



**HAL**  
open science

# Évaluation d'une stratégie d'exclusion d'un syndrome coronarien aigu par un dosage unique de troponine de haute sensibilité: retour d'expérience du CH d'Annecy

Vincent Thomas

## ► To cite this version:

Vincent Thomas. Évaluation d'une stratégie d'exclusion d'un syndrome coronarien aigu par un dosage unique de troponine de haute sensibilité: retour d'expérience du CH d'Annecy. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02441447

**HAL Id: dumas-02441447**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02441447>**

Submitted on 15 Jan 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année 2019

**EVALUATION D'UNE STRATEGIE D'EXCLUSION D'UN SYNDROME  
CORONARIEN AIGU PAR UN DOSAGE UNIQUE DE TROPONINE DE HAUTE  
SENSIBILITE : RETOUR D'EXPERIENCE DU CH D'ANNECY**

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE BIOLOGIE MEDICALE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLÔME D'ÉTAT

Vincent THOMAS

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le 07/06/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Monsieur le professeur Patrice FAURE

Membres : Monsieur le docteur Gaspard BEAUNE (directeur de thèse)

Madame la docteure Delphine COLLIN-CHAVAGNAC

Monsieur le docteur Bernard LARDY

Monsieur le docteur Pierre-Vladimir ENNEZAT

Monsieur le docteur Thomas ROCHER

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Études :  
**Mme Christine DEMEILLIERS**

**Année 2018 - 2019**

**ENSEIGNANTS - CHERCHEURS**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Émérite	CALOP	JEAN	-
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Émérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Émérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR 51042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

---

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire  
**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
**BCI** : Biologie du Cancer et de l'Infection  
**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie  
**CRI** : Centre de Recherche INSERM  
**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique  
**DCE** : Doctorants Contractuels Enseignement  
**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
**IAB** : Institute for Advanced Biosciences  
**IBS** : Institut de Biologie Structurale  
**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
**LPSS** : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
**MAST** : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
**MCF** : Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel  
**PRAG** : Professeur Agrégé  
**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
**PU** : Professeur des Universités  
**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**SyMMES** : Systèmes Moléculaires et nanomatériaux pour l'Energie et la Santé  
**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
**UMR** : Unité Mixte de Recherche  
**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

*Ne cherchez pas le bonheur partout,  
Il est peut-être à côté de vous.*

# REMERCIEMENTS

---

**Au président du Jury,**

**Monsieur le Professeur Patrice FAURE**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Mes sincères remerciements pour votre écoute bienveillante et vos conseils, ainsi que votre encadrement pendant mon passage dans le service de Biochimie. Veuillez recevoir l'expression de mon plus grand respect.

**Aux membres du Jury,**

**Monsieur le Docteur Gaspard BEAUNE**

Je te remercie de m'avoir proposé et surtout d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Ce fut long, laborieux et parfois compliqué, mais nous y sommes parvenus. J'ai beaucoup appris à tes côtés, que ce soit pendant mon stage au labo du CHANGE ou lors de nos échanges et réunions pour ce travail. Je te suis tellement reconnaissant pour m'avoir guidé pendant ces 2 années passées. Tes conseils et ton enthousiasme seront toujours une source inépuisable pour moi.

**Monsieur le Docteur Thomas ROCHER**

Merci à toi d'avoir pris le temps de t'investir dans ce projet en cours de route. Ce n'était pas évident et tes conseils et remarques m'ont grandement aidé et m'ont permis de rebondir quand il le fallait. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité (même sur tes repos de garde !) et ton expertise sur un domaine qui m'était complètement inconnu jusqu'à présent. Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury.

**Monsieur le Docteur Bernard LARDY**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury, je vous en suis très reconnaissant. Encore merci pour votre investissement dans ma formation et notamment pour votre encadrement au cours de mon semestre en biochimie au BEP.

## **Madame la docteure Delphine COLLIN-CHAVAGNAC**

Vous me faites l'honneur et l'immense plaisir de juger ce travail. Votre expertise et vos conseils seront très précieux. Vous m'avez donné le goût à la Biochimie lorsque je n'étais qu'un jeune F.F.I dans votre service. Ma pratique de la biologie médicale et notamment la gestion des CIQ sont issues directement de vos enseignements. Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury, recevez toute ma reconnaissance et mon respect.

## **Monsieur le docteur Pierre-Vladimir ENNEZAT**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci à vous d'avoir pu vous libérer aujourd'hui pour faire partie de ce jury. Je vous en suis très reconnaissant.

*Je dédie ce travail...*

Avant tout à mes parents, mon frère et ma sœur. Notre famille me pousse toujours à aller de l'avant, C'est grâce à votre soutien sans faille que je peux donner le meilleur de moi-même depuis tout ce temps, sans jamais renoncer à mes rêves. Ce que je construis, je le fais pour vous.

Papa, tu m'as tout appris et pourtant il me reste encore tellement de chemin à faire que je ne sais pas si je t'arriverai un jour à la cheville... L'admiration que je te porte est d'ailleurs directement en lien avec le fruit de ce travail. « Pourquoi faire simple quand on peut faire compliqué » tu me diras, cela m'a paru comme une évidence...

Maman, toujours présente et bienveillante. Je te dois tout, te dire merci ne suffira jamais et je te suis tellement reconnaissant que je n'arriverai jamais à le résumer en ces quelques lignes. Ma gratitude à ton égard est sans limite, je suis prêt à tout pour toi et sache que je serais toujours là pour toi.

Pierre, j'ai tellement de la chance d'être avec toi depuis tout ce temps. C'est un bonheur inestimable de savoir que tu es là. Notre relation particulière est quelque chose que je garderais toujours au fond de mon cœur car je sais que je peux toujours compter sur toi et tu sais que c'est réciproque. Accroche-toi pour la suite et je te remercie sincèrement de me permettre de lire l'avenir à travers toi.

Cécile, ma petite sœur et mon premier soutien. Toujours présente pour moi et à l'écoute. Tu me comprends mieux que quiconque et malgré nos caractères, je

sais qu'au fond nous ne sommes pas si différents et que ce n'est pas pour rien. Merci à toi d'être là, c'est vraiment un plaisir de pouvoir compter sur toi. Bon courage pour la suite, je suis à fond derrière toi !

Déborah, merci à toi pour tout ce que tu fais. Je sais que ce n'est pas évident et que je suis souvent « difficile » avec toi, mais je suis très fier de pouvoir te compter parmi nous.

Mathias et Nathan, mes 2 lumières qui éclairent mon existence et qui me donnent de nouvelles raisons de me battre chaque jour qui passe. Vous êtes l'avenir, je ferais tout pour qu'il soit beau et radieux pour vous.

