

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



**LA CORONAROGRAPHIE NORMALE DANS
LES SYNDROMES CORONAIRES AIGUS SANS
SUS DECALAGE DE ST A TROPONINE POSITIVE**

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur ZERIOUHI FAISSAL
Né le 04 Février 1983 à Nador

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

Sous la direction de :
Professeur AKOUDAD HAFID

Juin 2013

PLAN

ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES	9
1- Critères d'inclusion	10
2- Critères d'exclusion	10
3- Paramètres analysées	12
RESULTATS	13
1- les données épidémiologiques	14
2- les facteurs de risque cardiovasculaire.....	15
3- les antécédents.....	17
4- le symptôme révélateur	17
5- l'examen clinique à l'admission	18
6- l'ECG à l'admission.....	18
7- la radiographie thoracique	19
8- le bilan biologique.....	20
9- l'Echo-Doppler cardiaque	20
10- la coronarographie.....	21
11- le traitement à l'admission.....	21
12- l'évolution hospitalière	22
13- le traitement à la sortie.....	22
NOTRE TRAVAIL EN BREF	23
DISCUSSION	24
La troponine est elle suffisante pour orienter vers un thrombus coronaire	27
A- l'athérothrombose et coronarographie normale.....	28
B-le spasme coronaire	30
Quelles sont les causes d'élévation des troponines en dehors de la pathologie coronaire ?.....	32
A- dosage de la troponine.....	33

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

B- causes d'élévation de la troponine	35
1- Dommages directs du myocarde	36
2- Diminution des apports en oxygène.....	36
3- Augmentation de la demande myocardique en oxygène	37
a- La tachycardie.....	37
b- L'hypertrophie ventriculaire gauche.....	37
c- L'insuffisance cardiaque chronique.....	37
d- L'embolie pulmonaire.....	37
e- Autres	37
4- Autres mécanismes	37
Est-ce que la stratification du risque basée uniquement sur le dosage de la troponine est suffisante pour évaluer les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage de ST	39
A- Valeur pronostique des troponines	40
B- Les autres éléments pronostiques.....	41
1- Clinique	41
2- Electrocardiogramme.....	41
3- Biologie	41
C- Les scores d'évaluation du risque.....	42
1- Le score TIMI	42
2- Le score GRACE	43
D- Quelle est la place de la coronarographie ?.....	44
1- Stratégie invasive ou conservatrice ?	44
2- Quand faire la coronarographie ?	44
CONCLUSION	49
RESUME	51
REFERENCES	53

ABREVIATIONS

ACC	: American College of Cardiology
AHA	: American Heart Association
ARA II	: Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II
ATL	: Angioplastie
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
BAV	: bloc auriculoventriculaire
BPCO	: broncho-pneumopathie chronique obstructive
BNP	: brain natriuretic peptide
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CPK	: créatinine phospho-kinase
CRP	: protéine C réactive
ECG	: électrocardiogramme
EIM	: Epaisseur Intima Média
FA	: fibrillation auriculaire
FDR	: facteur de risque
FRISC	: Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease
JACC	: journal of the american college of cardiology
GRACE	: Global Registry of Acute Coronary Events
HBPM	: Héparine de Bas Poid Moléculaire
HNF	: Héparine Non Fractionnée
Hs	: hypersensible
HTAP	: hypertension artérielle pulmonaire
LDL	: low density lipoprotein
IC	: inhibiteurs calciques
ICB	: inhibiteur calcique bradycardisant
IDM	: Infarctus Du Myocarde
IMC	: indice de masse corporelle
IEC	: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IVA	: interventriculaire antérieure
Nbr	: nombre
NFS	: Numération Formule Sanguine

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

NSTEMI : Non ST Elevation Myocardial infarction

SCA : syndrome coronaire aigu

ST- : sans sus décalage de ST

ST+ : avec sus décalage de ST

TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction

Ttt : traitement

Tn : troponine

Us : ultrasensible

INTRODUCTION

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

Les différentes manifestations des SCA ont, dans la majorité des cas, le même substrat physiopathologique qui est une rupture ou une érosion d'une plaque d'athérome qui se complique d'une thrombose obstruant la lumière coronaire soit de façon complète (SCA ST+) ou partielle (SCA ST -) et entraînant des embolies en distalité.

L'électrocardiogramme permet de différencier entre les syndromes coronaires aigus avec sus décalage de ST nécessitant un geste de revascularisation en urgence (thrombolyse ou angioplastie primaire), et les syndromes coronaires aigus sans sus décalage de ST dont la prise en charge passe par une stratification du risque qui repose en grande partie sur le dosage de la troponine.

Une troponine positive définit l'infarctus du myocarde sans onde Q (NSTEMI), et justifie la réalisation d'une coronarographie. Celle-ci permet de définir en détail l'anatomie coronaire et de déterminer la présence et la sévérité d'une athérosclérose coronaire.

Cependant, chez une proportion de malades se présentant pour un syndrome coronaire aigu sans sus décalage de ST et dont la troponine est positive ; la coronarographie peut montrer un réseau coronaire indemne de lésions significatives.

Devant cette constatation trois questions sont posées :

- La troponine est elle suffisante pour orienter vers un thrombus coronaire ?
- Quelles sont les causes d'élévation de la troponine en dehors de la pathologie coronaire?

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

- Et enfin, est ce que la stratification du risque basée uniquement sur le dosage de la troponine est suffisante pour évaluer les syndromes coronaires aigus sans sus décalage de ST ?

Pour essayer à ces questions nous avons procéder à ce travail. Ces une étude rétrospective des coronarographies normales réalisées entre janvier 2009 et décembre 2011 dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu sans sus décalage de ST.

MATERIEL ET METHODES

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

Notre travail est une analyse rétrospective qui a analysé les coronarographies réalisées chez les patients hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu sans sus décalage de ST à troponine positive.

1. Les critères d'inclusion :

- Age supérieur à 15 ans
- Syndrome coronarien aigu sans sus décalage de ST à troponine positive
- Réseau coronaire normal ou légèrement infiltré sans sténose à la coronarographie.

2. Méthodologie :

Les coronarographies sont réalisées au sein de l'unité de cathétérisme du service de cardiologie du CHU HASSAN II de Fès. Elles sont faites par deux cardiologues interventionnels par voie fémorale ou radiale.

L'algorithme de prescription de la coronarographie dans le cadre des syndromes coronaires aigus est résumé dans la figure ci dessous.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

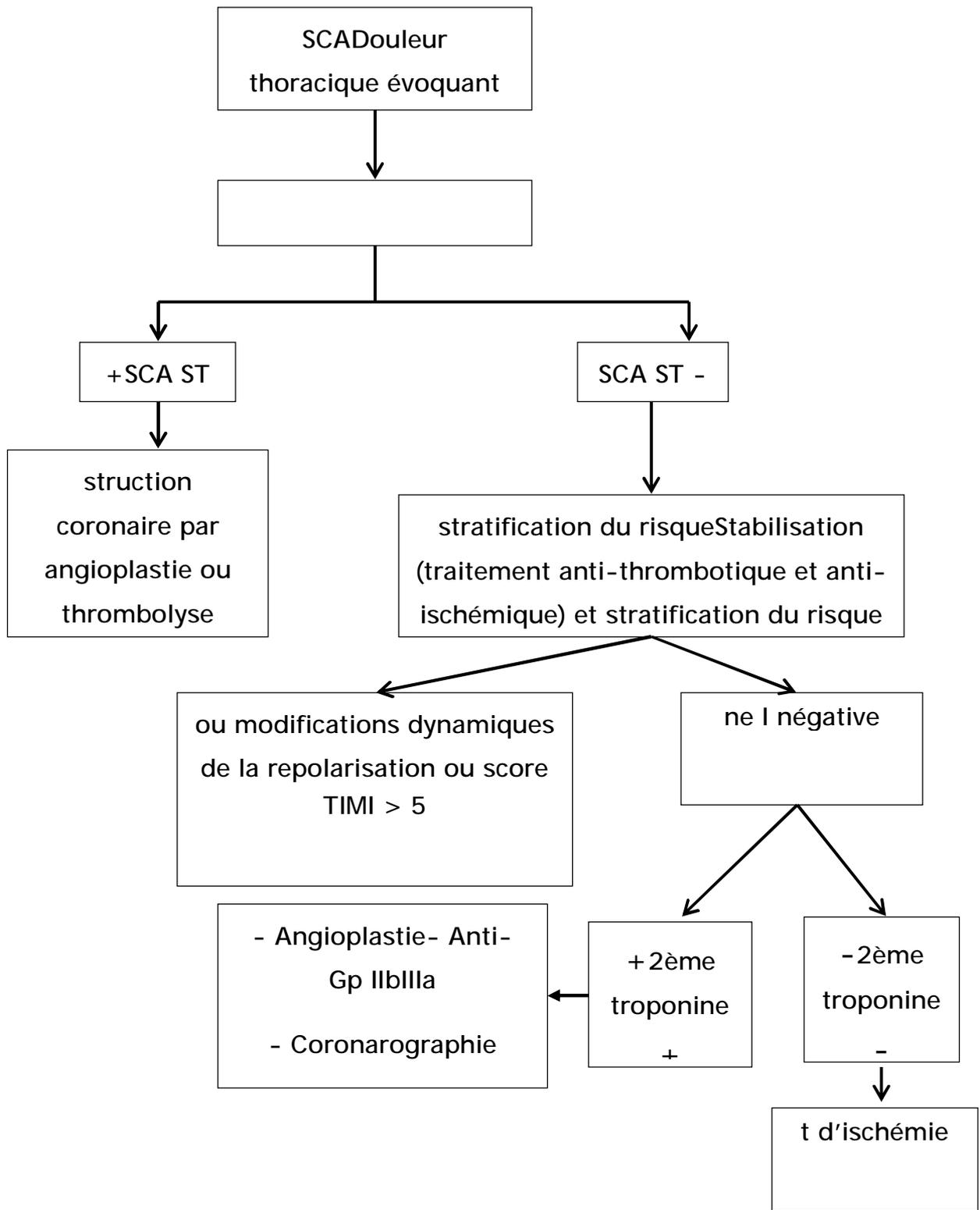


Figure 1: stratégie de prise en charge des SCA au service de cardiologie du CHA HASSAN II de FES

3. Les paramètres analysés :

- le profil épidémiologique des patients.
- les caractéristiques cliniques en particulier la douleur thoracique.
- la paraclinique : l'électrocardiogramme à la recherche des troubles de la repolarisation, le bilan biologique notamment le dosage de la troponine et l'échocardiographie à la recherche des troubles de la contractilité segmentaire.
- les résultats de la coronarographie.
- le traitement médical à l'admission et à la sortie.

LES RESULTATS

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

Durant une période de quatre ans s'étalant de janvier 2009 à décembre 2012, 196 coronarographies ont été réalisées dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu sans sus décalage de ST à troponine positive. 36 coronarographies sont revenues normales ; ce qui représente 18%.

1- Les données épidémiologiques

58 % des patients sont des hommes, soit un sexe ratio de 1,4 (Fig. 2). L'âge moyen est de 51,5 ans avec des extrêmes d'âge entre 20 et 75 ans. La figure 3 montre la répartition des patients selon les tranches d'âge. 89% des patients sont âgés moins de 65 ans.

