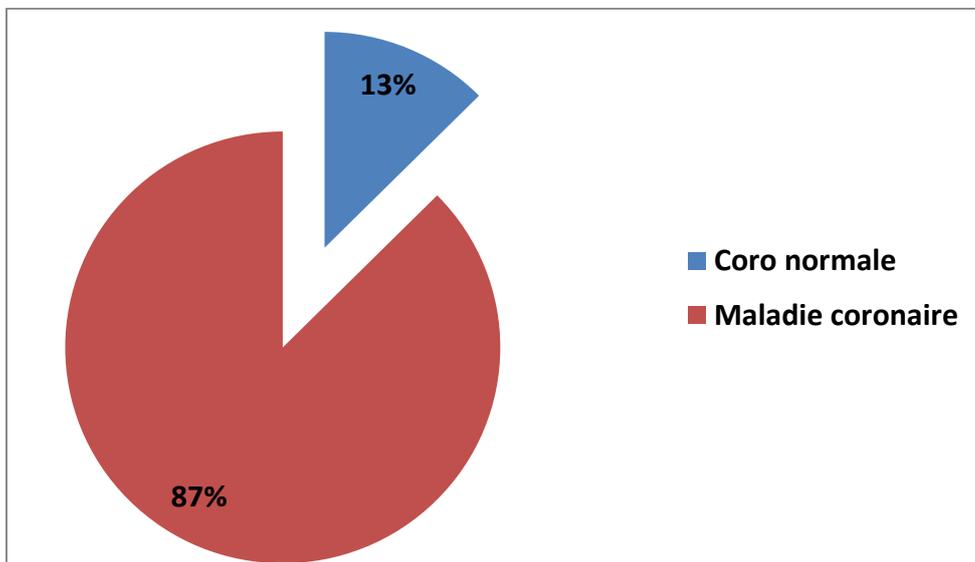


Figure 16 : Résultat de la coronarographie en cas de Tn Us positive

L'artère interventriculaire antérieure est atteinte dans la moitié des cas (Figure 17). Il s'agit d'une atteinte tritronculaire chez 32% des patients.

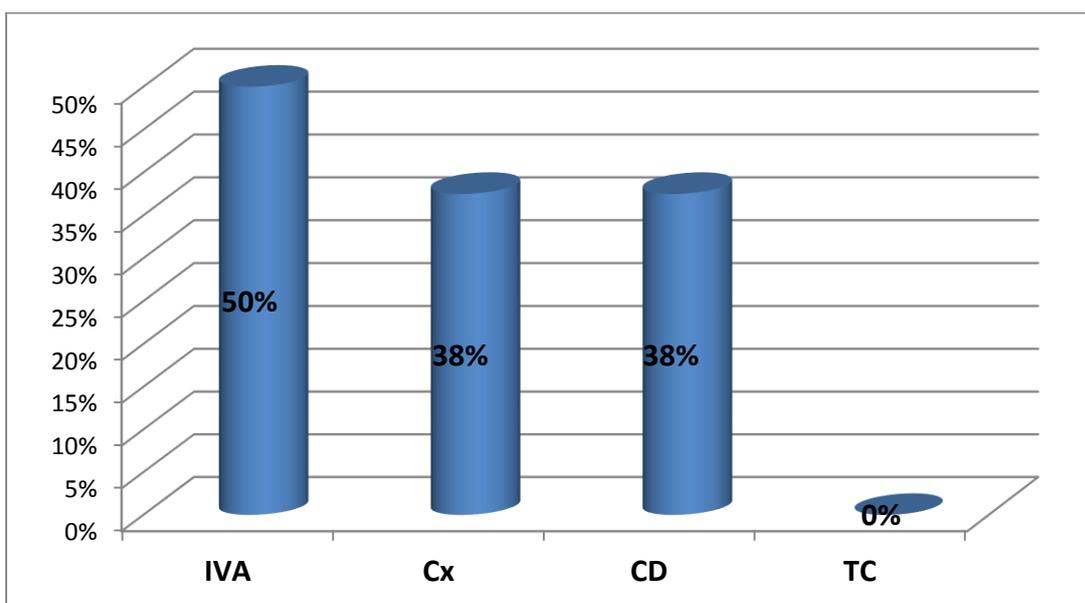


Figure 17 : Diagramme illustrant les différentes atteintes retrouvées à la coronarographie en cas de Tn Us positive

Le Tableau 2 résume la stratégie de prise en charge adoptée en fonction du dosage de la Tn Us et les résultats des différents examens complémentaires visant à confirmer ou éliminer le diagnostic de la maladie coronaire :

Tableau 2 : Prise en charge des patients en fonctions du résultat du dosage de la Tn Us

C Tnl $\geq$ 0.029ng/ml				C Tnl $<$ 0.029ng/ml			
N=10				N=90			
Coronarographie		Test d'ischémie		coronarographie		Test d'ischémie	
8		2		16		74	
Patients coronariens	Patients non coronariens	Négatif	Positif	Patients coronariens	Patients non coronariens	Négatif	Positif
7	1	2	0	7	9	61	13

## NOTRE ETUDE EN BREF

- Plus de la moitié des patients qui consultent pour une douleur thoracique sont des hommes
- L'HTA est le facteur de risque cardiovasculaire prédominant
- L'obésité androïde est retrouvée chez 93% des femmes
- Uniquement 12% des malades ont un antécédent coronarien
- La douleur est atypique par son siège dans 35% des cas. Elle est sans rapport avec l'effort chez 40% des patients
- 51% des patients sont admis au-delà de 24h après le début du symptôme
- 1/3 des malades ont des chiffres tensionnels élevés à l'admission
- L'électrocardiogramme est indemne de troubles de la repolarisation dans 60% des cas
- L'écho doppler cardiaque a révélé une contractilité segmentaire homogène chez 97% des patients
- La Tn Us est revenue négative chez 90% des malades
- Ces derniers ont bénéficié d'un test d'ischémie dans 82% des cas et on a eu recours à la coronarographie d'emblée chez 18% des patients, jugés à risque intermédiaire ou élevé sur des critères cliniques et/ou électriques
- Nous avons réalisé une épreuve d'effort dans 64% des cas
- Le test d'ischémie est négatif chez 82% des malades
- La coronarographie a été réalisée chez 80% des patients chez qui la Tn Us est revenue positive
- 87% se sont avérés coronariens
- Une atteinte de l'IVA est constatée dans la moitié des cas
- Il s'agit d'une atteinte tritronculaire chez 1/3 des patients

# DISCUSSION

**La troponine ultra sensible : quel  
apport dans le diagnostic de la  
maladie coronaire ?**

## A/Rappel Physiologique

### 1. L'athéromatose

Le SCA est la traduction clinique d'une ischémie myocardique aiguë secondaire à un déséquilibre entre les apports et les besoins du myocarde en oxygène.

La cause la plus fréquente de ce déséquilibre est la diminution de la perfusion myocardique secondaire à la réduction de la lumière coronaire causée par un thrombus formé à la surface d'une plaque d'athérome rompue (Figure 18). La rupture ou l'érosion de la plaque d'athérome est favorisée par une inflammation artérielle infectieuse ou non infectieuse. Les macrophages activés et les lymphocytes T situés au niveau de la plaque augmentent l'expression d'enzymes telles que les métalloprotéinases qui entraînent un amincissement et une perturbation de la plaque.