A Grand-Maman, je tiens tellement à toi, merci beaucoup pour ton indéfectible soutien, ta bonne humeur qui me détend toujours et nos « engueulades » pendant les repas qui me manquent terriblement... Je pense souvent à toi.

A toi Jean, qui nous a quitté bien trop tôt.

A toute ma famille pour qui j'ai énormément d'affection et qui me redonne toujours le sourire quand je la vois. Merci aux Clozel, Truche et Thomas. Une pensée particulière pour toutes mes cousines d'amours, vous êtes au top, ne changez pas !

A mes amis de longue date, THE TEAM : Dark Beber, Toto, Lolo, Pikachu, Nico, Clem, Véron, Valou, Haïch, Momo, Christelle, Caroline sans oublier Sasha et Lara ainsi que toutes les nouvelles pièces rapportées ! Merci à vous d'être là, vous êtes tellement formidables que c'est à chaque fois une joie de vous revoir, vous me manquez beaucoup, j'vous aime putain...

A mes amis de la fac, Nounours, Hexa, Maxou (la vérité !), Roro, les Baffert, Barack Obama (Yes we can), les Couramiaudes (M&M), John (l'animal), Théa, EM, Poulain, Scott et Charlotte. J'ai vraiment apprécié ces belles années de pharma à Lyon, j'ai tellement appris à vos côtés et ce sont toujours des moments uniques qui me sont chers quand on se revoit.

A mes très chers co-intermes de l'IBP en commençant par la « love-promo » : Sinus (C'est pas plutôt Vincent ou Thomas, je sais plus...), Benjamin (j'ai qu'une chose à te dire : « Monde de merde »), Babra mon grand frère (I'm blue !!!!), Creno (j'ai hâte d'assister à ton prochain spectacle !), Clairoudoudou (promis j'arrête de te draguer...) et JD (notre mère à tous et ma super-binôme

de choc). Une promo en or, c'est un honneur d'avoir été à vos côtés et d'avoir pu partager tant de bons moments ensemble.

A Caro (ma partenaire de boisson), Fanfan (vacances ?), Greg, Théo, Truffe, Chacha, Léa (Beyoncé), Marie, Nano, Quentin et Axelle, Julliane, les 4 chevaliers de l'Apocalypse (le roi Arthur, QRE, Aurélien et VJP), Florian, Tristanus, Anaëlle, Lionnel et Lucie, Alex et tous les autres Biololos pour la bonne humeur et l'ambiance familiale et chaleureuse que l'on a ici grâce à vous tous.

A mes co-internes et amis Grenoblois : Arnaud (mon Prez à moi), Laura (Lauramitié !), Nico (bisou), Dr Verge, Braymastre et les Mastres (Vince, Galette, Camille, Michou, Astrid, Thibal, Thomas, Pierrot, Gwendal), Parmi, Brune, Anne-Laure, Boussole, Rémi (on va le tenir ce bar...) et Gérald, merci à vous. Un petit mot pour Cécile, une amitié qui partait pourtant très mal et je remercie le café de 8h du matin de nous avoir permis de voir le meilleur de l'autre au-delà des apparences.

A toutes les personnes que j'ai côtoyés pendant mon internat à Grenoble et qui m'ont sans cesse permis de découvrir et d'apprendre à aimer de nouvelles facettes de la biologie médicale, et plus particulièrement les technicien(ne)s d'Hématologie cellulaire, du BEP, du DAI, du SAI (Si Emma) et du LCG (notamment Laurent, Ambre, Elodie), Chantal (courage), Julien (Rob, impose-toi !), Mélanie (pardon...), Céline (j'espère que tout se passe bien pour toi) et mes anciens co-internes !

A toute l'équipe du laboratoire d'Annecy. Un petit mot pour Stéphane, merci d'avoir pris le temps de me transmettre ton savoir et tes précieux conseils, et à Bruno de m'avoir fait découvrir une autre vision possible d'un laboratoire.

A toute l'équipe du laboratoire de Chambéry. En particulier à Fabienne pour ce merveilleux DU en ta compagnie, ainsi qu'à Didier pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta compréhension.

Merci à Loïc et Cécile pour toute l'aide que vous m'avez apporté. Ce projet est aussi le vôtre, j'espère avoir pu répondre à vos attentes.

A toi Philippe, qui a su découvrir mon potentiel et m'a permis d'être ce que je suis aujourd'hui. J'ai trouvé ma voie grâce à toi.

A tous ceux que j'ai pu oublier, j'espère qu'ils ne m'en tiendront pas rigueur...

Et pour finir je dédie ce travail à toi, tu te reconnaitras. Il est des hasards qui n'en sont pas.

# Table des matières

---

<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>13</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>14</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE I – REVUE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>19</b>
<b>1. Syndrome Coronarien Aigu ST – (NSTEMI).....</b>	<b>19</b>
1.1 Classification et Définition .....	19
1.1.1 Classification.....	19
1.1.2 Définition .....	20
1.2 Physiopathologie du NSTEMI .....	24
1.3 Epidémiologie .....	25
1.4 Signes cliniques.....	26
1.5 Facteurs de risque.....	28
1.5.1 Facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV) .....	28
1.5.2 Ischémie récidivante .....	29
1.6 Caractéristiques électrocardiographiques du NSTEMI .....	29
1.7 Scores de stratification du risque et probabilité clinique pré-test...	30
1.8 Traitements.....	31
1.8.1 Traitement anti-ischémique .....	32
1.8.2 Traitement antiagrégant plaquettaire .....	32
1.8.3 Traitement anticoagulant .....	33
1.8.4 Revascularisation .....	33
1.9 Suivi et Surveillance post-NSTEMI .....	34
<b>2. Troponine : biomarqueur incontournable des urgences.....</b>	<b>35</b>
2.1 La troponine : Définition.....	35
2.2 Les troponines cardiaques T et I .....	36
2.2.1 Troponine T (TnTc) .....	37

2.2.2 Troponine I (TnIc) .....	38
2.3 Dosage de la troponine.....	39
2.3.1 Définitions.....	39
2.3.2 Principe du dosage : Exemple de la troponine I HS sur ARCHITECT i2000 <sub>SR</sub> (Abbott©).....	43
2.3.3 Avantages de la troponine US/HS par rapport à la troponine conventionnelle .....	44
2.4 Indications du dosage des troponines cardiaques .....	45
2.4.1 Diagnostic d'exclusion et d'inclusion de l'infarctus du myocarde au SAU .....	45
2.4.2 Diagnostic différentiel d'un NSTEMI.....	48
2.4.3 Valeur pronostique comme marqueur de l'étendue de la nécrose à l'USIC .....	49
2.4.4 Dernières recommandations : Suivi de traitement.....	49
<b>PARTIE II – TRAVAIL PERSONNEL – ARTICLE .....</b>	<b>51</b>
<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>70</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>72</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>78</b>