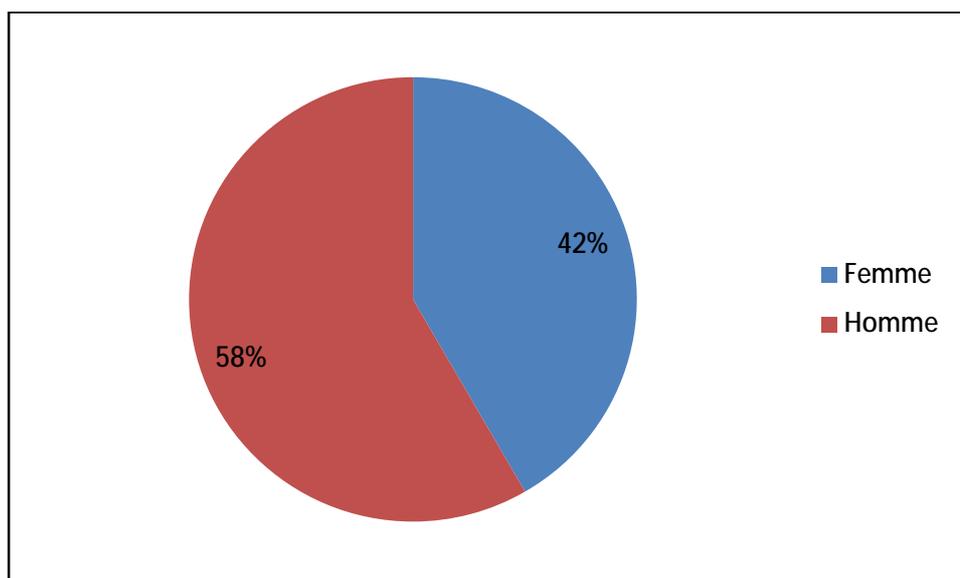


Figure 2 : répartition des patients selon le sexe

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

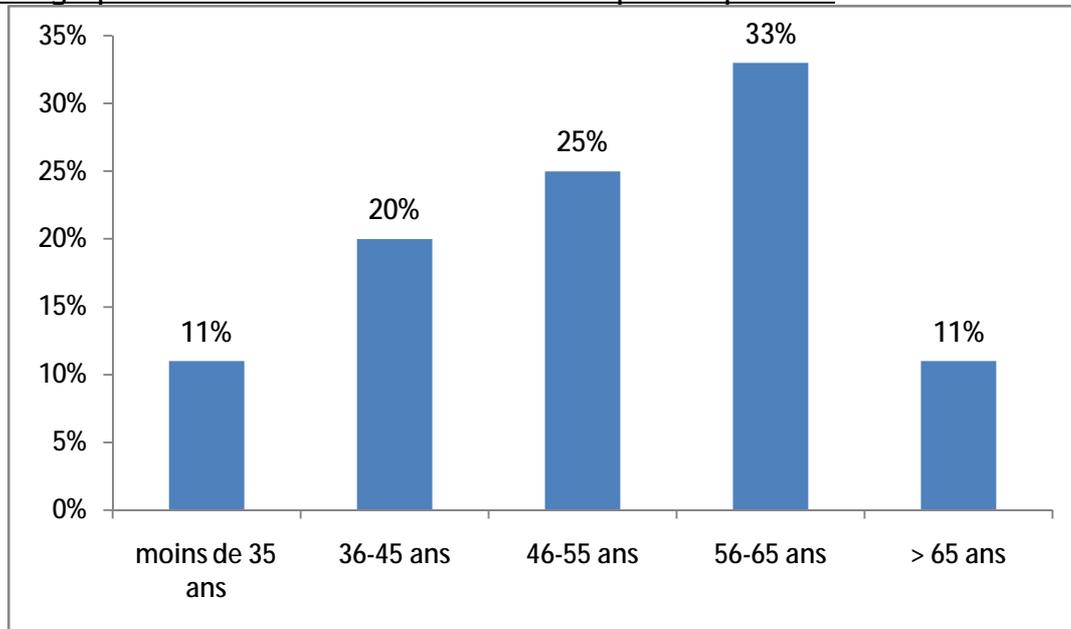


Figure 3 : répartition des patients selon les tranches d'âge

2- Les facteurs de risque cardiovasculaires

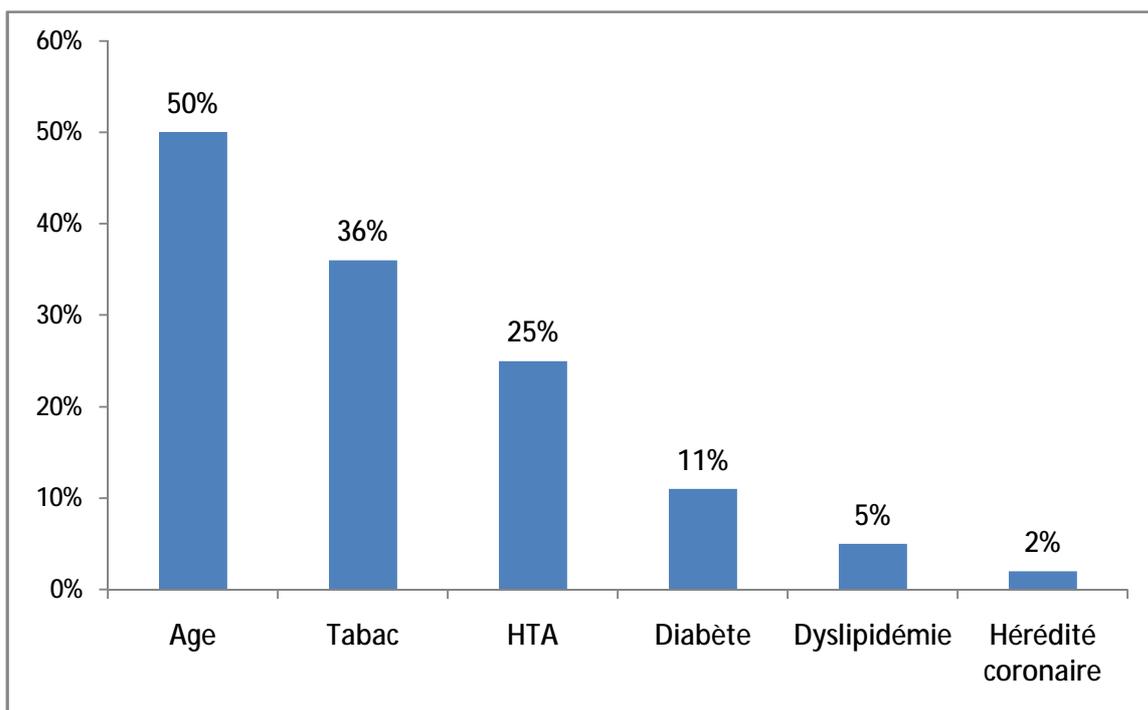


Figure 4 : diagramme illustrant la fréquence des FDR cardio-vasculaires

Le tabagisme est le principal facteur de risque cardiovasculaire retrouvé (36% des cas), suivi par l'hypertension artérielle (25%), et le diabète (11%). La dyslipidémie est retrouvée dans 5%, l'hérédité coronaire n'est retrouvée que dans 2% des cas.

66% des femmes sont ménopausées.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

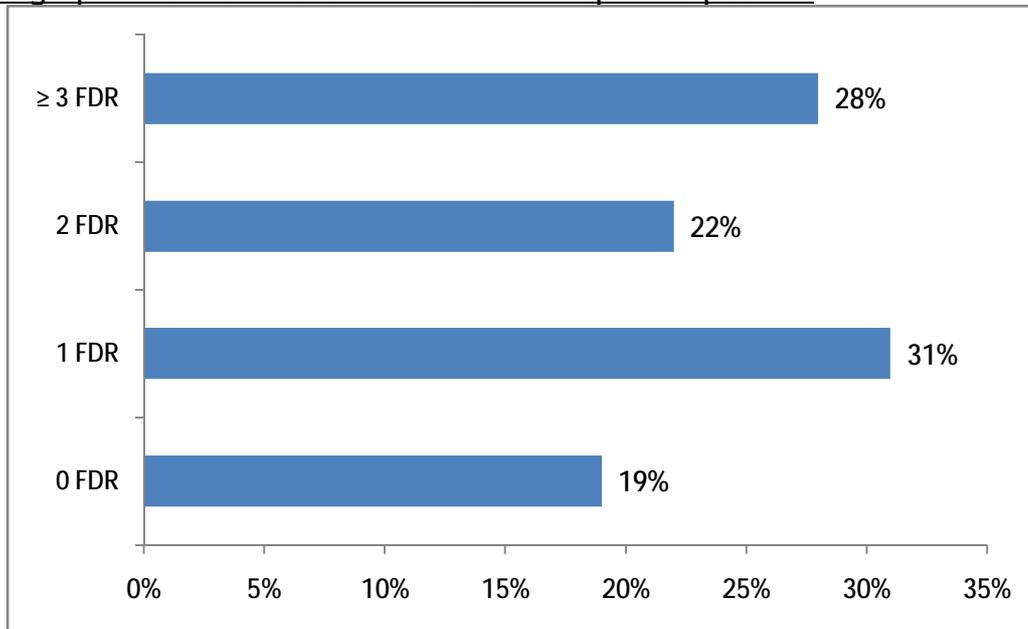


Figure 5 : cumul des FDR cardio-vasculaires

72% des patients avaient au moins 2 facteurs de risque, et 19% n'en avaient aucun (Figure 5).

Concernant l'obésité, la mesure de l'indice de masse corporelle a permis de révéler une obésité ($IMC > 30$) chez 29% des cas et un surpoids (IMC entre 25 et 30) chez 31% des malades. La mesure du périmètre ombilical a révélé une obésité androïde chez 56% des patients.

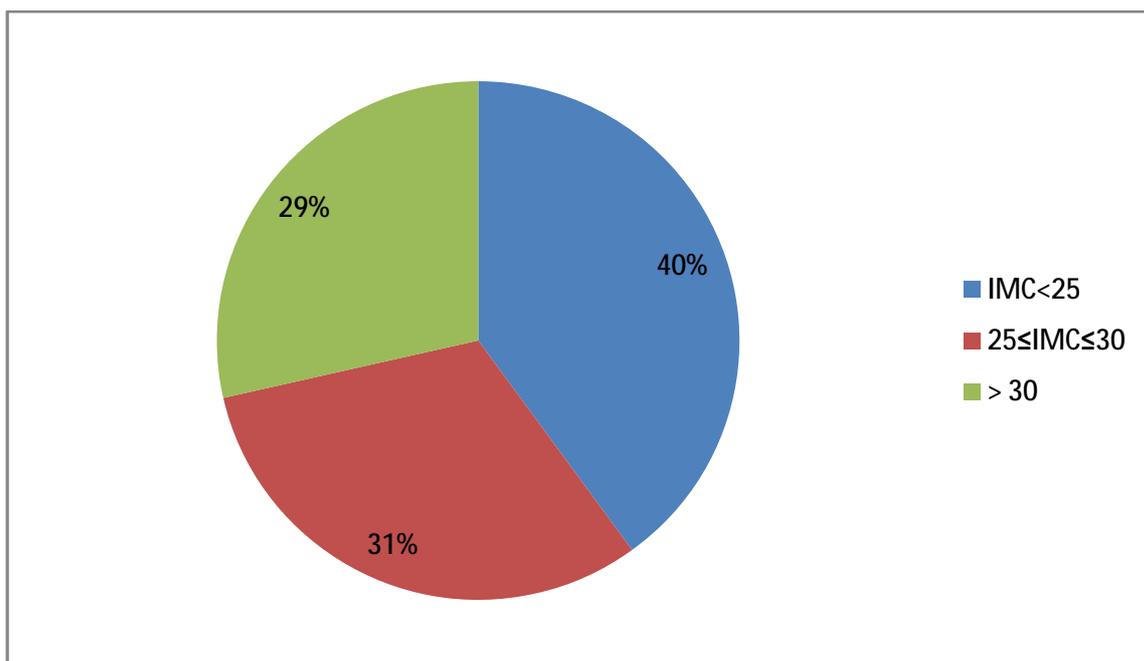


Figure 6 : prévalence de l'obésité

3- Les antécédents

1 seul cas d'accident vasculaire cérébral ischémique et aucun malade n'avait d'antécédent d'infarctus du myocarde. 8% des malades étaient sous aspirine.

4- Le symptôme révélateur

58% des patients ont décrit une douleur angineuse typique. Alors que 42% avaient une douleur atypique.