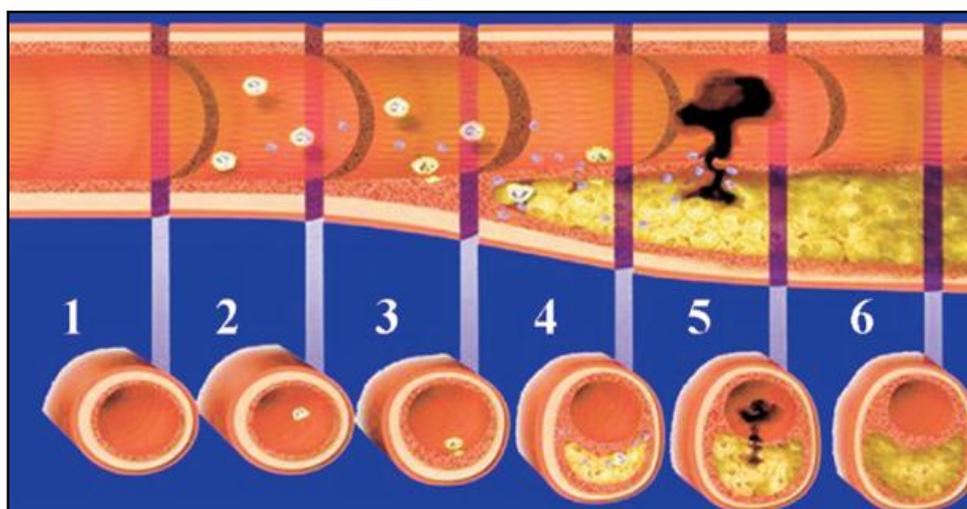


Figure 18 : Les différents stades d'évolution d'une plaque d'athérome  
(Amsterdam et al. AHA/ACC NSTEMI-ACS Guidelines Revision. JACC 2014)

On distingue Deux entités cliniques : les SCA avec sus décalage de ST résultant d'une occlusion complète de la lumière coronaire qui imposent une prise

en charge rapide et une reperfusion myocardique urgente (1) et les SCA sans sus décalage de ST où le thrombus est partiellement occlusif (Figure 19).

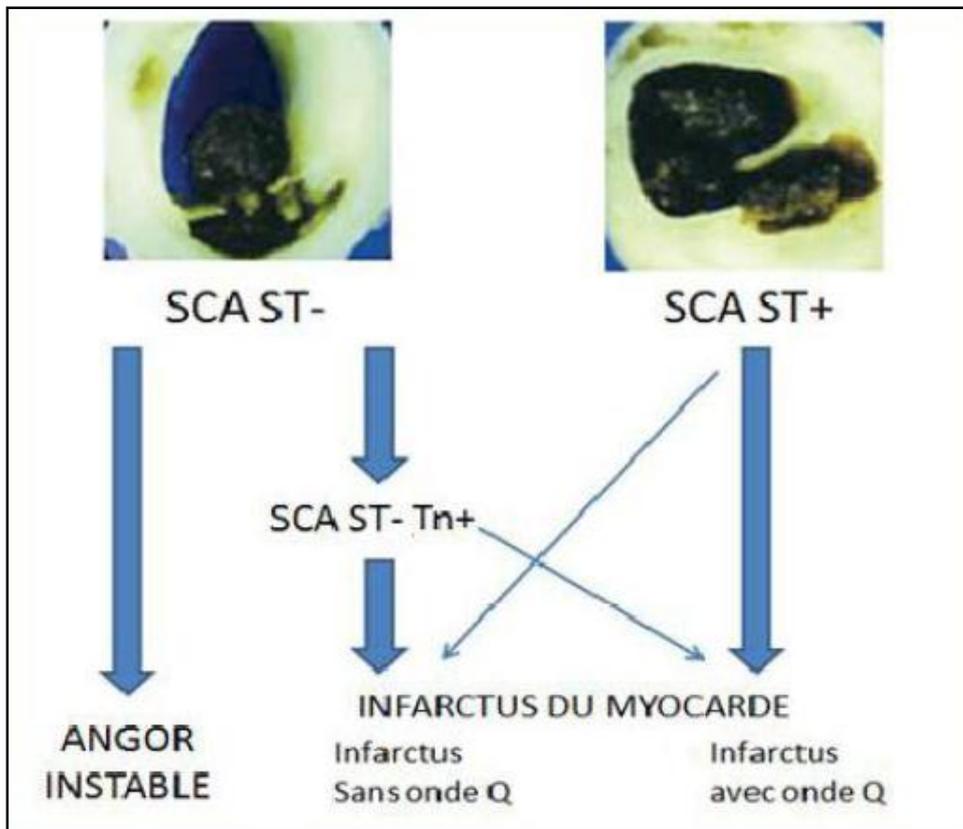


Figure 19 : Classification des SCA

(Amsterdam et al. AHA/ACC NSTEMI-ACS Guidelines Revision. JACC 2014)

Chez ce dernier groupe de patients, la microembolisation distale d'agrégats plaquettaires et de composants de la plaque vers la microcirculation coronaire est responsable de la libération des marqueurs de nécrose myocardique notamment la troponine, définissant ainsi les SCA sans sus décalage de ST à troponine positive ou infarctus sans onde Q (2) (Figure 20).

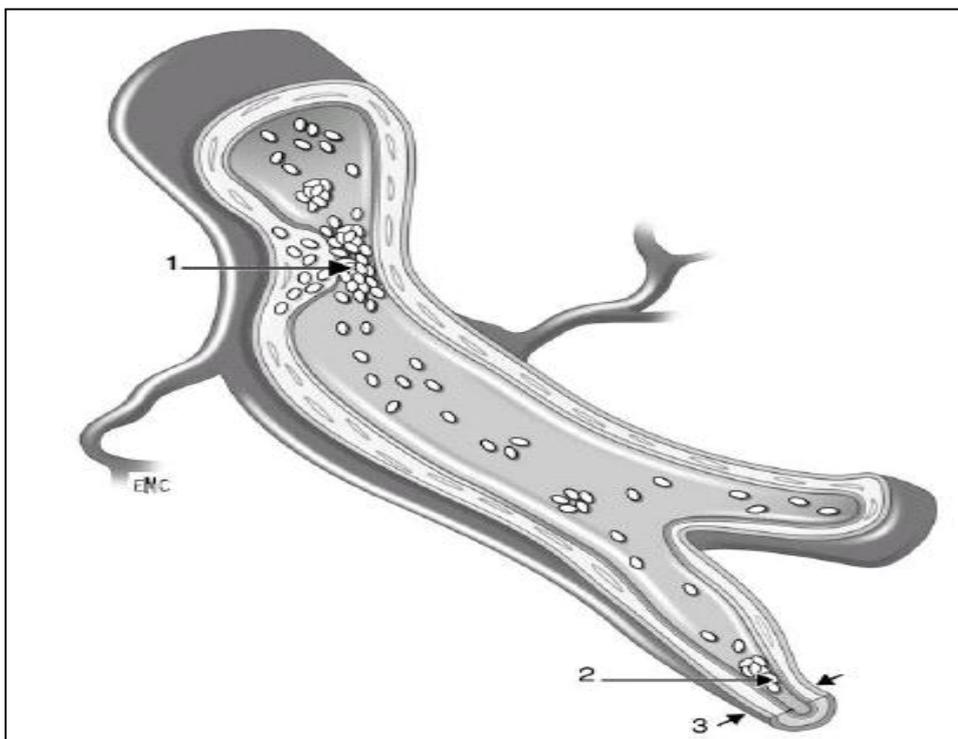


Figure 20 : Schéma objectivant le phénomène de microembolisation responsable de l'élévation de la troponine dans les SCA sans sus décalage de ST (H. Akoudad. EMC 2004)