# Liste des tableaux

---

Tableau I - Classification clinique des différents types d'infarctus du myocarde, d'après l'ESC 2018 [6].....	21
Tableau II - Classification de l'angor, d'après la Société Canadienne de Cardiologie [14] .....	26
Tableau III - Les différents scores de stratification du risque dans le NSTEMI .....	31
Tableau IV - Critères de risque cardiovasculaire définissant le choix d'une stratégie invasive dans le NSTEMI, d'après l'ESC 2015 [2].....	34
Tableau V - Liste des dosages de troponines proposées sur le marché en France en 2013, d'après Chenevier-Gobeaux and al. [34] .....	42
Tableau VI - Diagnostic différentiel d'un SCA en cas de douleur thoracique, d'après l'ESC 2015 [2].....	48
Tableau VII - Cause d'élévation chronique et aiguë de la troponine, d'après Ambrosi and al. [54].....	49

# Liste des figures

---

Figure 1 - Classification clinique des syndromes coronariens aigus, d'après l'ESC 2011 [10] .....	20
Figure 2 - Exemples de modifications électrocardiographiques dans les SCA, d'après Ahmed and al.....	23
Figure 3 - Classification des SCA selon les éléments clinico-biologiques, d'après l'ESC 2015 [2].....	24
Figure 4 - Evolution de la maladie athéromateuse, d'après Libby P. [11].....	25
Figure 5 - Le complexe des troponines, d'après Lavoine et al. [26] .....	36
Figure 6 - Variations quantitatives des formes circulantes de troponine, d'après Lefèvre et al. [31] .....	37
Figure 7 - Cinétique des marqueurs après infarctus du myocarde, d'après Borsali Falfoul et al. [35] .....	39
Figure 8 - Comparaison des signaux analytiques en fonction de la concentration entre les 2 méthodes de dosages.....	40
Figure 9 - Plage de détection des différents dosages de troponine, d'après Hochholzer and al. [38] .....	41
Figure 10 - Dosage immunologique microparticulaire par chimioluminescence de TnI HS, d'après la société Abbott©.....	43
Figure 11 - Algorithme conventionnel H0/H3 pour le diagnostic de NSTEMI en cas de douleur thoracique, d'après l'ESC 2015 [2].....	47
Figure 12 - Algorithme H0/H1 pour le diagnostic de NSTEMI avec les troponines US/HS, d'après l'ESC 2015 [2] .....	47
Figure 13 - Variations habituelles de la troponine US/HS dans diverses conditions, d'après Ambrosi et al. [54] .....	50

# Liste des abréviations

---

ACFA = Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire  
ACUITY = *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy*  
AI = Angor Instable  
AVC = Accident Vasculaire Cérébral  
BBG = Bloc de Branche Gauche  
CH = Centre Hospitalier  
CHANGE = Centre Hospitalier Annecy-Genevois  
CK = Créatine Kinase  
CMIA = *Chemiluminescent Microparticle ImmunoAssay*  
COFRAC = Comité Français d'Accréditation  
COX = Cyclo-Oxygénase  
CRUSADE = *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients  
Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC / AHA  
guidelines*  
CV = Coefficient de Variation  
ECG = Electrocardiogramme  
EI = Ecart Interquartile  
ESC = *European Society of Cardiology*  
FRCV = Facteur de Risque Cardiovasculaire  
GRACE = *Global Registry of Acute Coronary Events*  
HTA = Hypertension artérielle  
IDM = Infarctus Du Myocarde  
IV = Intraveineuse  
LDH = Lactate Déshydrogénase  
LDL = *Low Density Lipoprotein*  
LoB = Limite de Blanc

LoD = Limite de Détection  
LoQ = Limite de Quantification  
LSR = Limite Supérieure de Référence  
NSTEMI = « *Non-ST Elevation Myocardial Infarction* » – Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST  
PAD = Pression Artérielle Diastolique  
PAS = Pression Artérielle Systolique  
R.E.N.A.U = Réseau Nord Alpin des Urgences  
SAU = Service d'Accueil des Urgences  
SCA non-ST + = Syndrome Coronarien Aigu non-ST +  
SCA ST – = Syndrome Coronarien Aigu ST – = NSTEMI  
SCA ST + = Syndrome Coronarien Aigu ST + = STEMI  
STEMI = « *ST Elevation Myocardial Infarction* » – Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST  
TAT = *Turn Around Time*  
TIMI = *Thrombolysis in Myocardial Infarction*  
TnC = Troponine C  
TnI = Troponine I  
TnIc = Troponine I isoforme cardiaque  
TnT = Troponine T  
TnTc = Troponine T isoforme cardiaque  
TnTf = Troponine T isoforme fœtal  
TnTs = Troponine T isoforme squelettique  
URL = Unité Relative de Lumière  
US/HS = Ultrasensible/Hypersensible  
USIC = Unité de Soins Intensifs de Cardiologie  
VPN = Valeur Prédictive Négative

# INTRODUCTION

---

La douleur thoracique constitue entre 5 et 20 % des motifs d'admission dans un service d'accueil des urgences (SAU) hospitalier [1]. Diagnostiquer les syndromes coronariens aigus (SCA) constitue une priorité pour le médecin urgentiste.

Actuellement, il n'existe pas d'algorithme consensuel pour exclure un diagnostic de SCA et en particulier celui du SCA ST – (NSTEMI). Chaque SAU utilise son algorithme en général inspiré d'un schéma proposé par le fournisseur de Troponine, biomarqueur sensible et spécifique de l'ischémie myocardique. Ce schéma inclut également des données cliniques, les facteurs de risques cardiovasculaires et les antécédents personnels du patient.

La troponine dernière génération dite « hypersensible » (US/HS), qui utilise une méthode de dosage plus sensible que le dosage de troponine conventionnelle, a permis d'améliorer la prise en charge des patients se présentant pour douleur thoracique et d'exclure avec une meilleure valeur prédictive négative (VPN) le diagnostic d'un SCA ST – [2]. Le dosage de la troponine I US/HS du fabricant Abbott© a été mis en place au Centre Hospitalier d'Annecy (CHANGE) dès février 2015.