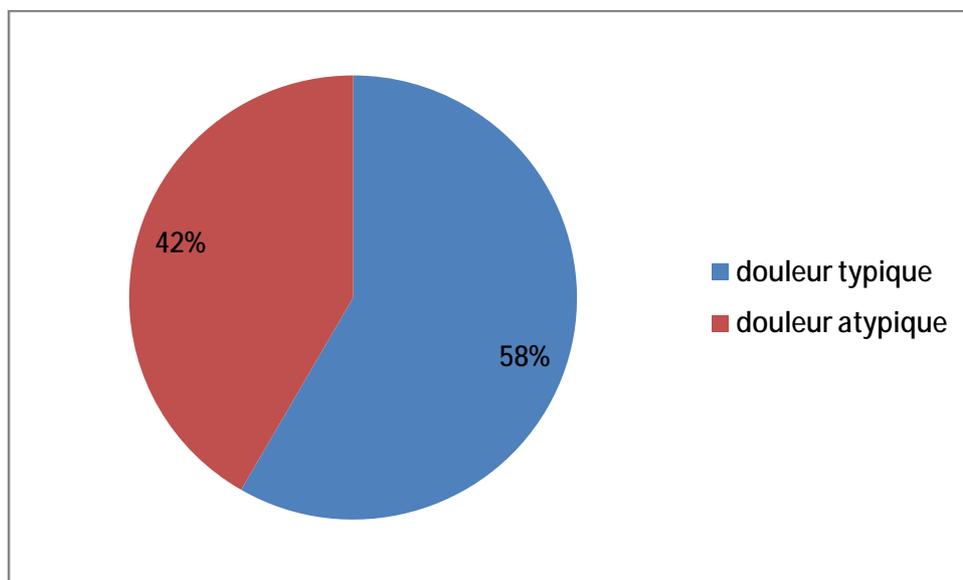


Figure 7 : le symptôme révélateur

Il s'agit le plus souvent d'un angor de repos (92%).

42% des malades ne présentaient pas d'autres symptômes en dehors de la douleur thoracique.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

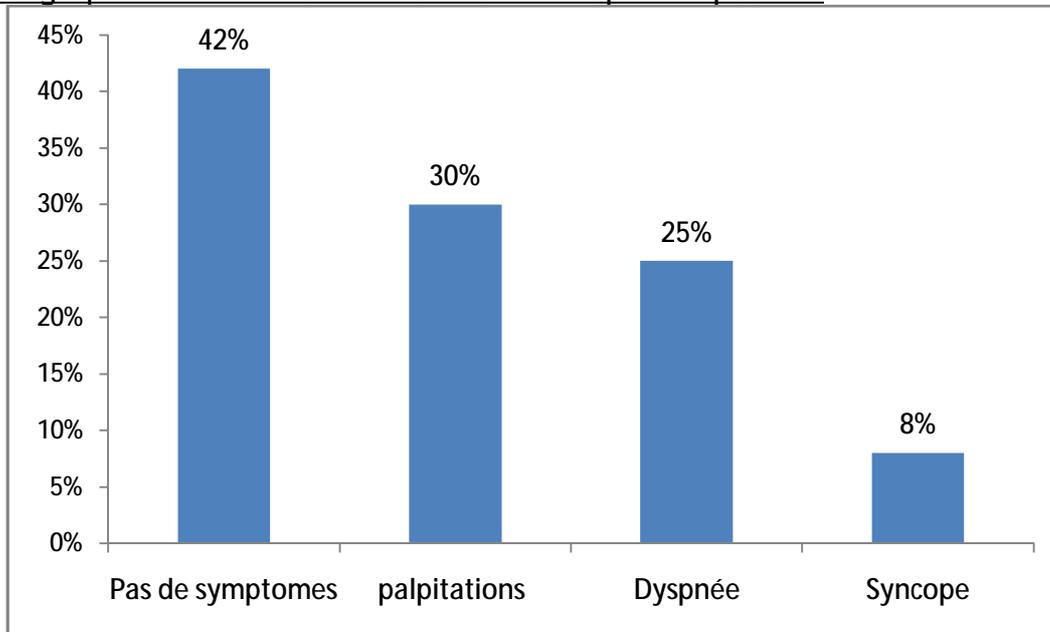


Figure 8 : les symptômes accompagnant la douleur thoracique

5- L'examen clinique a l'admission

36% des patients étaient hypertendus à l'admission et 61% avaient une fréquence cardiaque au-delà de 60 battements par minute.

L'auscultation cardiaque était normale chez 86% des patients. Les pouls périphériques étaient présents et symétriques. Aucun souffle cervical n'est retrouvé dans notre série.

11% des patients (n=4) avaient des signes d'insuffisance cardiaque gauche.

6- L'ECG a l'admission

89% de nos malades étaient en rythme sinusal (Fig.9). 14 % avaient présenté une tachycardie ventriculaire.

36% des patients avaient des ondes T négatives et 22% un sous décalage du segment ST.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

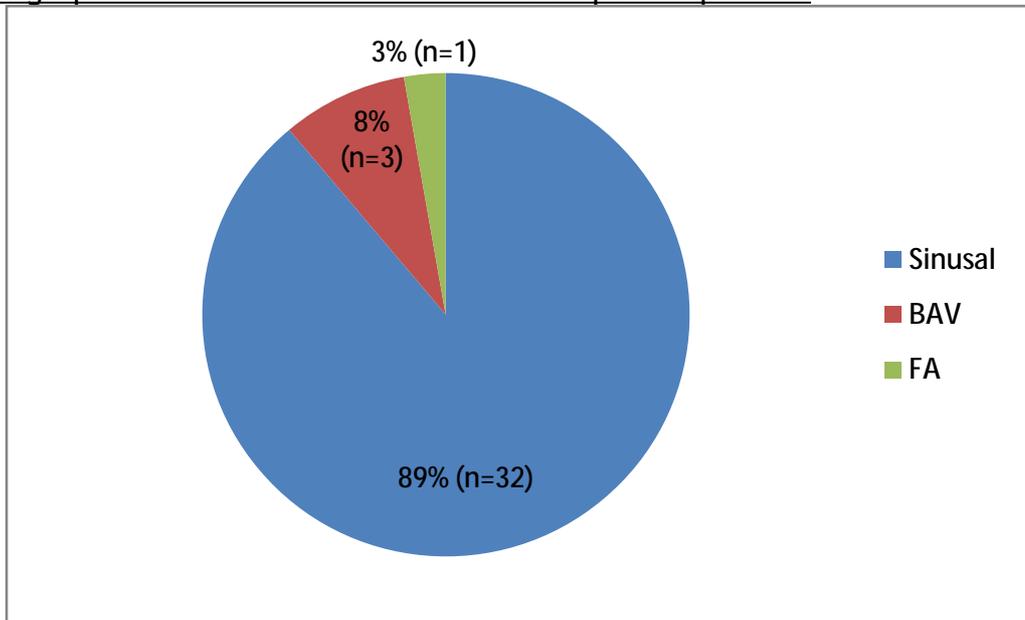


Figure 9 : Le rythme cardiaque à l'admission

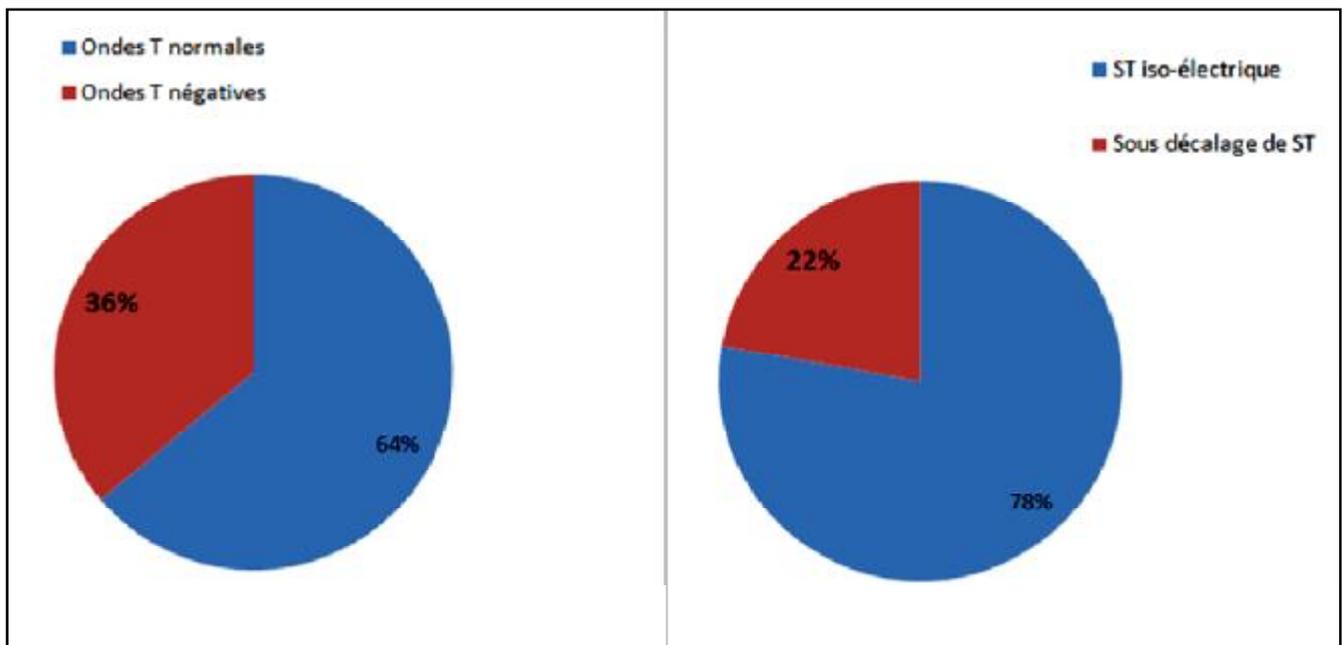


Figure 10 : les troubles de la repolarisations à l'électrocardiogramme

7- La radiographie thoracique

61% des patients avaient une cardiomégalie à des degrés variables et 50% présentaient une surcharge vasculaire pulmonaire.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

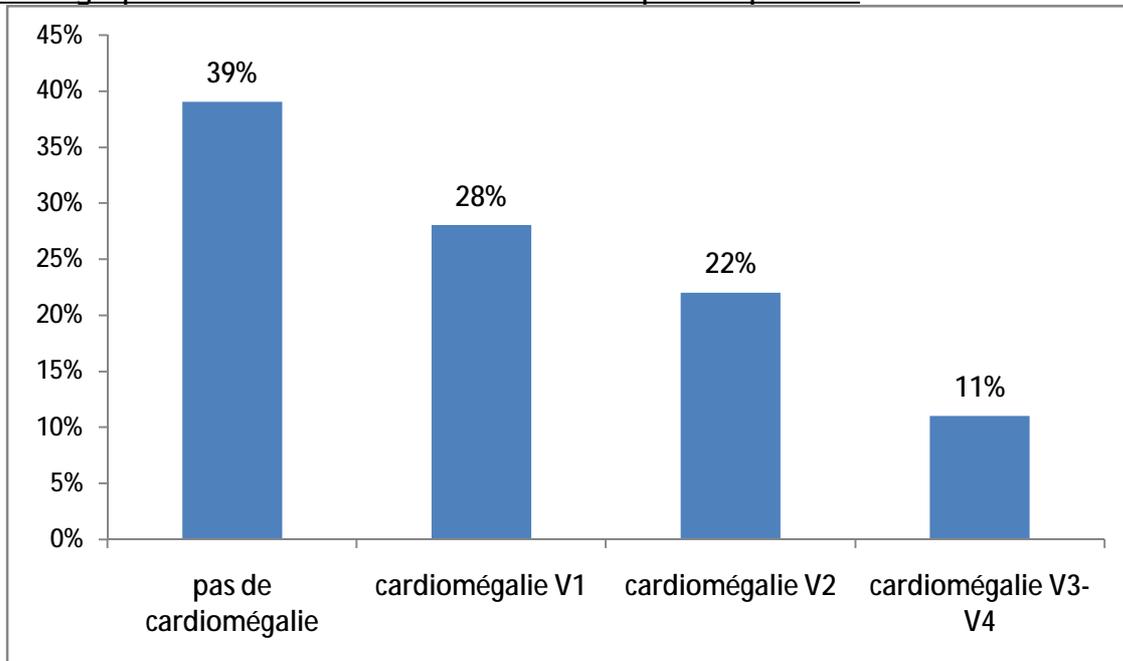


Figure 11 : La taille du cœur à la radiographie thoracique

8- Le bilan biologique

Le taux moyen de troponine est 2,8 ng/ml avec des extrêmes de 0,22 et 26 ng/ml.