## **2. Les troponines cardiaques :**

La Troponine est un complexe de protéines qui sensibilise les cellules musculaires au calcium. Elle est composée de 3 sous unités distinctes (Figure 21): la Troponine C responsable de la liaison au calcium, présente de fortes similitudes entre la forme cardiaque et la forme squelettique excluant tout intérêt clinique (3). La Troponine I responsable de l'inhibition de la liaison entre l'actine et la myosine, a pour effet la décontraction musculaire. Elle présente 3 isoformes dont un est spécifique du myocarde. La Troponine T est responsable de la liaison avec la Tropomyosine. Il en existe 4 isoformes cardiaques. La Troponine I et la Troponine T sont alors les plus spécifiques du muscle cardiaque d'où leur intérêt dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde (4). Elles sont normalement absentes dans le sang et leur élévation témoigne d'une nécrose myocardique.

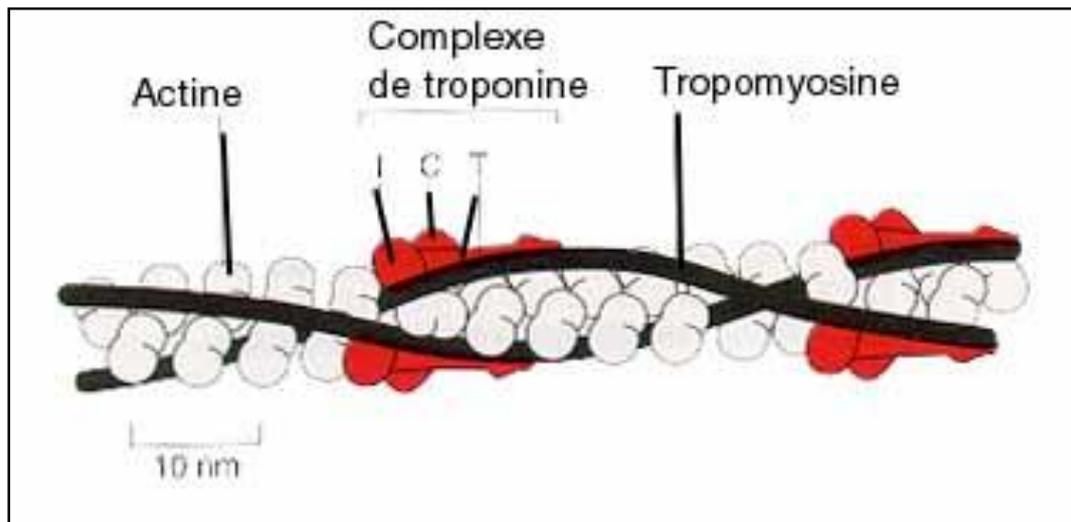


Figure 21 : Schéma illustrant la structure du complexe Troponine

La troponine est plus sensible et plus spécifique que les autres marqueurs de nécrose myocardique notamment la Créatine Kinase et son iso-enzyme (CK-mb), la myoglobine et le LDH (5).

La cinétique des troponines dépend de l'importance de la nécrose myocardique. Chez les patients présentant un SCA ST+, les troponines augmentent 4h après l'apparition des symptômes et peuvent rester élevées pendant 2 semaines en raison de la protéolyse de l'appareil contractile. Dans les SCA ST-, les élévations de la troponine secondaires à la microembolisation distale, disparaissent généralement dans les 48-72 h. Il n'y a pas de différence fondamentale entre la troponine T et la troponine I (Figure 22).

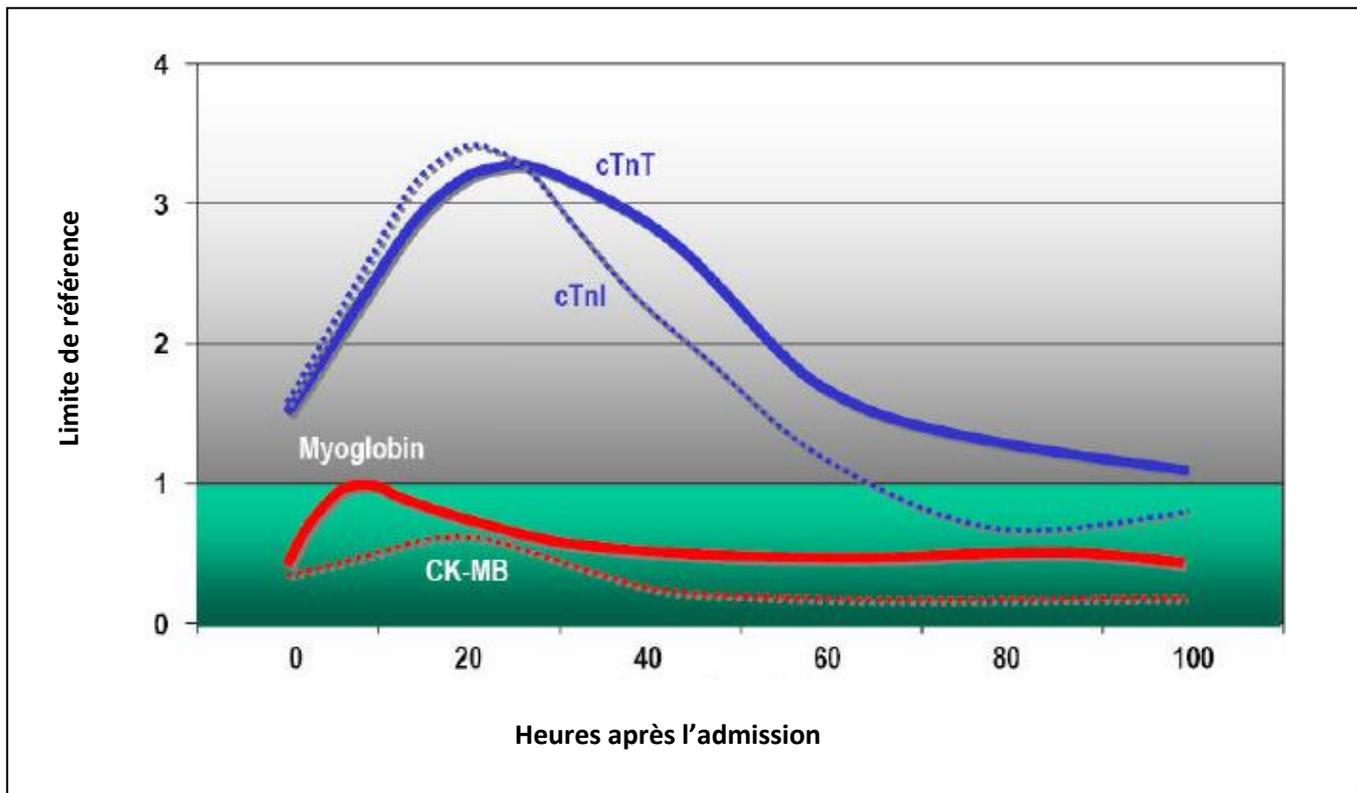


Figure 22 : Cinétique des marqueurs de nécrose myocardique dans les SCA ST-

### 3. Les autres causes d'élévation de la Troponine :

Les troponines sont sensibles, mais leur spécificité est limitée. Plusieurs pathologies en dehors de la maladie coronaire, peuvent induire une souffrance myocardique et une élévation de la troponine dans le sang (6, 7) (Tableau 3), en rapport le plus souvent avec une diminution des apports myocardiques en oxygène, une augmentation de la consommation myocardique en oxygène ou un dommage myocardique direct.