Une concentration en troponine mesurée inférieure à la limite de quantification (4 ng/L pour la troponine I HS Abbott©), effectuée à partir d'un seul prélèvement au moins 6 heures après la douleur chez un patient présentant un ECG normal ou non contributif permettait d'exclure avec une excellente VPN un NSTEMI d'après les recommandations de l'ESC en 2015. L'année suivante, l'ESC a proposé de ramener ce délai minimum de 6 heures post-douleur à 3 heures. Nous proposons d'évaluer cette stratégie diagnostique d'exclusion à

travers une étude rétrospective menée sur plus de deux ans chez tous les patients admis au SAU du CH d'Annecy pour douleur thoracique.

Après un rappel bibliographique, les résultats de l'étude sont présentés sous forme d'article.

# PARTIE I – REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

---

## 1. Syndrome Coronarien Aigu ST – (NSTEMI)

Les maladies cardiovasculaires sont la deuxième cause de mortalité en France, avec près de 140 000 décès annuels, derrière les cancers. La diminution du nombre de décès cardiovasculaires observée depuis quelques années est liée à l'amélioration du diagnostic, de la prévention et de la prise en charge thérapeutique de l'IDM [3]. Les maladies cardiovasculaires demeurent la première cause de mortalité chez les femmes et restent une cause fréquente d'hospitalisation, de décès et de handicap [4-5].

### 1.1 Classification – Définition

#### 1.1.1 Classification

Le SCA regroupe plusieurs diagnostics avec des prises en charges différentes. Il est toujours secondaire à une ischémie myocardique aiguë dont l'origine la plus fréquente est la rupture ou l'érosion de la plaque d'athérome coronaire, entraînant une thrombose et une embolisation distale secondaire [6]. Suivant les symptômes, les modifications observées à l'ECG, le dosage des biomarqueurs cardiaques et l'imagerie, on distingue trois types de SCA :

- l'infarctus du myocarde avec élévation persistante du segment ST (appelé SCA ST+ ou STEMI).
- l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (appelé SCA ST- ou NSTEMI)
- l'angor instable (AI)

Les deux dernières entités font partie du groupe des syndromes coronariens aigus non-ST + (SCA non-ST+).

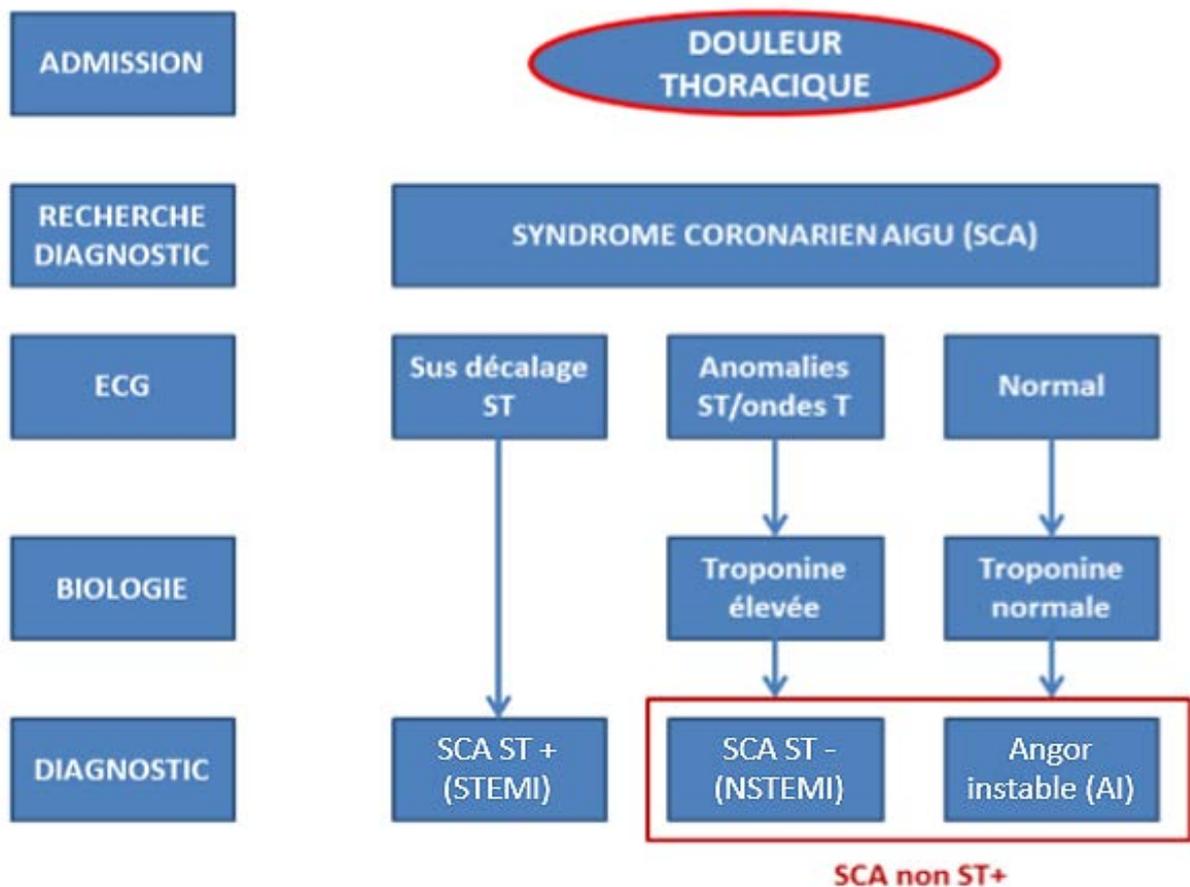


Figure 1 – Classification clinique des syndromes coronariens aigus, d’après l’ESC 2011 [10]

## 1.1.2 Définition

### 1.1.2.1 SCA ST+ (STEMI)

Le terme d’infarctus du myocarde (IDM) présenté au congrès de l’ESC 2018, doit être utilisé lorsqu’il existe des preuves de nécrose myocardique dans un contexte clinique d’ischémie myocardique aiguë [6]. L’élévation d’un biomarqueur cardiaque (de préférence la troponine cardiaque hautement sensible TnIc ou TnTc) avec au moins une valeur au-dessus du 99e percentile de la LSR (limite supérieure de référence) doit être associée au moins à l’un des éléments suivants [7] :

- 1 Symptômes d'ischémie
- 2 Modifications électrocardiographiques significatives portant sur le segment ST, l'onde T, le bloc de branche gauche (BBG) ou l'apparition d'ondes Q pathologiques à l'ECG
- 3 Imagerie :
  - Echographie : perte de fonctionnalité du myocarde et anomalie de sa contractilité
  - Angiographie : mise en évidence d'un thrombus intra coronaire identifié aussi parfois lors de l'autopsie

Il existe jusqu'à cinq catégories d'IDM qui ont été décrits depuis la définition universelle de 2007 (cf. tableau I) [6].