Les patients ont bénéficié d'un bilan biologique objectivant une glycémie à jeun élevée chez 14% des patients (découverte d'un nouveau cas de diabète). La CRP est élevée dans 61% des cas (> 10 mg/l).

Le LDLc est supérieur à 1 g/l chez 42% des patients.

Les CPK MB n'ont été dosés que chez 64% des patients dont 43% avaient des CPK MB positives.

9- L'Echo-Doppler cardiaque

La fonction ventriculaire gauche est normale ($FE \geq 50\%$) chez la quasi-totalité des patients (86% des patients).

La contractilité myocardique était hétérogène chez 14% de nos malades (n=5).

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

Un écho-doppler des troncs supra-aortiques a été réalisé dans 78% des cas. Il a objectivé la présence de plaques et/ou une épaisseur intima-média ≥ 1 mm dans 50% des cas.

10- La coronarographie

Comme précisé dans les critères d'inclusion les patients ayant bénéficié d'une coronarographie avaient un réseau angiographiquement normal dans 53% des cas et un réseau coronaire légèrement infiltré sans sténose significative dans 47% des cas.

11- Le traitement à l'admission

L'association Aspirine, Clopidogrel, héparine et Statine a été prescrite dans 69% des cas.

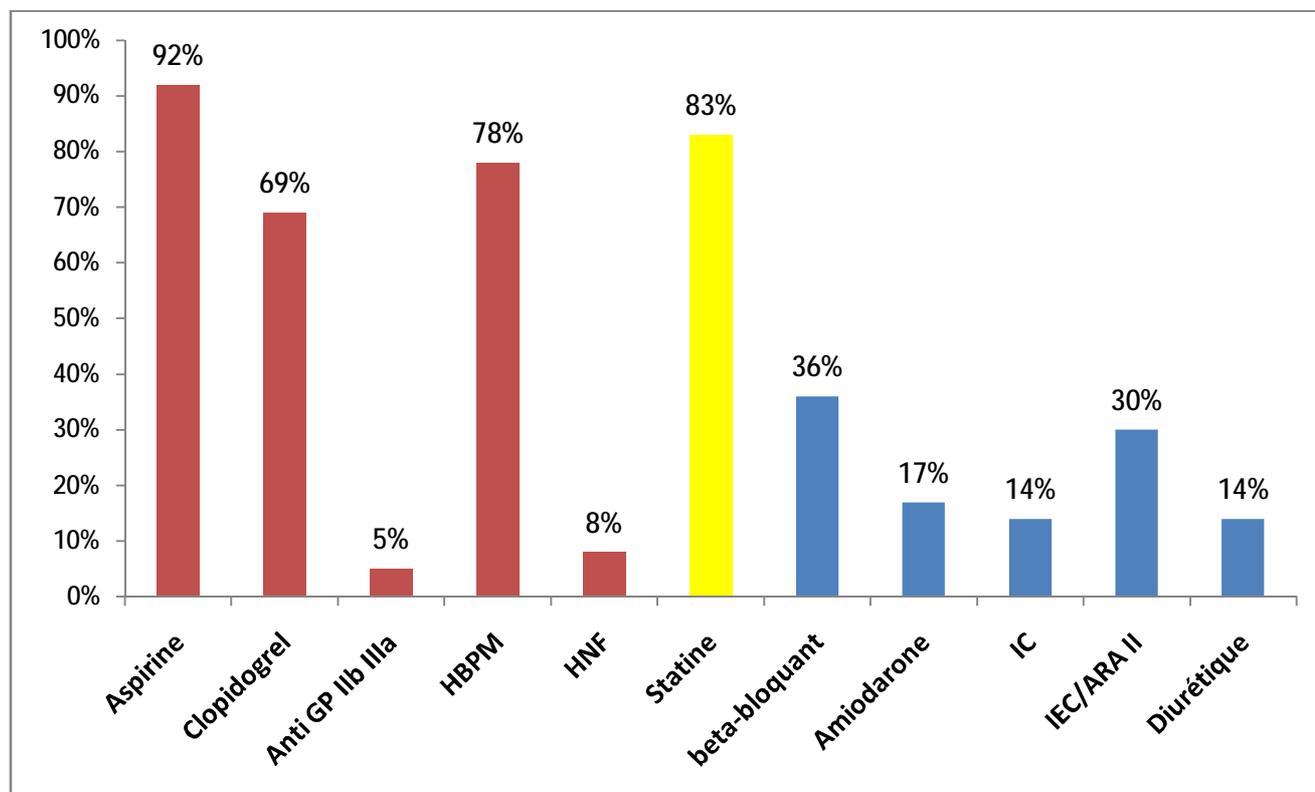


Figure 12 : traitement prescrit à l'admission

12- L'évolution hospitalière

L'évolution hospitalière était toujours favorable.

13- Traitement de sortie

75% des patients ont été mis sous aspirine et 42% sous statine.

8% des patients sont sortis sans aucun traitement.

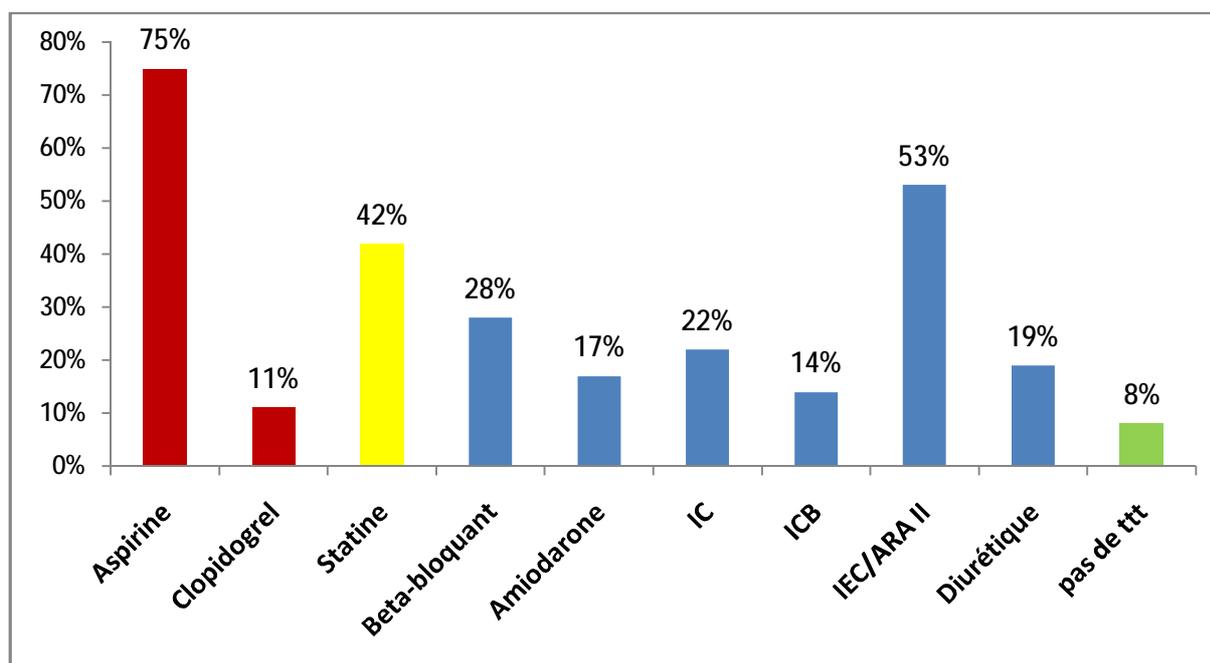


Figure 13 : Ordonnance de sortie

NOTRE TRAVAIL EN BREF

- Dans une population à haut risque, la coronarographie est revenue normale dans 18% des cas.
- Nos malades sont jeunes, avec une légère prédominance masculine.
- Le tabac et l'hypertension artérielle sont les principaux facteurs de risque retrouvés.
- La douleur thoracique est typique dans 58% des cas.
- En étudiant les troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme, on note un sous décalage de ST dans 22% des cas et des ondes T négatives dans 36% des cas.
- Le réseau coronaire est normal dans 53% des cas et infiltré dans 47% des cas.
- 8% des patients sont sortis sans traitement anti-ischémique ni anti-thrombotique.

DISCUSSION

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

Les manifestations clinique de la maladie coronaire incluent l'ischémie silencieuse, l'angor stable, l'angor instable, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et la mort subite.

Le défi pour le clinicien est de reconnaître les syndromes coronariens aigus parmi toutes les douleurs thoraciques, en particulier chez les patients avec une symptomatologie atypique et sans modifications électriques.

Les différentes manifestations des SCA ont, dans la majorité des cas, le même substrat physiopathologique qui est une rupture ou une érosion d'une plaque d'athérome qui se complique d'une thrombose obstruant la lumière coronaire soit de façon complète (SCA ST+) ou partielle (SCA ST -) et entraînant des embolies en distalité.

L'électrocardiogramme permet de différencier entre les syndromes coronaires aigus avec sus décalage de ST nécessitant un geste de revascularisation en urgence (thrombolyse ou angioplastie primaire), et les syndromes coronaires aigus sans sus décalage de ST dont la prise en charge passe par une stratification du risque qui repose en grande partie sur le dosage de la troponine.

Une troponine positive définit l'infarctus du myocarde sans onde Q (NSTEMI), et justifie la réalisation d'une coronarographie.

La coronarographie est l'examen clé dans l'évaluation de la maladie coronaire. Elle permet de définir en détail l'anatomie coronaire et de déterminer la présence et la sévérité d'une athérosclérose coronaire.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

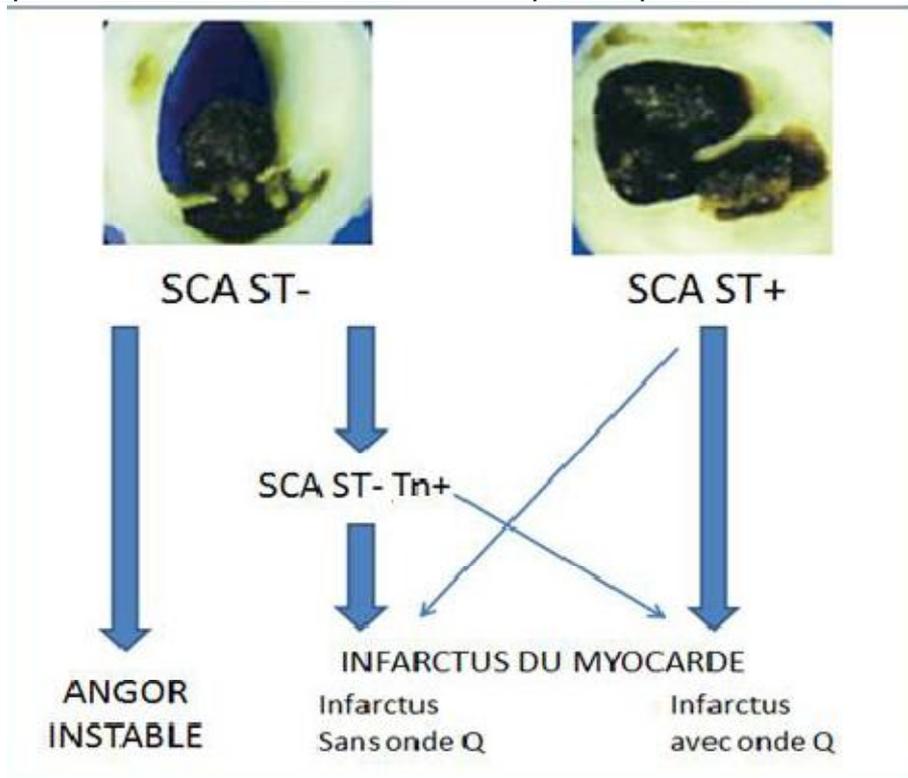


Figure 14 : classification des SCA

(Anderson et al. ACC/AHA UA/ NSTEMI Guideline Revision. JACC 2007)

Cependant, chez une proportion de malades se présentant pour un syndrome coronaire aigu sans sus décalage de ST et dont la troponine est positive ; la coronarographie peut montrer un réseau coronaire indemne de lésions significatives.