Tableau 3 : Différentes causes d'élévation de la troponine en dehors d'un SCA

Insuffisance rénale aiguë ou chronique

Insuffisance cardiaque sévère (aiguë ou chronique)

Tachy- ou bradyarythmies

Embolie pulmonaire, HTAP sévère

AVC, hémorragie sous-arachnoïdienne et autres maladies cérébrales aiguës

Maladies inflammatoires (myocardite)

Dissection aortique, valvulopathie aortique, cardiomyopathie hypertrophique

Traumatismes cardiaques : contusion, cardioversion, ablation de sondes  
d'entraînement, biopsie myocardique

Hypothyroïdie

Tako-Tsubo

Cardiopathies infiltrantes : sclérodermie, amyloïdose, hémochromatose, sarcoïdose...

Toxicité myocardique : adriamycine, 5-FU, herceptine, venins de serpent

Brûlures touchant plus de 30 % de la surface cutanée, Rhabdomyolyse

Sepsis, détresse respiratoire chez des patients de réanimation

## B/Troponines ultra et hypersensibles :

Les nouveaux dosages des troponines ultra et hyper-sensibles sont une modification des dosages des troponines conventionnelles. Le terme « haute-sensibilité » reflète les caractéristiques de cet essai et ne se réfère pas à une différence dans la forme de la troponine cardiaque qui est détectée (8). A la suite de ces modifications, les performances analytiques du dosage des troponines ont été améliorées et plus précisément concernant la limite de détection. Ainsi, en raison d'une précision accrue, le dosage de la Troponine I ultra sensible ou de la Troponine T hypersensible est capable de détecter des élévations plus subtiles indiquant des lésions cardiaques, auparavant considérées « normales » ou « susceptibles d'être pathologiques » par les dosages de troponines conventionnelles (Figure 23) (9).

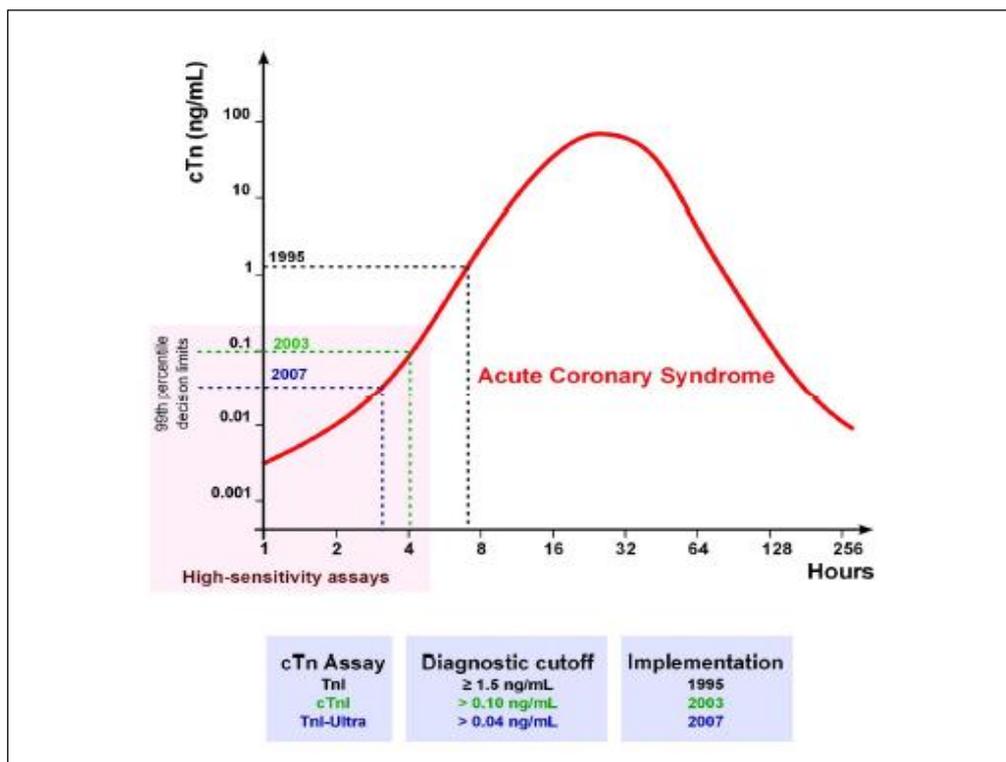


Figure 23 : Evolution des dosages des troponines cardiaques et leur seuil diagnostique

Les tests de dosage des troponines ultra et hypersensibles doivent répondre à deux critères essentiels (10):

- La limite de détection doit correspondre au 99ème percentile de la limite supérieure de référence
- L'imprécision ou « coefficient de variation » de ce 99ème percentile doit être  $\leq 10\%$ .

La troponine dosée par le « Path Fast » a une valeur de 99<sup>e</sup> percentile à 0,029ng/ml avec un coefficient de variation de 5%. Ces deux paramètres sont précisés par chaque fabricant (Tableau 4) (11).

Tableau 3 : les caractéristiques analytiques des différents analyseurs de la troponine (a: Limite de détection, b : coefficient de variation au 99ème percentile)