Le SCA avec sus-décalage persistant du segment ST (STEMI), secondaire à une occlusion coronaire complète par un thrombus rouge, évolue en l'absence de revascularisation précoce vers l'IDM avec onde Q.

Type d'infarctus du myocarde	Définition
<b>Type 1</b>	IDM spontané lié à l'ischémie due à un événement coronarien primaire tel que l'érosion d'une plaque et/ou la rupture, la fissure ou la dissection d'une plaque.
<b>Type 2</b>	IDM secondaire à l'ischémie due à une demande accrue ou à un apport réduit d'oxygène (par exemple spasme des artères coronaires, embolie coronaire, anémie, arythmies, hypertension ou hypotension)
<b>Type 3</b>	Mort cardiaque subite imprévue, incluant l'arrêt cardiaque, souvent avec des symptômes suggérant une ischémie myocardique, accompagnés d'un sus-décalage du segment ST, ou d'un nouveau BBG, ou d'une preuve d'un nouveau thrombus dans une artère coronaire décelé à l'angiographie et/ou à l'autopsie, mais la mort survient avant que l'on ait pu obtenir des échantillons de sang, ou avant l'apparition des biomarqueurs cardiaques dans le sang.
<b>Type 4a</b>	IDM associé à une angioplastie coronaire.
<b>Type 4b</b>	IDM associé à une thrombose intrastent documentée par angiographie ou à l'autopsie.
<b>Type 4c</b>	IDM associé à une re-sténose lors d'une angioplastie coronaire.
<b>Type 5</b>	IDM associé à un pontage aorto-coronaire.

Tableau I – Classification clinique des différents types d'infarctus du myocarde, d'après l'ESC 2018 [6]

Dans la dernière définition de l'IDM, le groupe d'experts de l'ESC intègre dans le diagnostic ou l'exclusion de l'IDM, des seuils de variations de la troponine US/HS. Le dosage de la troponine US/HS a un rôle capital pour exclure un IDM lorsque l'ECG n'est pas contributif.

Les seuils de variation cinétique proposés par le groupe d'expert permettent de faire la distinction entre un IDM et des élévations correspondant à des situations d'ischémie chronique.

Les patients présentant un IDM avéré bénéficient d'une thrombolyse et/ou d'une angioplastie réalisée le plus précocement possibles, limitant les dommages myocardiques et préservant la fonction cardiaque afin d'améliorer le pronostic des patients à court terme.

#### 1.1.2.2 SCA ST- (NSTEMI)

La définition du SCA ST- (NSTEMI) la plus récente date de 2015 [2]. Le patient présente une douleur thoracique aiguë et l'ECG ne comporte pas d'élévation persistante du segment ST, mais peut présenter :

- une élévation transitoire du segment ST
- une dépression persistante ou transitoire du segment ST
- une inversion de l'onde T
- une onde T plate ou pseudo-normalisation de l'onde T
- un tracé normal

Il s'agit de la forme la plus fréquente de SCA. La morbi-mortalité globale des NSTEMI est élevée et équivalente au SCA ST+ à 6 mois. L'indication de revascularisation dans le NSTEMI n'est pas systématique à l'inverse du STEMI.

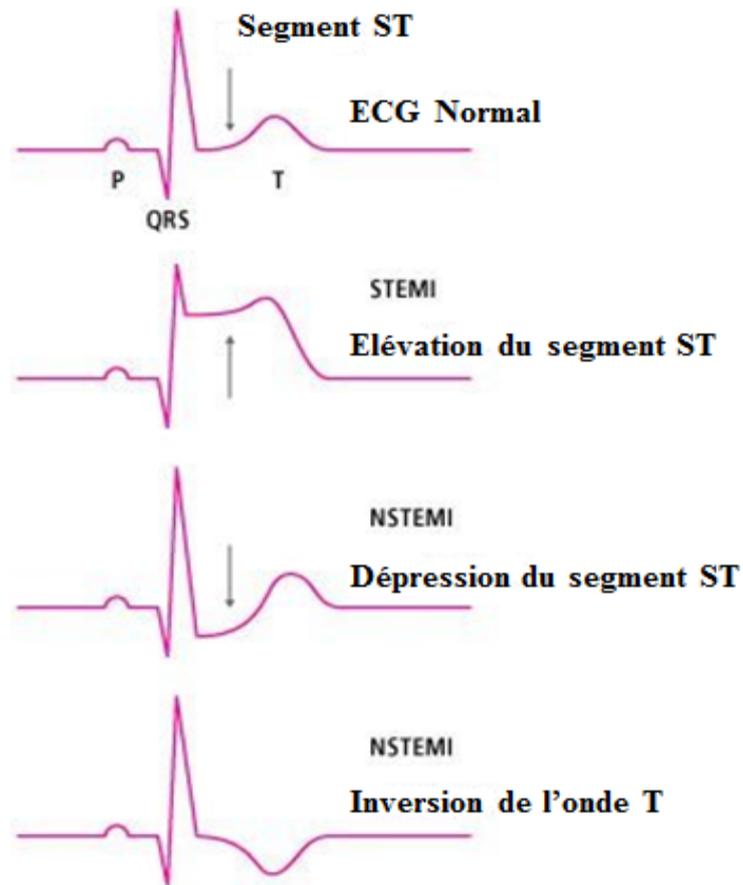


Figure 2 – Exemples de modifications électrocardiographiques dans les SCA, d'après Ahmed and al.

### 1.1.2.3 Angor instable (AI)

L'angor instable (AI) est défini par une ischémie myocardique au repos ou à un effort minimum sans élévation de la troponine [2]. Il est réversible et trinitrosensible. L'introduction du dosage de la troponine US/HS a amélioré, augmenté le diagnostic des IDM (>20%) et réduit la fréquence de diagnostic d'AI durant ces dernières années [8]. Certaines études montrent qu'une prise en charge invasive (revascularisation) peut avoir des effets délétères expliquant la non-diminution du nombre de pontages [9].