Devant cette constatation trois questions sont posées :

- La troponine est elle suffisante pour orienter vers un thrombus coronaire ?
- Quelles sont les causes d'élévation de la troponine en dehors de la pathologie coronaire?
- Et enfin, est ce que la stratification du risque basée uniquement sur le dosage de la troponine est suffisante pour évaluer les syndromes coronaires aigus sans sus décalage de ST ?

La troponine est elle suffisante pour orienter vers un thrombus coronaire ?

A- L'athéromatose et coronarographie normale

La survenue d'une ischémie myocardique aiguë est la conséquence de la formation d'un thrombus sur une plaque d'athérome.

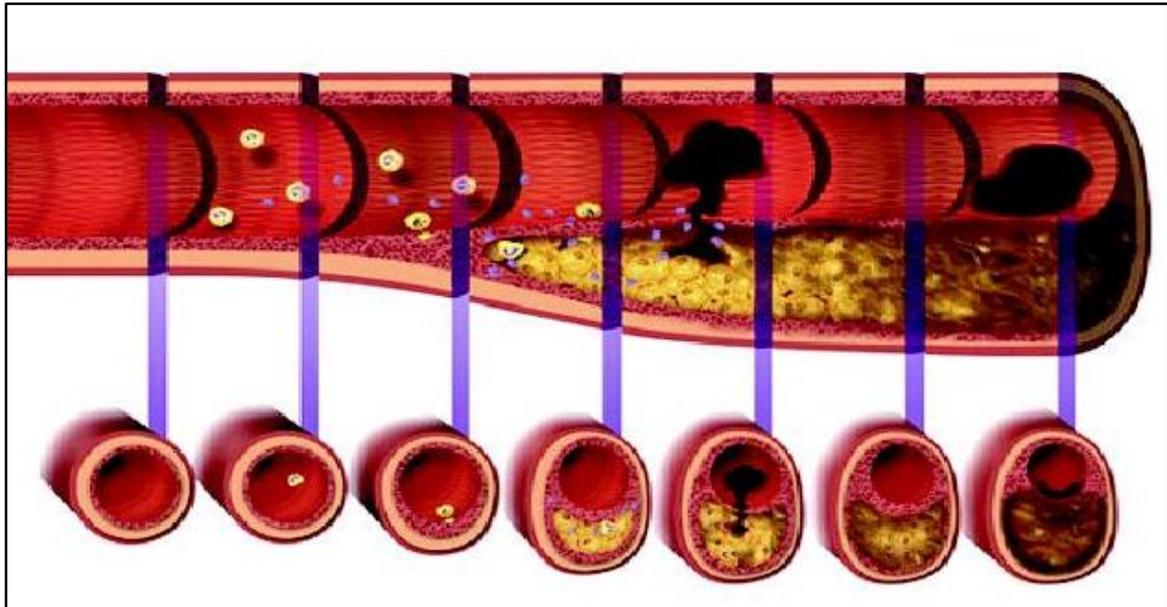


Figure 15 : Les différents stades d'évolution de la plaque d'athérosclérose.
(P. Libby et al. 2001, Circulation).

L'athérosclérose s'accompagne d'un remodelage vasculaire. Il peut s'agir soit d'une dilatation compensatrice du diamètre externe du vaisseau, la plaque étant incluse dans la paroi, la lumière de l'artère est préservée : remodelage positif (1,2) ; soit le remodelage consiste en une fibrose adventitielle entraînant une réduction de la lumière (3).

Certaines conditions comme la tachycardie, une poussée hypertensive ou une hypersympathicotomie, ainsi que des phénomènes inflammatoires locaux et régionaux (4,5) (Les macrophages activés et les lymphocytes T situés au niveau de la plaque augmentent l'expression d'enzymes telles que les métalloprotéases qui entraînent un amincissement et une perturbation de la Plaque), vont entraîner la mise à nu du sous-endothélium soit par :

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

- rupture d'une plaque vulnérable (noyau lipidique important, riche en macrophage et cellule spumeuses et une chape fibreuse fine) (6)
- érosion endothéliale qui intéresse surtout des plaques avec une enveloppe fibreuse épaisse et un noyau lipidique peu important (7).

L'agrégation plaquettaire qui s'en suit avec formation d'un thrombus va réduire la lumière vasculaire, elle s'accompagne aussi de la libération de molécules vasoconstrictrices qui aggrave d'avantage la sténose coronaire. Enfin des emboles distaux, lipidiques issus du noyau lipidique de la plaque rompue ou thrombotiques, peuvent occlure la microcirculation. Ils vont être responsables de la libération de marqueurs de nécrose myocardique notamment la troponine chez de nombreux patients définissant ainsi les SCA ST- à troponine positive (Tn+) dit aussi infarctus sans onde Q ou infarctus rudimentaire. (8)

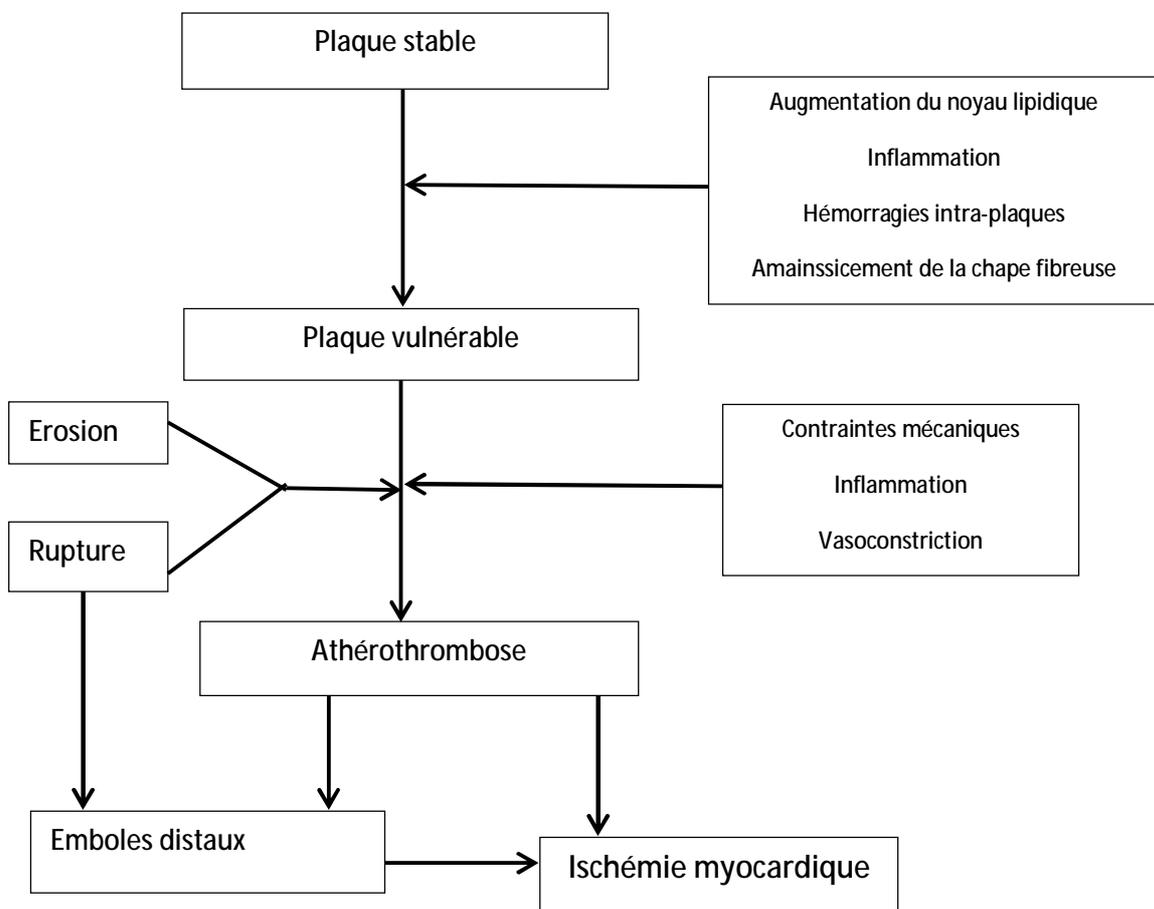


Figure 16 : Physiopathologie de l'ischémie myocardique aiguë

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

Cependant, la constatation de coronarographies normales chez des patients se présentant pour des syndromes coronariens aigus (ST + ou non ST+) est une donnée ancienne (Little et al 1988 (9)).

Par ailleurs, l'autopsie de sujets décédés par mort subite ischémique a montré que dans la moitié des cas, le thrombus survient sur une plaque moins de 50% (10). Enfin, la réalisation d'échographies endocoronaires dans les suites d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST objective, une fois le thrombus disparu, une sténose non significative dans 12,5% des cas (11).

Ces données confirment que la thrombose peut survenir même sur des plaques non significatives et qui peuvent passer inaperçues lors de la coronarographie une fois le thrombus disparu.

B- Le spasme coronaire

Retrouver dans 2 à 15% des syndromes coronaires aigus à coronaires normales (12,13,14,15), le spasme coronaire entraîne une diminution brutale et transitoire de la lumière coronaire en dehors de toute augmentation de la demande myocardique en oxygène.

Il peut survenir sur des coronaires athéromateuses ou non. L'hypothèse la plus communément admise est l'existence d'une lésion endothéliale responsable de la libération de substances vasoconstrictrices et la diminution de l'efficacité des substances vasodilatatrices comme l'endothelium derived relaxing factor (EDRF).

Le spasme touche les artères épigardiques et la réduction de la lumière artérielle est généralement focale et ne touche qu'un seul site.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

Le spasme coronaire (ou angor de Prinzmetal) survient le plus souvent au repos, le matin entre 4 et 8 heures et le soir vers 22 heures. La douleur est généralement intense et prolongée sur plusieurs minutes. Il peut s'accompagner de malaise, syncope voir d'un arrêt cardiaque (par fibrillation ventriculaire lorsque l'occlusion est complète). L'ECG en per-critique objective un sus-décalage du segment ST englobant les ondes T et une augmentation de l'amplitude des ondes R mais sans survenue d'onde Q par la suite.

Le diagnostic de certitude est angiographique et fait souvent appel à des tests de provocation. Le traitement repose sur la prescription d'inhibiteurs calciques.

Quelles sont les causes d'élévation de la troponine en dehors de la pathologie coronaire?

A- Le dosage de la troponine

Le complexe troponine est composé de trois protéines : la troponine C lie le calcium, la troponine I inhibe la contraction à l'état de repos et la troponine T qui se lie à la tropomyosine (figure 17). A l'état de base ce complexe empêche la liaison actine-myosine. Après l'entrée du calcium à l'intérieur de la cellule, il va se fixer à la troponine C entraînant un changement de conformation et le déplacement du complexe (notamment la troponine I) sur les filaments d'actine libérant ainsi les sites de liaison avec les filaments de myosine.