Company/platform/assay	Concentration de la troponine cardiaque à :			Les résidus immuno acides des épitopes reconnus par la capture (C ) et la Détection (D) en Mabs
	LdD, <sup>a</sup> µg/L	99th Percentile, µg/L (CV) <sup>b</sup>	10% CV concentration, µg/L	
Abbott AxSYM ADV	0.02	0.04 (14%)	0.16	C: 87-91, 41-49; D: 24-40
Abbott ARCHITECT	0.009	0.028 (14%)	0.032	C: 87-91, 24-40; D: 41-49
Abbott i-STAT	0.02	0.08 (16.5%)	0.10	C: 41-49, 88-91; D: 28-39, 62-78
Alere Triage	0.05	<0.05 (NA)	NA	C: NA; D: 27-40
Alere Triage Cardio	0.01	0.02 (17%)	NA	C: 27-39; D: 83-93, 190-196
Beckman Access AccuTnl	0.01	0.04 (14%)	0.06	C: 41-49; D: 24-40
bioMérieux Vidas Ultra	0.01	0.01 (27.7%)	0.11	C: 41-49, 22-29; D: 87-91, MAb 7B9
<b>Mitsubishi Pathfast</b>	<b>0.008</b>	<b>0.029 (5.0%)</b>	<b>0.014</b>	<b>C: 41-49; D: 71-116, 163-209</b>
Ortho Vitros ECi ES	0.012	0.034 (10%)	0.034	C: 24-40, 41-49; D: 87-91
Radiometer AQT90 cTnl	0.009	0.023 (17.7%)	0.039	C: 41-49, 190-196; D: 137-149
Radiometer AQT90 cTnT	0.008	0.017 (15.2%)	0.026	C: 125-131; D: 136-147
Response RAMP	0.03	<0.01 (18.5% at 0.05)	0.21	C: 85-92; D: 26-38
Roche cobas h232 Cardiac T	0.05	NA	NA	C: 125-131; D: 136-147
Roche Elecsys TnT Gen 4	0.01	<0.01	0.030	C: 136-147; D: 125-131
Roche Elecsys Tnl	0.16	0.16 (10%)	0.30	C: 87-91, 190-196; D: 23-29, 27-43
Roche Cardiac Reader cTnT <sup>e</sup>	0.03	NA	NA	C: 125-131; D: 136-147
Siemens Centaur Ultra	0.006	0.04 (8.8%)	0.03	C: 41-49, 87-91; D: 27-40
Siemens Dimension RxL	0.04	0.07 (20%)	0.14	C: 27-32; D: 41-56
Siemens Immulite 2500	0.1	0.2 (NA)	0.42	C: 87-91; D: 27-40
Siemens Stratus CS	0.03	0.07 (10%)	0.06	C: 27-32; D: 41-56
Siemens Vista	0.015	0.045 (10%)	0.04	C: 27-32; D: 41-56
Tosoh AIA	0.06	<0.06 (NA)	0.09	C: 41-49; D: 87-91

## C/ Apport de la troponine ultra sensible dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde

### 1. Troisième définition universelle de l'infarctus du myocarde

Devant toute preuve de nécrose myocardique, notamment l'élévation des biomarqueurs cardiaques, dans un contexte clinique d'ischémie myocardique aiguë, le diagnostic d'infarctus du myocarde est retenu. La troisième définition universelle de l'infarctus du myocarde a mis en valeur l'apport du dosage de la troponine ultrasensible dans le diagnostic de cette pathologie (12) :

- *Détection d'une élévation et/ou baisse d'un biomarqueur cardiaque (de préférence la troponine cardiaque) avec au moins une valeur au-dessus du 99e percentile de la limite supérieure de référence, avec au moins l'un des éléments suivants :*
  - *Symptômes d'ischémie*
  - *Nouvelles modifications significatives du segment ST ou de l'onde T ou un nouveau BBG*
  - *Apparition d'ondes Q pathologiques à l'ECG*
  - *A l'imagerie, preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale*
  - *Identification d'un thrombus intra coronaire par angiographie ou autopsie*

## ***2. La stratification du risque***

Le principal symptôme des SCA est la douleur thoracique. L'absence de sus-décalage du segment ST sur l'ECG réalisé en première intention, définit les SCA ST-.

La prise en charge des SCA ST- passe par une stratification initiale, basée sur des éléments essentiellement cliniques, électriques et biologiques, permettant d'évaluer le risque de décès et d'infarctus du myocarde, et sur laquelle va se baser la gestion du traitement médical notamment antithrombotique et anti ischémique ainsi que le choix ou non d'une stratégie thérapeutique invasive (13).

Le dosage de la troponine permet de mettre en évidence les SCA ST- à Troponine positive qui définit un sous groupe de patients à haut risque cardiovasculaire nécessitant une prise en charge rapide, un traitement médical agressif et une stratégie thérapeutique invasive (14, 15).

L'avènement des dosages des troponines ultra et hypersensible a permis de raccourcir le délai de prise en charge des SCA ST- aux urgences par la mise en évidence des patients souffrants d'un infarctus du myocarde révélé par l'élévation des troponines (16).

Cette amélioration de la sensibilité dans le dosage de la troponine s'est accompagnée d'une baisse de la spécificité quant au diagnostic de l'infarctus du myocarde vu que l'élévation de la troponine peut être constatée devant toute situation entraînant une lésion myocardique. Pour remédier à cette situation, une cinétique de la troponine est réalisée en faisant un deuxième dosage 3 à 6 heures après le premier dosage. Une augmentation supérieure à 20% par rapport à la première valeur permet le diagnostic d'un infarctus du myocarde. La deuxième valeur doit également être supérieure au 99ème percentile de la limite supérieure de référence (17, 18) (Figure 24).

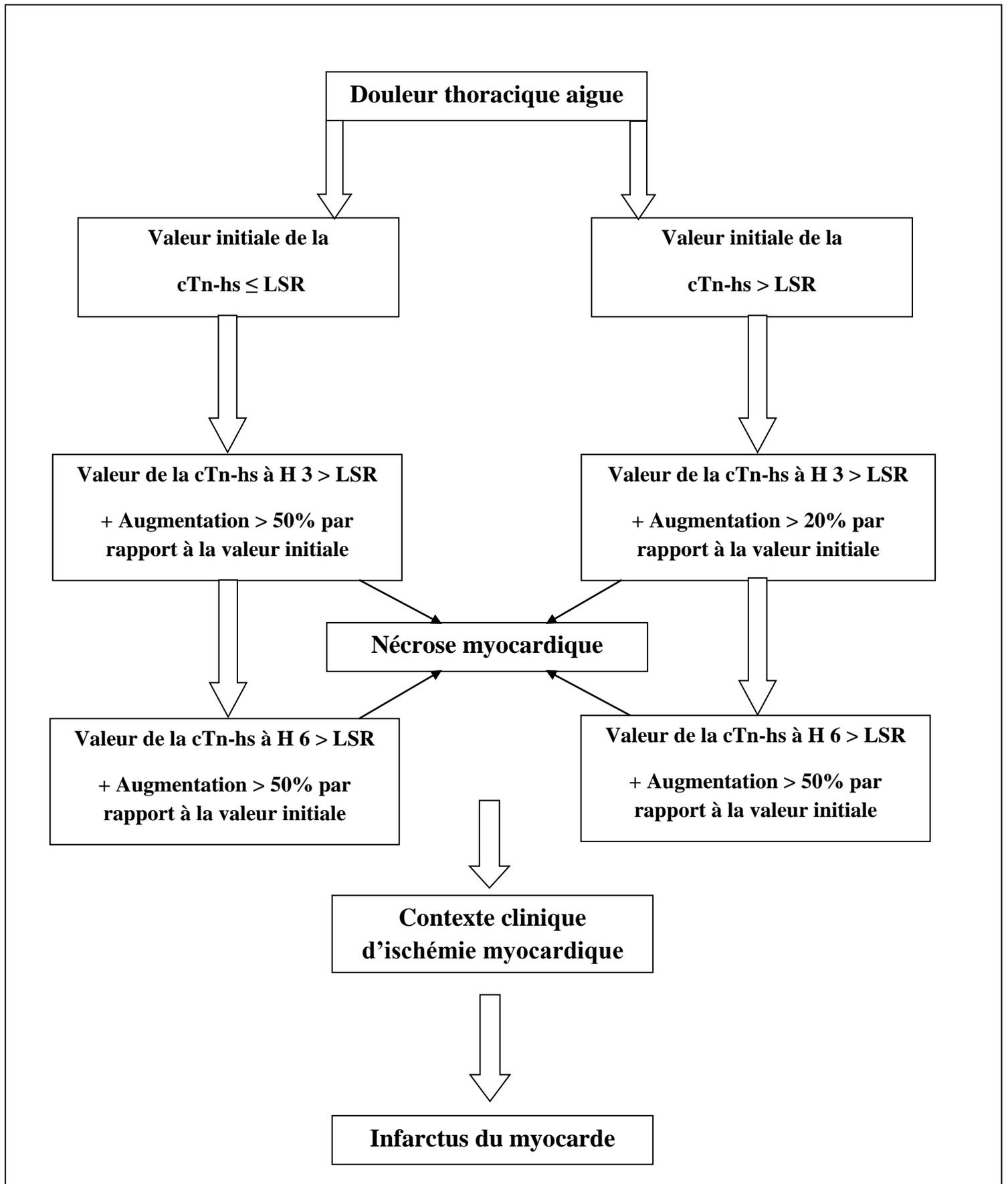


Figure 24 : Intérêt du dosage de la troponine de haute sensibilité dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde