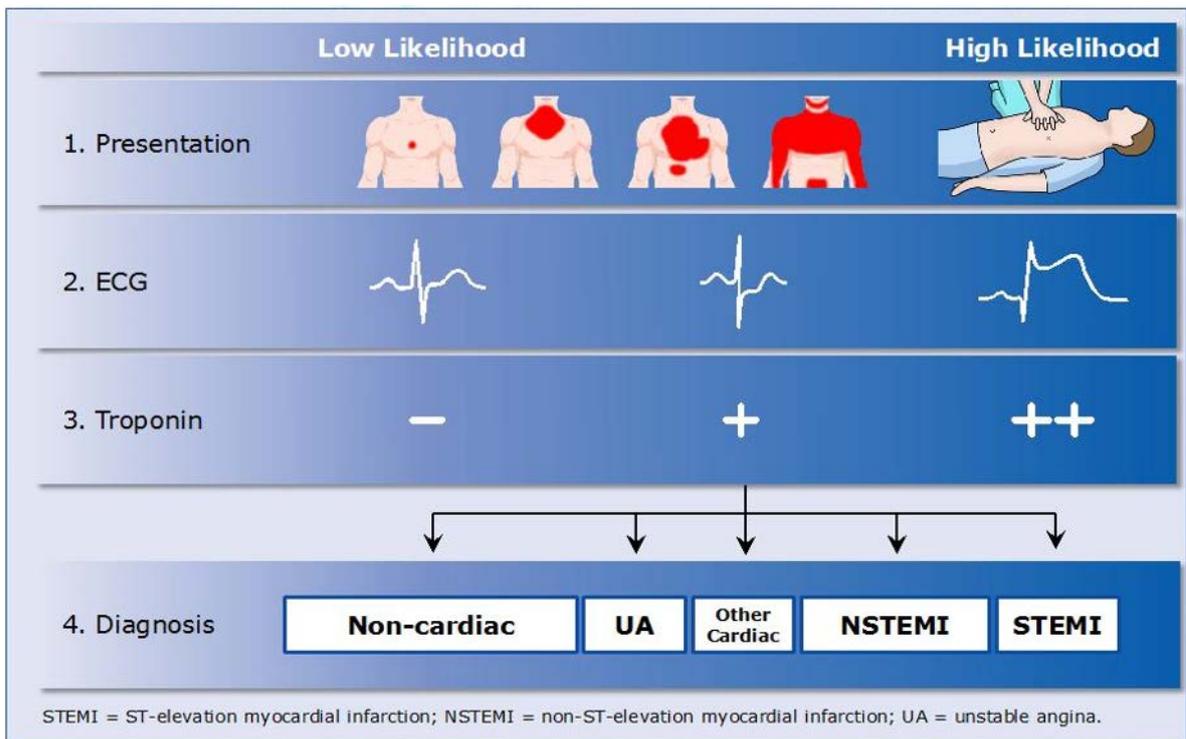


Figure 3 – Classification des SCA selon les éléments clinico-biologiques, d'après l'ESC 2015 [2]

## 1.2 Physiopathologie du NSTEMI

Dans le NSTEMI, l'occlusion coronarienne est incomplète. Elle est due à la présence d'un thrombus blanc plaquettaire sur la plaque d'athérome instable, déclenchant une thrombose conduisant au NSTEMI puis à l'IDM, en absence de revascularisation précoce [10]. L'occlusion a comme origine la plus fréquente l'athérosclérose [3]. Les plaquettes s'activent et s'agrègent sur la plaque d'athérome qui s'érode formant ainsi un thrombus. La taille des thrombi, la durée de l'occlusion et l'étendue des lésions déterminent l'apparition et l'intensité des douleurs thoraciques. Le dosage de la troponine permet d'établir avec certitude le diagnostic de NSTEMI en l'absence de signe électrocardiographique. Dans le NSTEMI, la vascularisation collatérale permet de garder viable la zone distale du myocarde, limitant l'atteinte aiguë et la symptomatologie du patient.

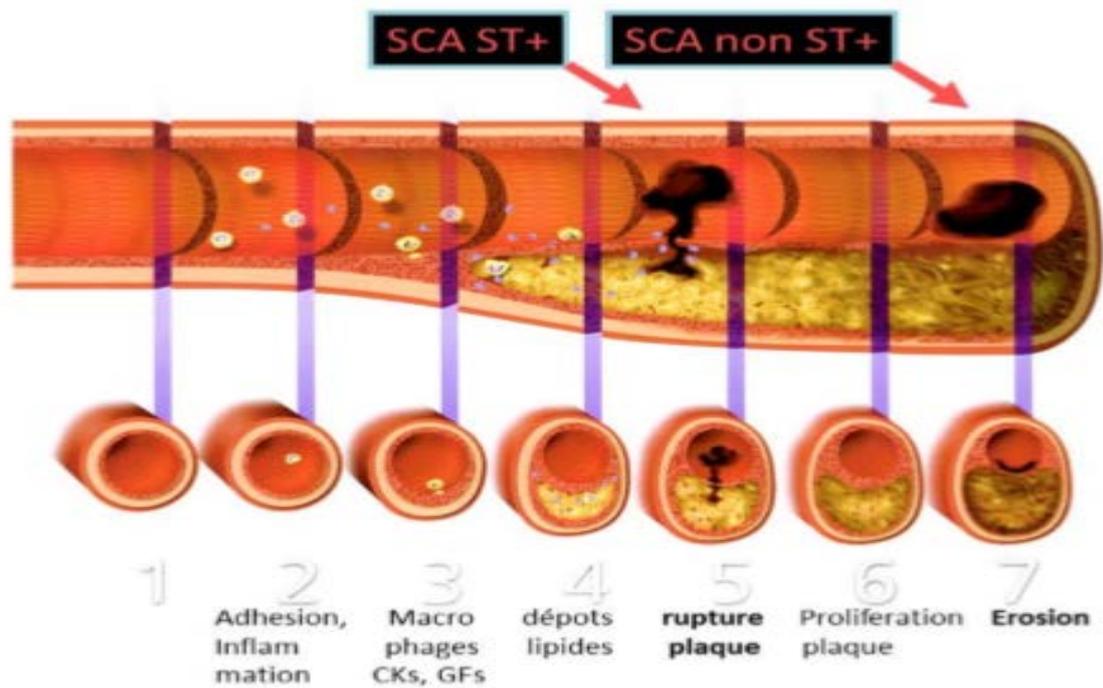


Figure 4 – Evolution de la maladie athéromateuse, d'après Libby P. [11]

### 1.3 Epidémiologie

Le SCA représente dans les pays développés une pathologie fréquente avec une incidence de 120 000 cas/an, dont près des deux tiers correspondent à un IDM (STEMI ou NSTEMI) [3]. D'après des études épidémiologiques, le SCA représente près de 10% des causes de décès de l'adulte en France. Le taux de mortalité est d'environ 10% dans l'heure post-diagnostic pour atteindre près de 15% dans l'année qui suit (18 000 décès/an). Alors que l'incidence des STEMI a continué à diminuer sensiblement au cours des deux dernières décennies, le taux de NSTEMI a légèrement augmenté [12]. Cette évolution peut s'expliquer en partie par l'utilisation du dosage des troponines conventionnelles au début des années 2000, puis des troponines de haute sensibilité à partir des années 2010. Les patients NSTEMI ont des mortalités à 6 mois inférieures à celle des patients STEMI mais qui se rejoignent au-delà de 2 ans. L'âge plus élevé des patients atteints de NSTEMI et les comorbidités expliqueraient cette différence. La baisse du taux de mortalité pour l'ensemble des SCA constaté ces dernières

années suggère que les nouvelles stratégies diagnostiques améliorent la prise en charge et le pronostic des patients [10;13].