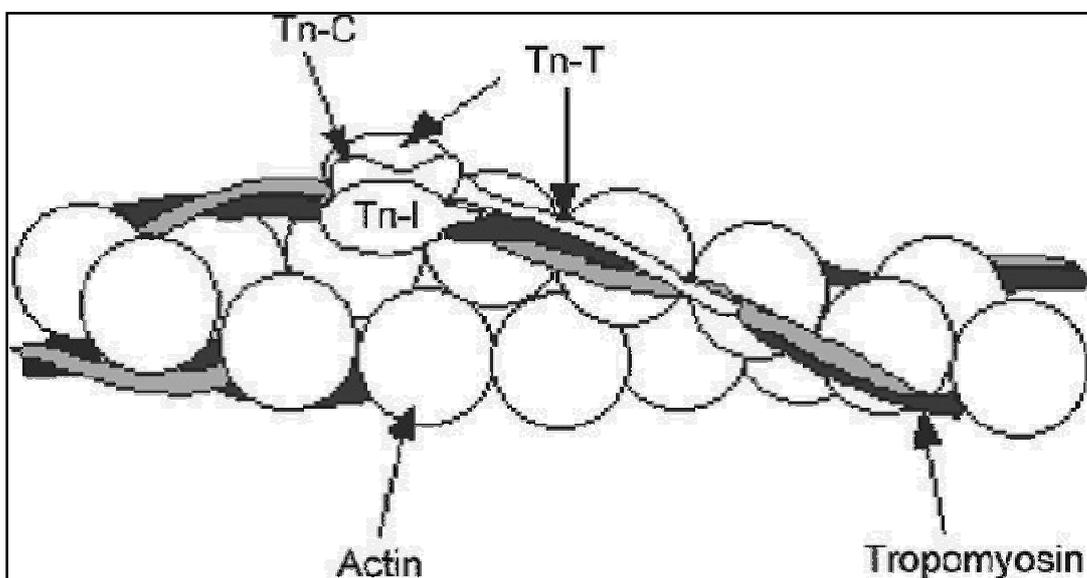


Figure 17 : disposition du complexe troponine autour des filaments d'actine
(A. McNeil. The trouble with Troponine. JHLC.2007 ;16 :S13-S16)

Les troponines I et T possèdent des isoformes spécifiques au myocarde et qui peuvent être dosés dans le sérum grâce à des techniques immuno-enzymatiques. Les anticorps utilisés sont dirigés contre ces isoformes, ainsi des dosages élevés signifient habituellement une atteinte cardiaque. Les deux protéines donnent les mêmes informations diagnostique sauf que la troponine I est dosée par plusieurs techniques alors qu'il n'existe qu'une seule pour le dosage de la troponine T. il est recommandé d'utiliser la même technique pour le suivi d'un patient donné.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

Les troponines T et I ne sont pas présentes dans la circulation. 6 à 8% des troponines T et 2,8 à 8,3% des troponines I se trouvent libres dans le cytoplasme (16). L'hypoxie va entraîner des perturbations des protéines contractiles augmentant ainsi le pool intracellulaire des troponines I et T, qui vont être libérées dans la circulation suite à la perte de l'intégrité de la paroi cellulaire comme résultats de la nécrose myocardique (17). Ainsi, l'élévation des taux de troponine est le reflet d'une nécrose myocardique et non d'une pathologie coronaire.

La corrélation entre l'élévation des troponines (troponine T) et la manifestation angiographique d'une sténose des artères coronaires de morphologie complexe (ulcération, thrombus, rupture de plaque) a été prouvée.(18)

Les troponines sont plus sensibles et plus spécifiques que les autres marqueurs de nécrose myocardique (créatinine kinase et son isoenzyme CK-MB, la myoglobine et le LDH) et leur dosage a changé notre compréhension des lésions myocardiques et de l'infarctus (19,20) en plus elle a une meilleure valeur pronostique. (21,22,23)

Dans le contexte clinique, l'utilisation d'un test avec une grande capacité à exclure (valeur prédictive négative) ou à confirmer (valeur prédictive positive) le diagnostic de syndrome coronaire aigu est primordiale. La valeur seuil pour le diagnostic est définie comme une mesure de la troponine cardiaque dépassant le 99ème percentile d'une population normale de référence (limite supérieure de référence) avec une imprécision (coefficient de variation) de $\leq 10\%$ à la limite supérieure de référence. (24,25,26)

Les progrès analytiques ont permis aujourd'hui d'élaborer de nouveaux dosages des troponines, regroupées sous le terme de « troponines I ultrasensibles (TnI Us) ou troponines T hypersensibles (TnT Hs) », qui correspondent à une

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

détection à la fois plus sensible et plus précise des faibles concentrations de troponine.

Ce dosage hypersensible permet un diagnostic plus précoce et pourrait ainsi améliorer la stratification du risque des SCA aux urgences.

La cinétique des troponines varie en fonction du type du syndrome coronarien aigu. 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- à Tn+, les élévations de la troponine disparaissent généralement dans les 48-72 h.

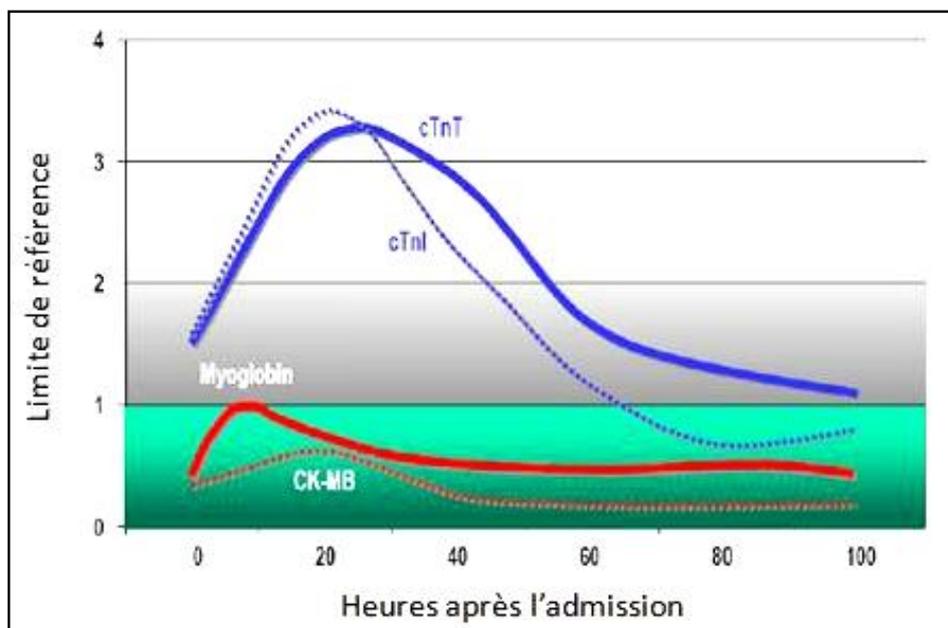


Figure 18 : cinétiques des marqueurs de nécrose myocardique

B- Autres causes d'élévation de la troponine

La troponine est un marqueur de nécrose myocardique et non de pathologie coronaire. En effet, 3% des patients avec des troponines élevées ont une coronarographie normale. Alors que 10 à 15% des coronarographies réalisées dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu avec ou sans élévation des troponines sont normales.(27,28)

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

Le dosage se fait par technique ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), avec un ou deux anticorps de capture et un anticorps de révélation.

La grande hétérogénéité des résultats des troponines a plusieurs explications(29) :

- hétérogénéité des formes circulantes,
- absence d'homogénéité des épitopes reconnus par les différents dosages,
- différences entre calibrants,
- technologies différentes,
- interférences analytiques (auto-anticorps ou des anticorps hétéophiques).

Ces différentes causes expliquent « les erreurs » dans le dosage. Mais les troponines peuvent s'élever dans toute situation entraînant une souffrance myocardique en dehors de la maladie coronaire (voir tableau 1) ceci est due à la grande sensibilité des troponines pour les lésions myocardiques.

1- Domage directe du myocarde

Dans le cadre d'une électrisation, traumatisme ou d'une myopéricardite. La nécrose myocardique dans ce dernier cas est due à l'inflammation et à la présence d'anticorps antimyosine. (30)

2- Diminution des apports en oxygène

Peuvent s'observer dans le cadre d'un état de choc (la tachycardie réactionnelle et l'hyperstimulation adrénergique y participent aussi), une anémie et la dissection des artères coronaires. Les pont intra myocardiques peuvent aussi être une cause.

3- Augmentation de la demande myocardique en oxygène

a- La tachycardie

Les troponines peuvent augmenter au cours des tachycardies supraventriculaires et ventriculaires. (31)

b- L'hypertrophie ventriculaire gauche

c- L'insuffisance cardiaque chronique

L'élévation des troponines au cours de l'insuffisance cardiaque est corrélée à un pronostic plus péjoratif (32). Elle est retrouvée chez 23% des patients avec une dysfonction systolique. (33)

d- L'embolie pulmonaire

L'augmentation des troponines est surtout observée dans les embolies massives (34). Elle due à l'ischémie du ventricule droit secondaire à l'augmentation brutale de sa post-charge. Elle est corrélée à une mortalité hospitalière plus élevée.(35)

e- Autres

Les valvulopathies, spécialement aortiques, les exacerbations de BPCO, l'hyperstimulation adrénergique (ex. phéochromocytome), le sepsis et les réponses inflammatoires systémiques.

4- Autres mécanismes

Cardiopathies infiltrantes, l'insuffisance rénale terminale (même en absence de cardiopathie urémique ou de congestion pulmonaire).

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

Tableau 1 : les différentes causes de troponine positive en dehors de la coronaropathie

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 : sclérodémie, 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

Est ce que la stratification du risque basée uniquement sur le dosage de la troponine est suffisante pour évaluer les syndromes coronaires aigus sans sus décalage de ST ?

A- Valeur pronostique des troponines

Les patients avec un SCA ST- à troponine positive ont un risque de décès et/ou d'infarctus du myocarde plus élevé que les SCA ST- à troponine négative. Ce constat a été retrouvé dans des études importantes sur les syndromes coronaires aigus. (36,37,38)

Tableau 2 : troponine en tant qu'indicateur pronostic dans les syndromes coronaires aigus

Etude	Nbr de patients	Troponine I ou T	% des troponines positives	suivi	% de mortalité Tn +/Tn -
TIMI IIIB (36)	1404	I	41	42 jours	3,7/1,0
FRISC (37)	976	T	77	5 mois	2,6/0
GUSTO IIa (38)	855	T	36	30 jours	12/4

Cette valeur pronostic de la troponine est indépendante des autres facteurs de risque. La positivité de la troponine est non seulement l'indicateur de mauvais pronostic le plus important mais il permet aussi d'obtenir des éléments pronostiques complémentaires à ceux de l'ECG. (38)

Les deux troponines T et I ont la même valeur diagnostic et pronostic (39) chez les patients se présentant pour un SCA sans sus décalage de ST.

Ainsi, le dosage de la troponine, lorsqu'il s'inscrit dans une stratégie globale de la stratification du malade, permet de détecter de façon précoce et fiable un groupe de malade à haut risque, nécessitant une prise en charge plus agressive et plus urgente.

B- Les autres éléments pronostiques

1 - Clinique

Les antécédents du patient (prise d'aspirine, IDM ou de revascularisation) et de la présence de certains facteurs de risque tels que l'âge avancé, le diabète, l'insuffisance rénale et autres comorbidités, constituent des éléments de mauvais pronostic.

Les symptômes apparus au repos sont de plus mauvais pronostic que ceux révélés à l'effort. La présence d'une tachycardie, d'une hypotension ou d'une insuffisance cardiaque nécessite un diagnostic et une prise en charge rapide.

2 - Electrocardiogramme

Un ECG normal à l'admission est de meilleur pronostic qu'un ECG avec des ondes T négatives. La présence d'un sous décalage du segment ST est un élément de plus mauvais pronostic (40;41). Le nombre de dérivations montrant le sous décalage ainsi que la profondeur de celui-ci, sont révélateurs de l'étendue et de la gravité de l'ischémie (40).