Beaucoup plus de patients avec des critères cliniques d'ischémie myocardique vont à présent remplir les critères diagnostiques d'infarctus du myocarde et par conséquent bénéficieront d'une prise en charge rapide (Figure 25). L'interprétation des résultats doit obligatoirement être corrélée au contexte clinique (19, 20).

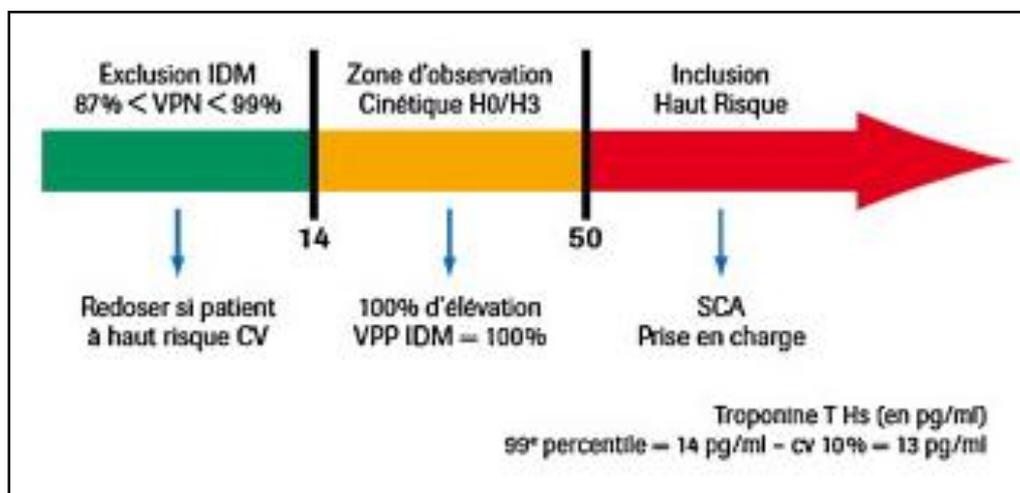


Figure 25 : Interprétation au 99<sup>e</sup> percentile et évolution du taux de TnT hs

Chez les patients avec suspicion clinique de SCA l'élévation même modérée de la troponine hypersensible multiplie fois 3 le risque de réinfarctus et de décès dans les 30 jours et s'associe à un risque accru de mortalité à 6 mois (21).

**La biologie délocalisée : s'agit-il  
d'une révolution dans la prise en  
charge de la douleur thoracique ?**

## A/ Les nouveaux dispositifs de dosage de la Troponine :

La biologie délocalisée (*Point Of Care Testing*) est l'ensemble des dispositifs qui permettent de réaliser des dosages biologiques notamment des biomarqueurs cardiaques, au chevet du patient et d'obtenir les résultats dans de brefs délais (22).

Cette entité a été l'objet de plusieurs études, visant à montrer l'intérêt d'adopter ces dispositifs au service des urgences dans la stratégie de prise en charge des SCA sans sus décalage de ST. L'objectif de ces différentes études a été de répondre aux questions suivantes :

- Est ce que ces analyseurs ont des caractéristiques analytiques suffisantes pour être validés comme tout autre analyseur de biologie?
- Est-ce que les patients qui ont bénéficié du dosage délocalisé en retirent un bénéfice par rapport à ceux chez qui le dosage a été fait au laboratoire central
- Est-ce que l'organisation interne d'un hôpital nécessite réellement l'installation des POCT.

En 2008, Renaud et al ont comparé le temps écoulé entre l'admission et le moment de prescription du traitement antiagrégant plaquettaire, anticoagulant et b-bloquant pour un SCA. Au total, 860 patients suspects de SCA ST- à Tn+ ont été inclus, dont 113 avec un diagnostic final de SCA ST- à Tn+. 428 patients ont été randomisés dans le groupe biologie délocalisée (Stratus SC®, Dade Behring) et 432 dans le groupe laboratoire central (Dimension RxL-HM®, Dade Behring). Le temps entre la prise de sang et le résultat de la cTnI était diminué dans le premier groupe (38 vs. 109 minutes ;  $p < 0,001$ ). Le temps entre l'admission et la prescription du traitement médicamenteux était également diminué (151 vs. 198 minutes ;  $p < 0,001$ ). Malheureusement, la durée de séjour aux urgences était identique (309 vs. 307 minutes), le pourcentage de patients recevant le traitement médicamenteux

était de 85% dans les 2 groupes et celui des patients ayant bénéficié d'une coronarographie était de 47% vs. 45% respectivement. Le taux d'admission en cardiologie, la durée d'hospitalisation et de mortalité à court et moyen terme étaient également identiques (23).

Ryan et al ont réalisé une grande étude randomisée sur 1 000 patients inclus dans le bras POCT (i-STAT®, Abbott) et autant dans le second bras. Les auteurs avaient estimé que le POCT ferait gagner 20 min dans l'obtention des résultats. Malgré le POCT, le temps moyen de retour à domicile (4,6 vs. 4,5 h) ou de transfert dans une autre unité (5,5 vs. 5,4 h) étaient identiques dans les 2 groupes (24).

L'étude RATPAC (*Randomised Assessment of treatment using Panel Assay of Cardiac Markers*) a comparé la prise en charge des patients avec ou sans POCT (Siemens Stratus® CS

analyser) permettant le dosage de la myoglobine, des CK et de la cTnI. Plus de 2000 patients ont été inclus dans 6 centres différents. Goodacre et al ont montré que la mise en place du POCT permettait de faire sortir les patients plus facilement (32% vs. 13%) sans augmenter le risque de réadmission à court terme. Le nombre de patients n'ayant pas été réadmis était plus nombreux dans le groupe POCT (54 vs. 40%) et les patients randomisés POCT recevaient plus de clopidogrel (21 vs. 16%) et étaient plus souvent hospitalisés en unité de soins intensifs de cardiologie (4 vs. 2%) (25).

Than et al ont réalisé une étude prospective de validation d'un protocole clinico-biologique d'une durée de deux heures pour évaluer les patients avec une douleur thoracique (26). Pour chaque patient, le score TIMI était évalué, ainsi que le dosage de la myoglobine, cTn ou CK mb par un appareil de biologie délocalisé (TRIAGE® ou CardioProfiler® de Alere), à H0 et à H2. Sur 32 mois, 3582 patients ont été inclus et ont complété le suivi dont 370 considérés comme à bas risque

cardiovasculaire et 3260 à haut risque (modification électrique, score TIMI supérieur ou égal à 1, ou valeur du biomarqueur au-delà du seuil). Dans le groupe à bas risque, seulement 3 patients ont eu des complications cardiaques. La sensibilité de la combinaison « modification ECG + score TIMI > 1 + positivité du biomarqueur » était de 99,3 % [IC95%=97,9-99,8] et la valeur prédictive négative de 99,1 [97,3-99,8].