## 1.4 Signes cliniques

Un patient pouvant évoluer vers un NSTEMI peut présenter au départ plusieurs formes d'angors de gravité différentes, selon la classification de l'angor issue de la Société Canadienne de Cardiologie [14-15] :

- 1 Angor prolongé (> 20 min) au repos
- 2 Apparition *de novo* d'un angor sévère de classe II ou III (cf. tableau II)
- 3 Déstabilisation d'un angor connu stable de classe I en classe III (angor dit *crescendo*)
- 4 Angor instable avec menace de récurrence et d'extension post-IDM

Les études montrent qu'environ 80% des angors prolongés observés chez les patients sont *de novo* contre 20% *crescendo* [2].

Classification de l'angor selon la Société Canadienne de Cardiologie	Description de la sévérité de l'angor	
<b>Classe I</b>	Angor après un effort important	Les activités physiques ordinaires ne sont pas responsables d'angor
<b>Classe II</b>	Angor après un effort modéré	Les symptômes d'angor causent une limitation très modérée dans la vie de tous les jours
<b>Classe III</b>	Angor après un effort ordinaire	Les symptômes d'angor sont responsables d'une limitation importante des activités ordinaires
<b>Classe IV</b>	Angor au repos	Les symptômes apparaissent pour une activité physique minime ou au repos

**Tableau II – Classification de l'angor, d'après la Société Canadienne de Cardiologie [14]**

La douleur thoracique typique se caractérise par :

- une localisation rétrosternale ou médiane antérieure de pression ou de lourdeur

- une striction ou brûlure profonde au niveau thoracique
- une irradiation dans les membres supérieurs, dans la mâchoire et/ou dans le cou. L'irradiation est plus fréquente dans le bras gauche et celle-ci peut être intermittente (plusieurs minutes) ou persistante.

Elle peut succéder à une douleur coronarienne identique préalable et/ou précéder une/des douleur(s) d'effort(s), ou au repos et de même intensité. Elle est généralement trinitrosensible, exacerbée par l'effort et calmée par le repos.

D'autres symptômes comme les sueurs, nausées, douleurs abdominales, dyspnées et/ou syncopes peuvent être associés.

Des présentations atypiques peuvent être observées, notamment chez le sujet de moins de 40 ans, de plus de 75 ans, la femme, le sujet diabétique, l'insuffisant rénal chronique ou présentant une démence [16] :

- douleur uniquement épigastrique ou précordiale
- symptômes digestifs (nausées, vomissements, ballonnements)
- dyspnée isolée
- douleur de faible intensité et/ou réduite à une irradiation et/ou différente des douleurs coronariennes préalables
- douleur en coup de poignard

La présence d'une douleur thoracique reproductible à la palpation, inspiratoire, positionnelle, de quelques secondes ou de plusieurs jours constitue d'excellents critères pour exclure un NSTEMI. La tachycardie, l'hypotension, l'insuffisance rénale, l'anémie, l'infection, la présence de troubles endocriniens (thyroïde) ou de signes de décompensation cardiaque sont considérés comme étant des facteurs aggravant le pronostic de l'IDM.

## 1.5 Facteurs de risque

### 1.5.1 Facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV)

La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire augmente le risque de survenue de la maladie coronarienne.

L'identification de FRCV est exploitée pour calculer des scores diagnostiques et pronostiques de maladies cardiovasculaires (ex : score pronostique à 6 mois GRACE pour un SCA).

Les principaux FRCV irréversibles, liés à la démographie du patient sont :

- l'âge et le sexe : homme de plus de 45 ans ou femme de plus de 55 ans.
- les antécédents familiaux : seuls les accidents cardiovasculaires précoces (< 65 ans) de type IDM ou mort subite chez les parents ou la fratrie du premier degré sont retenus. La survenue d'un décès d'origine coronarienne chez un parent du premier degré de moins de 65 ans augmente de 30% le risque de maladie coronarienne chez les enfants [17].

Les principaux FRCV réversibles sont :

- l'hypertension artérielle (HTA) non contrôlée : définie par l'OMS comme une pression artérielle systolique (PAS)  $\geq 140$  mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD)  $\geq 90$  mmHg ou contrôlée par la prise de médicaments antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques, bêtabloquants, aliskirène, antihypertenseurs centraux, alpha bloquants ou minoxidil). L'HTA systolique est plus délétère que l'HTA diastolique.
- la dyslipidémie non traitée : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie isolée, ou dyslipidémie mixte ou traitée par normolipémiant (statines, résines ou fibrates).

- le diabète : de type 1, de type 2, gestationnel ou traité par antidiabétique oral ou insuline. Le risque coronarien est multiplié par trois chez la femme et par deux chez l'homme diabétique.
- le tabagisme : actif dans les deux dernières années ou sevré depuis moins de deux ans. Le tabac prédispose au risque de maladie coronarienne en multipliant par cinq le risque d'IDM et de mort subite. Sa poursuite après l'apparition de la maladie est un facteur pronostique aggravant avec un risque de décès multiplié par 2,5 par rapport à un fumeur sevré après l'IDM [18]. Le tabagisme électronique n'est pas considéré comme un FRCV.

### 1.5.2 Ischémie récidivante

Les patients avec un antécédent ischémique tel que l'IDM et l'accident vasculaire cérébral (AVC) sont considérés comme étant à haut risque de récurrence.

## 1.6 Caractéristiques électrocardiographiques du NSTEMI

L'ECG standard est l'examen de première intention qu'il faut pratiquer le plus précocement possible. L'ECG réalisé après la crise douloureuse doit être renouvelé et comparé à un tracé antérieur en cas d'anomalies préexistantes connues. Il est recommandé de renouveler l'ECG au moins 6h après le premier tracé.

Les modifications de l'ECG dans le NSTEMI peuvent être les suivantes [19] :

- sous-décalage persistant ou transitoire du segment ST correspondant à un infarctus touchant une petite zone peu profonde sous l'endocarde.
- sus-décalage transitoire du segment ST survenant rarement, traduisant une occlusion brutale, complète et transitoire d'une artère coronarienne.