3 - Biologie

Le taux élevé de CPK MB est aussi corrélé à un mauvais pronostic. (42)

L'élévation de la CRP peut être aussi prédictive de mortalité à long terme même en cas de troponine négative (43,44,45). De même l'hyperglycémie, l'hyperleucocytose, l'anémie, la thrombopénie, l'insuffisance rénale et l'élévation du BNP sont tous corrélé à un pronostic plus péjoratif.

C- Les scores d'évaluation du risque

1 - Le score TIMI

Du fait de sa facilité d'utilisation le score TIMI est le plus utilisé des scores de risques. Issue de l'étude TIMI-IIIIB (46), il est composé de sept variables pronostiques. A chaque variable est attribué un point. (tableau 3)

Le score TIMI permet de classer les patients en trois catégories : bas risque, risque intermédiaire ou haut risque de décès ou d'événements cardiaques non-fatals dans les 14 jours qui suivent (47) (tableau 4)

Tableau 3 : le score TIMI

1. L'âge supérieur à 65 ans.	1
2. Le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire : ≥ 3 FRCV (ACFA, HTA, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme actif)	1
3. La prise d'Aspirine dans les sept jours précédents	1
4. Un angor sévère, récent	1
5. Une élévation des troponines	1
6. Un sous décalage du segment ST P 0.5 mm	1
7. Des antécédents de sténose coronarienne	1
Total	7

Tableau 4 : risque de complications lié aux différentes valeurs du score TIMI

Catégorie	Score TIMI	Risque de mortalité, récurrence d'infarctus, ou récurrence d'ischémie motivant une revascularisation en urgence
Bas risque	0-1	4,7%
	2	8,3%
Risque intermédiaire	3	13,2%
	4	19,9%
Risque élevé	5	26,2%
	6-7	40,9%

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

Cependant en négligeant certains facteurs de risque cliniques tels que la classe Killip, la fréquence cardiaque, et la pression artérielle systolique le score TIMI est moins précis que le score GRACE (48)

2- Le score GRACE

Le score GRACE (49) a été élaboré à partir du registre portant le même nom. Basé sur des comparaisons directes, il permet une meilleure appréciation du risque à l'admission et à distance.

The image shows the GRACE ACS Risk Model calculator interface. At the top, there is a logo for GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) and the text 'ACS Risk Model'. Below the logo, there are two tabs: 'At Admission (in-hospital/to 6 months)' and 'At Discharge (to 6 months)'. The 'At Admission' tab is active. On the left side, there are input fields for Age (Years), HR (bpm), SBP (mmHg), Creat. (mg/dL), and CHF (Killip Class). On the right side, there are checkboxes for 'Cardiac arrest at admission', 'ST-segment deviation', and 'Elevated cardiac enzymes/markers'. Below these checkboxes is a table showing the probability of Death and Death or MI for In-hospital and To 6 months. The table has two columns: 'Probability of Death' and 'Probability of Death or MI'. The rows are 'In-hospital' and 'To 6 months'. The values in the table are '--'. At the bottom of the form, there are two buttons: 'SI Units' and 'Reset'. Below the form, there is a footer with links: 'Calculator | Instructions | GRACE Info | References | Disclaimer'.

Figure 19 : logiciel de calcul du score GRACE

Cependant, la complexité de l'estimation oblige l'utilisation d'un logiciel pour le calcul du risque.

Tableau 5 : évaluation du risque de mortalité hospitalière et dans les 6 mois selon le score GRACE

Catégorie de risque	Score de risque GRACE	Mortalité à l'admission (%)
Faible	≤ 108	< 1%
Intermédiaire	109 – 140	1 – 3%
Elevée	>140	>3%

Catégorie de risque	Score de risque GRACE	Mortalité après la sortie jusqu'à 6 mois (%)
Faible	≤ 88	< 3%
Intermédiaire	89 – 118	3 – 8%
Elevée	>118	>8%

D- Quelle est la place de la coronarographie ?

1- Stratégie invasive ou conservatrice ?

Plusieurs études randomisées et méta-analyses ont essayé de comparer une stratégie invasive systématique dans la prise en charge des SCA ST- à une stratégie conservatrice ou invasive de façon sélective. Le bénéfice de la stratégie invasive est difficile à apprécier dans ces études est tend à être sous-estimé du fait du crossing-over important du bras conservateur vers le bras invasif.

Mais ont remarques dans ces séries une réduction des décès, des infarctus du myocarde et des réhospitalisations en faveur de la stratégie invasive (50,51,52). Cependant ce bénéfice semble être plus prononcé dans les groupes à haut risques.

Ces résultats confortent le bénéfice de la stratégie invasive de routine, mais elles insistent sur le rôle de la stratification du risque dans le processus de prise en charge des SCA.

2- Quand faire la coronarographie ?

Le timing de la réalisation de la coronarographie dépend essentiellement de la stratification du risque initiale. Cette stratification repose essentiellement sur la

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

variation du taux des troponine et des anomalies du segment ST et des ondes T. Les autres critères vont renforcer l'indication.

Chez les patients à très haut risque ; angine de poitrine réfractaire, insuffisance cardiaque sévère, instabilité hémodynamique et trouble du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital ; la coronarographie doit être réalisée en urgence (moins de 2 heures).

Une méta-analyse de 3 essais cliniques (Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention (ABOARD) (53), Early or Late Intervention in un Stable Angina (ELISA) (54), Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off (ISAR-COOL) (55), et TIMACS (56) a montré l'avantage d'une stratégie invasive dans les 24 heures.

L'étude TIMACS a révélé chez les patients à haut risque (score GRACE >140), un bénéfice de la stratégie invasive précoce (≤ 24 h) par rapport à une stratégie retardé (≥ 36 h). Aucune différence significative n'a été observée chez les patients avec un risque faible à intermédiaire profil (score GRACE ≤ 140) (57)

Pour résumer :

- la coronarographie doit être réalisée en moins de 24 heures chez les patients à haut risque : score de GRACE supérieur à 140 ou avec au moins un critère de haut risque majeur.
- La coronarographie peut être réalisée dans les 72 heures, chez les patients à plus faible risque (score GRACE inférieur à 140 mais avec au moins un facteur de risque majeur)
- Chez les autres patients à faible risque, la coronarographie va être réalisée après un test d'ischémie.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

Tableau 6 : recommandations de la société européenne de cardiologie (2012)

Recommandation	classe	Niveau de preuve
Une stratégie invasive (dans les 72 heures suivant l'admission) est indiquée chez les patients qui ont : - au moins un critère de haut risque - une récurrence des symptômes	I	A
Une coronarographie urgente (< 2 heures) est recommandée chez les patients à risque ischémique très élevé (angor réfractaire avec insuffisance cardiaque, instabilité hémodynamique, ou troubles du rythme ventriculaire sévères)	I	C
Une stratégie invasive précoce (< 24 heures) est recommandée chez les patients ayant un score GRACE > 140 ou ayant au moins un critère majeur de gravité	I	A
Un test d'ischémie est recommandé chez les patients à faible risque, sans récurrence des symptômes, avant de décider une évaluation invasive.	I	A

Tableau 7 : les critères de haut risque indiquant une coronarographie (selon l'ESC)

Primaires
<ul style="list-style-type: none">• Augmentation ou diminution du taux de la troponine Ultra-sensible• Variations dynamiques du segment ST ou des ondes T (Symptomatiques ou silencieuses)
Secondaires
<ul style="list-style-type: none">• Diabète• Insuffisance rénale (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²)• Diminution de la fonction du ventricule gauche (fraction d'éjection < 40%)• Angor post infarctus précoce• Intervention coronaire percutanée récente• Antécédent de pontage aorto-coronaire• Score de GRACE intermédiaire ou élevé

Les sujets âgés (> 75 ans) doivent être considérés comme à faible risque vu la fréquence élevée des présentations atypiques. La stratégie de prise en charge et les décisions thérapeutiques doivent prendre en considération l'espérance de vie, les comorbidités et les souhaits du patient.

Dans notre service la stratification du risque repose sur le score TIMI, le dosage de la troponine et l'EKG.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

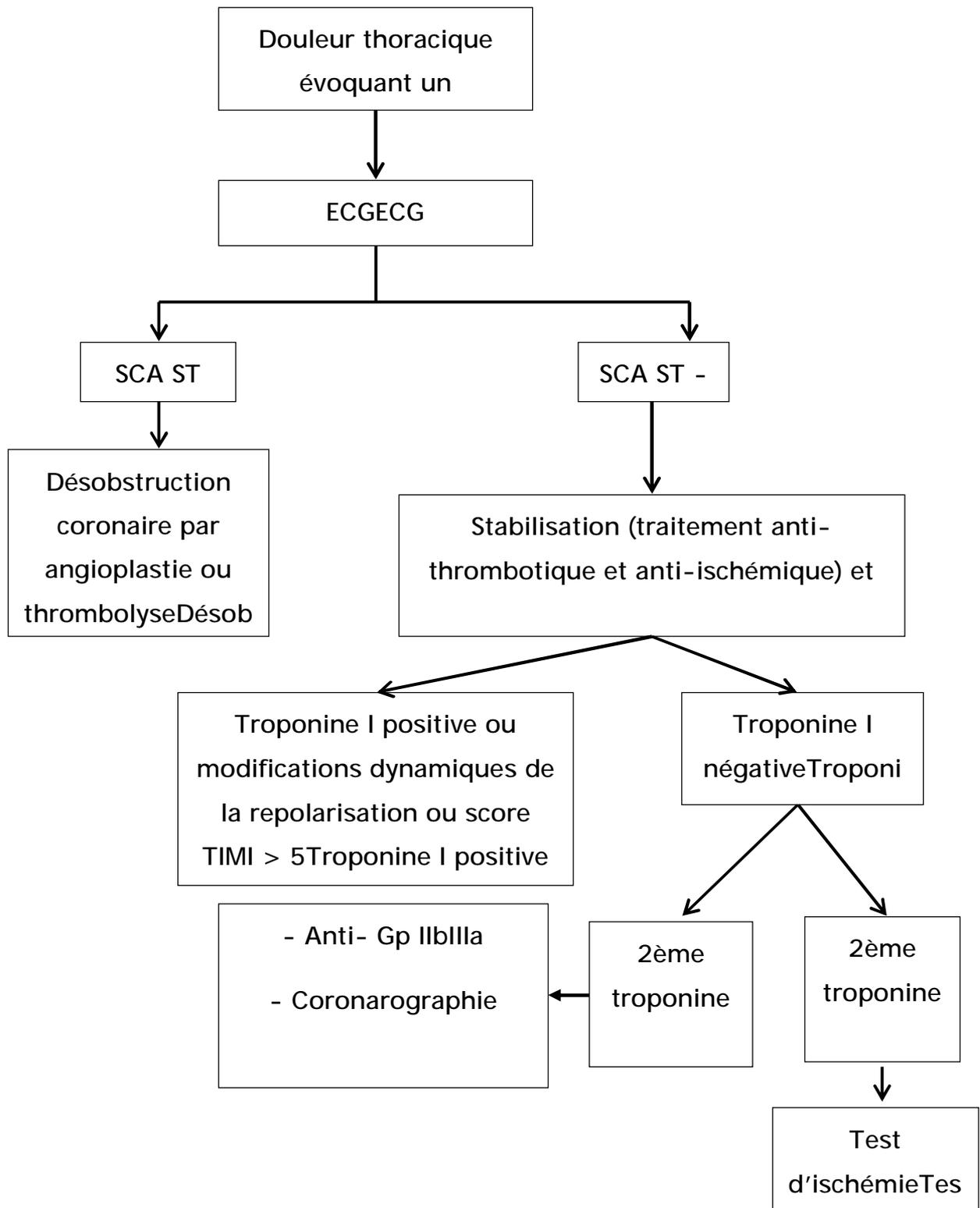


Figure 1: stratégie de prise en charge des SCA au service de cardiologie du CHA HASSAN II de FES