Le tableau 4 résume les principales caractéristiques du dosage délocalisé des biomarqueurs cardiaques obtenues à la lumière de ces différentes études :

---

Qualité analytique équivalente à celle des analyseurs des laboratoires centraux

Sang total préférentiellement

Simplicité d'utilisation

Rapidité d'exécution (< 20 min)

Résultats quantitatifs

Contrôle qualité externe et interne

---

Ces différents travaux n'ont pas démontré que l'administration précoce (1 heure de moins) du traitement antiagrégant plaquettaire, anticoagulant et b-bloquants améliore les patients avec SCA ST- à Tn+ en dehors des patients à très haut risque qui représentent moins de 5% de cette catégorie. D'autant plus que l'intérêt d'un dosage précoce peut s'effondrer devant le mauvais choix thérapeutique du praticien.

## **B/ Le « PATH FAST » : Sensibilité et spécificité dans le diagnostic de la maladie coronaire par le dosage de la Tn Us :**

Le POCT « PATH FAST » est l'un des analyseurs immunologiques élaborés pour assurer le dosage des biomarqueurs cardiaques notamment la troponine ultra sensible.

Plusieurs études se sont intéressées récemment à l'évaluation de la performance de ce dispositif afin de l'intégrer dans le protocole de prise en charge de la douleur thoracique au service des urgences.

Kurihara T et al ont évalué l'immuno analyseur PATH FAST (Mitsubishi Chemical Europe GmbH) qui est doté de la méthode de chimiluminescence (Figure 26). Des dosages de C Tnl, CPK mb, myoglobine et N-terminal pro BNP ont été réalisés par ce dispositif et confirmés au laboratoire par un analyseur de routine. Le coefficient de corrélation est supérieur à 0.97 avec une meilleure précision en faveur du PATH FAST (coefficient de variation <10%). L'étude a qualifié l'immuno analyseur PATH FAST comme étant rapide et facile à utiliser sans compromettre ses performances analytiques (27).

Ivandic B.T et al, ont également évalué la performance diagnostique de cet analyseur par le biais d'une étude ayant inclus 193 patients admis à l'unité de douleur thoracique au sein d'un hôpital en Allemagne, qui ont bénéficié d'un dosage de la troponine I par le PATH FAST à H0, H3 et H6 de l'admission (28).

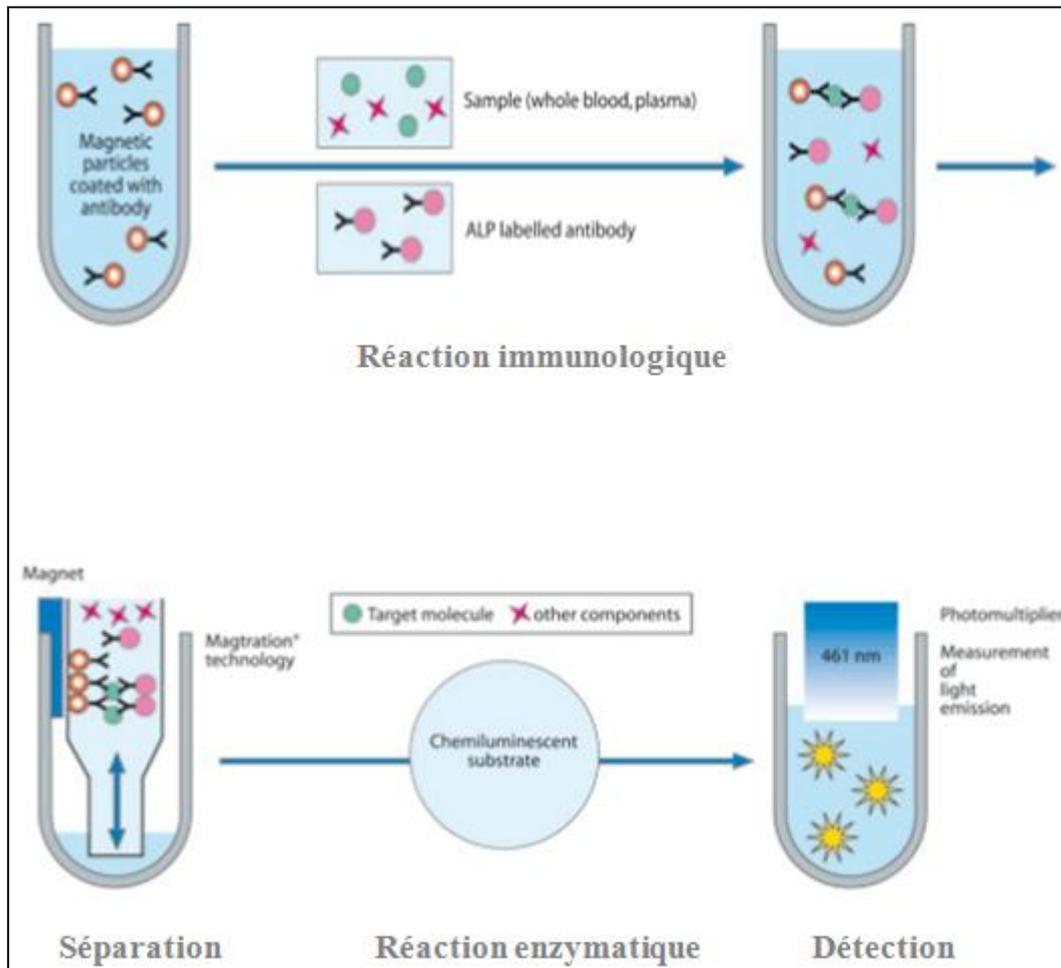


Figure 26 : Méthode de dosage par chimiluminescence

Le résultat des différents dosages a été corrélé au diagnostic de sortie retenu chez chaque patient : syndrome coronaire aigu sans sus décalage de ST à troponine négative (NSTEMI, N=72), angor instable (N=80), syndrome coronaire aigu avec sus décalage de ST (N=7), douleur thoracique d'origine non cardiaque (N=29) et autres (N=5). Chez les 72 patients admis pour NSTEMI, la troponine I dosée par le PATH FAST est revenue  $\geq 0.020$  ng/l (99<sup>ème</sup> percentile du Cutoff) à H0, H3 et H6 chez respectivement 50, 69 et 65 malades. Ont été déduites la sensibilité et la spécificité de l'analyseur à la lumière de ces résultats (Tableau 4). Ceci implique que le diagnostic de NSTEMI est retenu à H3 avec la même précision qu'à H6. Le dosage de la troponine I par le PATH FAST s'est avéré utile en matière de prise en charge rapide des patients admis aux urgences pour une douleur thoracique et de diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde (28).

# **CONCLUSION**

La douleur thoracique est un motif fréquent de consultation aux urgences. La mise en évidence des patients souffrants d'un infarctus du myocarde en l'absence de sus décalage du segment ST à l'ECG, se base essentiellement sur le dosage des enzymes cardiaques. L'avènement du dosage de la Tn Us a rendu aisée cette stratification du risque par la détection précise et rapide de ce sous groupe de malades. Ce dosage peut actuellement être réalisé au chevet du patient, dans moins de 20 minutes, grâce à l'élaboration des dispositifs POCT.

Le « PATH FAST », un de ces dispositifs conçus pour assurer le dosage des biomarqueurs cardiaques, a fait l'objet de notre étude grâce au dosage de la Tn Us à l'admission, à H3 et H6 chez les patients admis pour une douleur thoracique. Quand la Tn Us est positive, la maladie coronaire a été confirmée dans la majorité des cas. En cas de dosage négatif, la stratification ultérieure du risque cardiovasculaire élimine le plus souvent le diagnostic de la cardiopathie ischémique.

A la lumière de cette étude, le Path Fast sera probablement adopté dans la gestion de la douleur thoracique aux urgences pour le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde, dans l'optique de raccourcir les délais de prise en charge de ces patients et de diminuer l'encombrement au service des urgences et sera probablement un des outils du projet de l'unité de douleur thoracique, une des perspectives avenir du service de cardiologie du CHU HASSAN II de Fès.

# RESUME

Les nouveaux dosages de la Troponine ont permis d'améliorer la prise en charge de l'infarctus du myocarde par un diagnostic rapide et un traitement précoce. La maladie coronaire est actuellement diagnostiquée chez des patients considérés antérieurement à bas risque par le dosage des troponine conventionnelles.

Notre étude a inclus 100 patients admis pour une douleur thoracique qui ont bénéficié du dosage de la Tn Us par le dispositif « Path Fast » à H0, H3 et H6 de leur admission. On note une prédominance masculine dans notre série et l'HTA est le facteur de risque cardiovasculaire prédominant. La douleur est atypique par son siège dans 35% des cas et elle est sans rapport avec l'effort chez 40% des patients. La moitié des malades sont admis au-delà de 24h après le début du symptôme. L'électrocardiogramme n'objective pas de troubles de la repolarisation dans 60% des cas.

La Tn Us est revenue négative dans 90% des cas. Ces patients ont bénéficié d'un test d'ischémie dans 82% des cas. Il s'agit d'une épreuve d'effort chez 64% des patients. Le test d'ischémie est revenu négatif chez 82% des malades. La majorité des patients (62%), qui ont bénéficié d'une coronarographie suite à un test d'ischémie positif ou parce qu'ils ont été jugés à risque cardiovasculaire intermédiaire ou élevé sur des critères cliniques et/ou électriques ne sont pas coronariens.

Le dosage de la troponine Us est positif chez 10% des patients. Le diagnostic de la maladie coronaire a été retenu chez 87% des malades. Il s'agit d'une atteinte de l'IVA dans la moitié des cas et d'une atteinte tritronculaire chez 1/3 des patients.

Le dosage de la Tn Us, facilité par les nouveaux outils de la biologie délocalisée, a affiné le diagnostic de la maladie coronaire. La création d'unités de douleur thoracique en intégrant ces dispositifs serai un grand pas dans la prise charge de cette pathologie.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American heart association Task for on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:e78–140
2. Newby LK, Jesse RL, Babb JD et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponine elevations: a report of American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:2427–63
3. Ru–Yi Xu, Xiao–Fa Zhu, Ye Yong et al. High sensitive Cardiac Troponin T. *Jounal of Geriatric Cardiology*. 2013 Mar; 10(1): 102–109.
4. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponine complexe in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47:159–76.
5. Lin JC, Apple FS, Murakami MM et al. Rates of positive cardoac Troponin I and Creatine Kinase MB mass among patients hospitalised for suspected acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2004;50/333–8.
6. Sabatine MS, Cannon CP. Approach to the patient with chest pain. In:Benox RO, Braunwalk E, editors. In: Braunwald’s heart disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA : Elsevier Saunders, 2012:1076–86.
7. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST–segment elevation 2011
8. Apple FS, Collinson PO, for the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical Characteristics of High–Sensitivity Cardiac Troponin. *Assays. Clinical Chemistry*.2011 Sep;58(1):54–61

9. Twerenbold R, Reichlin T, Reiter M et al. High-sensitive cardiac troponin: friend or foe? *Swiss Med Wkly*. 2011 May 10; 141: w13202. doi:10.4414/smw.2011.13202
10. Thygesen K, Mair J, Katus H et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European Heart Journal*. 2010 Aug; 31(18): 2197–2204.
11. Gruson D. Impact of hs-troponin for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *CORATA 2013*
12. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC Clinical Practice Guidelines. *European Heart Journal* 2012; 33: 2551–2567
13. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS et al. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005; 26: 1676–1682.
14. Lindahl B, Venge P, Wallentin I et le groupe d'étude FRISC. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary disease. *Circulation* 1996; 93: 1651– 1657
15. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH et coll. For the GUSTO IIa investigators. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *New Engl J Med* 1996; 335: 1333– 1341;
16. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med*. 1997 Dec 4; 337(23): 1648–53
17. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361(9): 858–67.

18. Kavsak PA, Ko DT, Wang X et al. 2007 Universal Myocardial Infarction Definition Change Criteria for Risk Stratification by Use of a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay. *Clinical Chemistry*. 2010 Jan;56(3):487-489.
19. Apple FS, Smith SW, Peace LA et al. Use of Centaur Tn I-Ultra for detection of myocardial infarction and adverse events in patient presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2008 ; 54: 723-728;
20. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33:2252-7
21. Weber M, Bazzino O, Navaro Estrada JL et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 162 (1) : 81-88.
22. Wu AH, Smith A, Christenson RH, Murakami MM, Apple FS. Evaluation of a point-of-care assay for cardiac markers for patients suspected of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 2004;346:211-9.
23. Renaud B, Maison P, Ngako A et al. Impact of point-of-care testing in the emergency department evaluation and treatment of patients with suspected acute coronary syndromes. *Acad Emerg Med*. 2008 ;15:216-24.
24. Ryan RJ, Lindsell CJ, Hollander JE et al. A multicenter randomized controlled trial comparing central laboratory and point-of-care cardiac marker testing strategies: the Disposition Impacted by Serial Point of Care Markers in Acute Coronary Syndromes (DISPO-ACS) trial. *Ann Emerg Med*. 2009;53:321-8.
25. Collinson P., Goodacre S., Gaze D., Gray A. An the be half of the RAT PAC Research Team. Very early diagnosis of chest pain by POCT: comparison of the diagnostic efficiency of panel cardiac marker compared with troponin measurement alone in the RATPAC trial. *Heart* 2011 Nov 10.

26. Than M, Cullen L, Reid CM, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet*. 2011; 377:1077-84.
27. Kurihara T, Yanagida A, Yokoi H, et al. Evaluation of cardiac assays on a benchtop chemiluminescent enzyme immunoassay analyzer, PATHFAST. *Anal Biochemistry* 2008;375:144-6.
28. Ivandic B.T, Spanuth E, Giannitsis E. Use of PATHFAST cTnI assay for detection of myocardial infarction in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndromes at the emergency room. 7th Annual Congress of the German United Society of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, September 29 - October 02, 2010, Mannheim, Germany