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

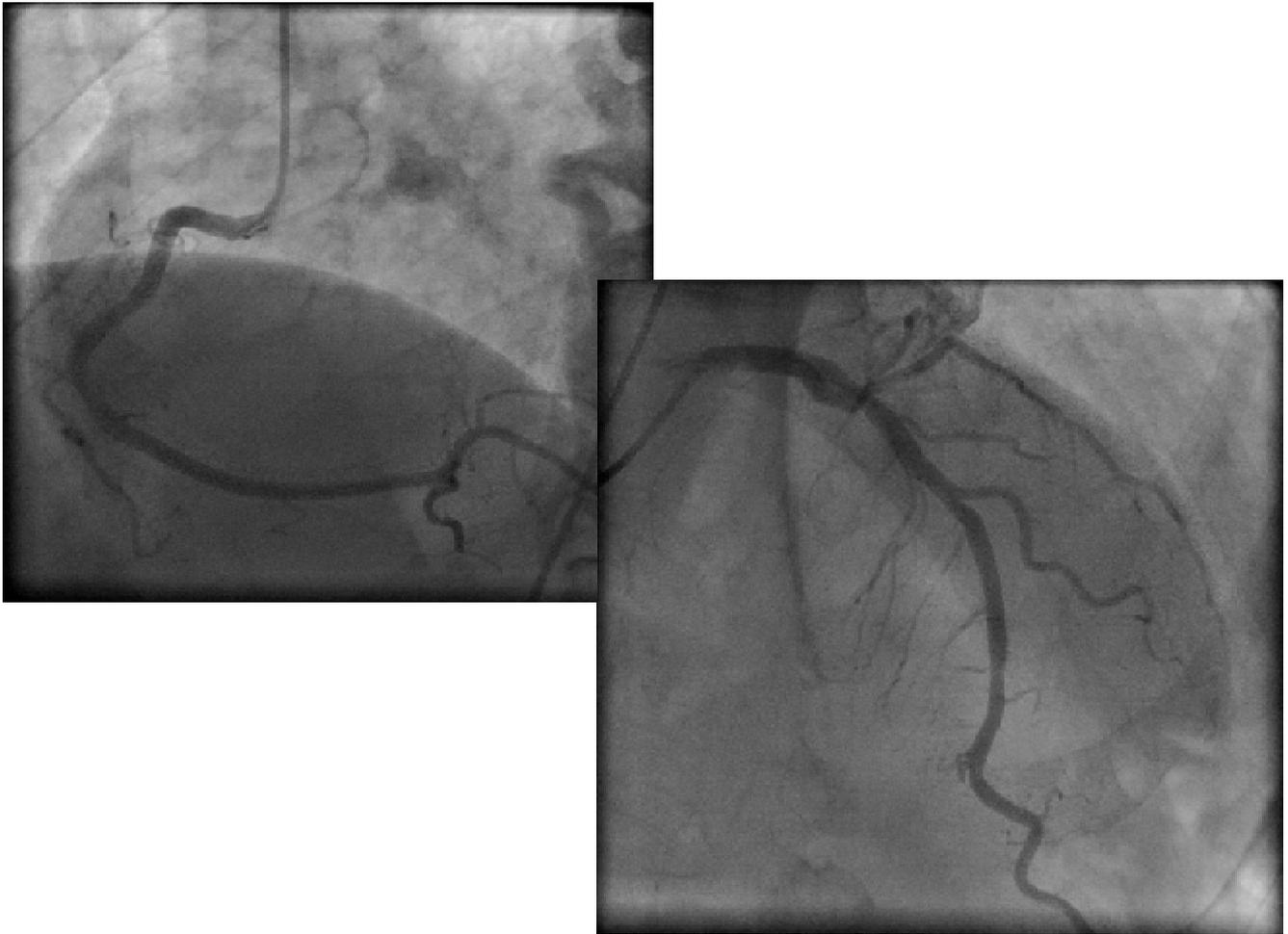


Figure 20 : images coronarographiques montrant un réseau coronaire infiltré sans sténose significative dans les suites d'un SCA ST- T+

CONCLUSION

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

Les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage de ST à troponine positive représentent un groupe de patients à risque de développer un infarctus du myocarde ou un mort subite.

Le dosage de la troponine nécessaire à la stratification de ces patients ne doit pas être utilisé isolément mais doit intégrer un score de risque qui donne une idée globale sur le pronostic du patient. A la lumière de ce travail, nous avons remarqué qu'environ 20 % des patients n'ont pas eu de lésion significative sur le réseau coronaire et nous savons par ailleurs que la troponine Ic dosée dans notre formation peut s'élever en dehors de la cardiopathie ischémique.

La découverte d'une coronarographie normale dans les suites d'un SCA ST - à troponine positive peut faire évoquer une thrombose spontanément résolutive ce qui incite à réaliser la coronarographie précocement devant cette forme de cardiopathie ischémique comme d'ailleurs c'est recommandé par les différents guidelines.

L'utilisation récente de la troponine ultra-sensible peut contribuer à améliorer la valeur diagnostique de cette exploration biologique ce qui pourrait être d'un grand apport pour les praticiens confrontés à l'urgence coronaire en attendant la création des unités de douleurs thoraciques qui permettraient une prise en charge claire, spécialisée et rapide des urgences coronaires

RESUME

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

Les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage de ST à troponine positive représentent un groupe de patients à risque de développer un infarctus du myocarde ou un mort subite.

Le dosage de la troponine nécessaire à la stratification de ces patients ne doit pas être utilisé isolément mais doit intégrer un score de risque qui donne une idée globale sur le pronostic du patient.

Nous avons colligé au cours de ce travail 196 patients admis pour SCA ST- à Tn+ ont bénéficié d'une coronarographie entre janvier 2009 et décembre 2012. 36 coronarographies sont revenues normales ce qui représente 18% des cas.

Nos malades sont jeunes avec une légère prédominance masculine, la douleur était typique dans 58% des cas. L'analyse de l'électrocardiogramme révèle des ondes T négatives dans 36% des cas et un sous décalage de ST dans 22% des cas. 8% des patients sont sortis sans traitement.

La coronarographie doit être réalisée précocement devant cette forme de cardiopathie ischémique comme d'ailleurs c'est recommandé par les différents guidelines. L'utilisation récente de la troponine ultra-sensible peut contribuer à améliorer la valeur diagnostique de cette exploration biologique ce qui pourrait être d'un grand apport pour les praticiens confrontés à l'urgence coronaire en attendant la création des unités de douleurs thoraciques qui permettraient une prise en charge claire, spécialisée et rapide des urgences coronaires

REFERENCES

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

- 1- Fishbein MC, Siegel RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation* 1996;94:2662-6.
- 2- Von Birgelen C, Klinkhart W, Mintz GS, et al. Size of emptied plaque cavity following spontaneous rupture is related to coronary dimensions, not to the degree of lumen narrowing. A study with intravascular ultrasound in vivo. *Heart* 2000;84:483-8.
- 3- Davies MJ. Glagovian remodeling, plaque composition and stenosis generation. *Heart* 2000;84:461-2.
- 4- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- 5- Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque. A multifocal disease. *Circulation* 2003;107:2072-5.
- 6- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
- 7- Arbustini E, Dai Bello B, Morbini P, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999;82:269-72.
- 8- Erbel R., Heusch G.; Coronary microembolization—its role in acute coronary syndromes and interventions, *Herz* 24 1999 558-575
- 9- Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the size of subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78:1157-66.
- 10- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM; Lessons from sudden coronary death. A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2000;20:1262-75.
- 11- Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome. A three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804-8.
- 12- Rigatelli G, Rossi P, Docali G. Normal angiogram in acute coronary syndromes: the underestimated role of alternative substrates of myocardial ischemia. *Int j Cardiovasc Imaging* 2004;20:471-5.
- 13- Germing A, Lindstaedt M, Ulrich S, et al. Normal angiogram in acute coronary syndrome preangiographic risk stratification, angiographic findings and follow-up. *Int J Med* 2005;99:12-23.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

- 14- Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term follow-up of myocardial infarction with absolutely normal coronary angiogram. A 3-years follow-up of 91 patients. *Eur Heart J* 2001;22:1459-65.
- 15- Kawano H, Ogawa H. Endothelial Function and coronary spastic angina. *Intern Med* 2005;44:91-9.
- 16- Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001;38:423- 49.
- 17- Hein S, Scheffold T, Schaper J. Ischemia induces early changes to cytoskeletal and contractile proteins in diseased human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:89-98.
- 18- Juralander B, Moliani MA et Balu. Serum troponin levels predict coronary findings in patients with unstable angina. *Circulation* 1995; 92(8): 1-679.
- 19- Lin JC, Apple FS, Murakami MM, Luepker RV. Rates of positive cardiac Troponin I and creatine kinase MB mass among patients hospitalised for suspected acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2004;50:333-8.
- 20- Bhagat CI, Langton P, Lewer M, Ching S, Beilby JP. Cardiac Troponin I should replace CK MB for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 1997;34:511-6.
- 21- Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prognostic significance of admission Troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1291-7.
- 22- Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, O'Hanesian MA, Wagner GS, Kleiman NS, Harrell FE, Califf RM, Topol EJ. Cardiac Troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischaemia. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41.
- 23- Christenson RH, Duh S-H, Newby LK, Ohman EM, Califf RM, Granger CB, Peck S, Pieper KS, Armstrong PW, Katus HA, Topol EJ. Cardiac Troponin T and cardiac Troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998;44:494-50.
- 24- Thygesen K, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634-2653.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

- 25- Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868-877.
- 26- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt 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
- 27- Legrand V, Deliege M, Henrard L, et al. Patients with myocardial infarction and normal coronary arteriogram. *Chest* 1982;82:678-85.
- 28- Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, et al. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995;26:654-61.
- 29- McNeil. The trouble with Troponin. *Heart, Lung and Circulation*. 2007;16:S13-S16.
- 30- Narula J, Thaw BA, Dec Jr GW, et al. Brief report: recognition of acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:100- 4.
- 31- Zellweger MJ, Schaer BA, Cron TA, et al. Elevated troponin levels in the absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia. *Swiss Med Wkly* 2003;133:439- 41.
- 32- Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, et al. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833- 8.
- 33- La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997;80:88- 90.
- 34- Goldhaber SZ. Treatment of acute pulmonary embolism. In: Braunwald E, Goldhaber SZ, editors. *Atlas of heart disease. Cardiopulmonary diseases and cardiac tumors*, vol. 3. Philadelphia, PA' Current Medicine; 1995.
- 35- Pruszczyk P, Szulc M, Torbicki A. Troponin levels in acute pulmonary embolism. *Chest* 2002;122:2264.
- 36- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et coll. Cardiac specific troponin levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 1996; 335: 1342-1349.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

- 37- 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.
- 38- 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.
- 39- Luscher M, Ravkilde J, Thygesen K (au nom de Heickendorf L pour le groupe d'étude TRIM). Concordance between troponin T and I values in 491 patients with unstable coronary syndrome. A TRIM substudy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 234A.
- 40- Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am CollCardiol* 2003;41:905-915
- 41- Kaul P, Fu Y, Chang WC et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64-71.
- 42- Kontos MC, de Lemos JA, Ou FS, Wiviott SD, Foody JM, Newby LK, Chen A, Roe MT. Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: an undertreated but high-risk patient group: results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network—Get With The Guidelines (NCDR ACTION-GWTG) Registry. *Am Heart J* 2010;160:819-825.
- 43- James SK, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-terminal pro-brainnatriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275-281
- 44- Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am CollCardiol* 2000; 35:1535-1542
- 45- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am CollCardiol* 1998;31: 1460-1465.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

- 46- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-842.
- 47- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-842.
- 48- Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;4:e7947.
- 49- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
- 50- Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-2917.
- 51- Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1319-1325.
- 52- O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71-80.
- 53- Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Rande JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaud E. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302:947-954.
- 54- Van't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:1401-1405.

La coronarographie normale dans les SCA ST- à troponine positive

- 55- Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:1593-1599.
- 56- Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;360:2165-2175.
- 57- Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. J Am Coll Cardiol 2010;55:1416-1424.