- inversion transitoire de l'onde T correspondant à une ischémie transitoire significative de l'artère interventriculaire en absence de facteurs confondants tels que l'hypertrophie ventriculaire gauche et les troubles de la conduction intraventriculaire (bloc de branche).
- présence d'une onde T plate ou pseudo-normalisation de l'onde T.

Près du tiers des patients ayant un NSTEMI ont un ECG normal.

Le bloc de branche (gauche ou droite) et le rythme électro-entraîné (pacemaker), ne sont pas des critères diagnostiques de NSTEMI.

### 1.7 Scores de stratification du risque et probabilité clinique pré-test

L'ESC en 2015 a proposé l'utilisation de scores de stratification afin d'assurer la prise en charge et l'orientation la plus précoce possible du patient NSTEMI (ex : USIC) ainsi que d'évaluer les risques de complications [2].

Deux risques majeurs dans le NSTEMI doivent être évalués :

- le risque ischémique nécessaire pour indiquer la pertinence ou non d'un traitement invasif [20].
  - score pronostique de GRACE 2.0 estimant le risque de décès hospitalier et à six mois, un an et 3 ans d'un SCA.
  - score de TIMI lié à la mortalité. Il est moins utilisé et moins performant que le score GRACE [21].
- le risque hémorragique lié aux traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires pouvant engager le pronostic vital du patient.
  - score de CRUSADE intégrant les données démographiques, cliniques et biologiques pour estimer la probabilité de la survenue d'un syndrome hémorragique.

- score ACUITY est un calcul du risque de syndrome hémorragique non lié au pontage aorto-coronarien à 1 mois et de sa létalité à 1 an (uniquement valable pour le NSTEMI) [22].

C'est à partir de ces scores que les SAU évaluent la probabilité clinique pré-test de SCA contribuant à exclure ou affirmer un NSTEMI. Cette stratégie s'appuyant sur le calcul de la probabilité pré-test n'a pas encore été validée par les sociétés savantes.

Score	TIMI	GRACE	CRUSADE	ACUITY
<b>Variables</b>	Age ≥ 65 ans	Age	Hématocrite	Age
	≥ 3 FRCV	Fréquence cardiaque	Fréquence cardiaque	Taux de leucocytes
	Prise d'aspirine dans les 7 derniers jours	Pression artérielle systolique	Pression artérielle systolique	Anémie
	Sous ST > 0,5 mm	Déviations du segment ST	Sexe féminin	Sexe féminin
	Angor sévère récent	Créatininémie	Calcul du DFG selon la formule de Cockcroft	Créatininémie
	Troponine augmentée	Troponine augmentée	Cardiopathie ischémique connue	Type de SCA
	Cardiopathie ischémique connue	Arrêt cardiaque à l'admission	Signes d'insuffisance cardiaque	Utilisation de Bilavirudine
Stade de l'insuffisance cardiaque selon la classification de Killip		Diabète	Tabagisme	
<b>Résultats</b>	De 0 à 7 points : Risque intermédiaire < 3 Risque élevé ≥ 3	De 1 à 372 points : Bas risque ≤ 108 Intermédiaire 109 à 140 Haut risque > 140	De 1 et 100 points : Très bas risque < 20 Bas risque 21-30 Risque modéré 31-40 Haut risque 41-50 Très haut risque > 50	De 0 à 52 points : Bas risque < 10 Risque modéré 10-14 Haut risque 15-19 Très haut risque ≥ 20

Tableau III – Les différents scores de stratification du risque dans le NSTEMI

## 1.8 Traitements

L'objectif principal du traitement du NSTEMI est de limiter les risques d'évolution vers une obstruction coronarienne complète, synonyme d'IDM. Le traitement des NSTEMI associe des effets anti-ischémiques, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants et sur la revascularisation [2;23].

### 1.8.1 Traitement anti-ischémique

Il comprend les  $\beta$ -bloquants, les dérivés nitrés et/ou les inhibiteurs calciques. Ces traitements réduisent la consommation en oxygène du myocarde par leur action bradycardisante, inotrope négative et par leur effet antihypertenseur et/ou vasodilatateur sur les artères coronaires. La précharge avant systole est également diminuée.

### 1.8.2 Traitement antiagrégant plaquettaire

Il limite les complications secondaires à l'ischémie aiguë et prévient le risque de récurrence. Il comprend selon des mécanismes d'action distincts trois classes médicamenteuses :

- l'acide acétylsalicylique (Aspirine) inhibiteur irréversible de la cyclo-oxygénase 1 (COX-1), bloque la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub>.  
A la phase aiguë du NSTEMI une dose de 150 mg à 300 mg per os ou par voie intraveineuse (IV) est recommandée [24].  
Une dose d'entretien journalière comprise entre 75 mg et 100 mg est administrée. Le risque hémorragique à cette posologie est très faible.
- les inhibiteurs des récepteurs P2Y<sub>12</sub> se fixent à la surface des plaquettes pour bloquer l'interaction des récepteurs P2Y<sub>12</sub> avec l'adénosine diphosphate.
  - o les thiényopyridines (Clopidogrel et Prasugrel) prodrogues se fixant de manière irréversible aux récepteurs P2Y<sub>12</sub>.
  - o les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (Ticagrelor et Cangrelor) molécules actives se fixant de façon réversible aux récepteurs P2Y<sub>12</sub>.
- les inhibiteurs des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (Abciximab, Eptifibatide et Tirofiban) responsables de l'activation plaquettaire après

fixation du fibrinogène. Ils ne s'administrent que chez les patients à haut risque cardiovasculaires par voie IV.

### 1.8.3 Traitement anticoagulant

Dans le NSTEMI, l'inhibition de l'activité et/ou de la production de thrombine réduit ainsi les risques liés au thrombus pendant la phase aiguë. Il y a quatre classes d'anticoagulants :

- l'héparine non fractionnée
- les héparines de bas poids moléculaire : Enoxaparine
- le Fondaparinux (anti-Xa)
- les antithrombiniques directs : Bivalirudine

L'association synergique d'un traitement anticoagulant combiné avec un antiagrégant plaquettaire augmente le risque hémorragique [2]. Les scores de stratification déjà décrits précédemment contribuent à évaluer ce risque.

### 1.8.4 Revascularisation

Les délais de revascularisation (pontage aorto-coronarien, angioplastie ou intervention coronarienne percutanée) sont directement liés au pronostic du patient. L'indicateur pronostique est le score de stratification du risque ischémique (GRACE). La thrombolyse est contre-indiquée dans le NSTEMI en raison d'une surmortalité observée [25].

Le choix d'une stratégie invasive ou non invasive repose sur les critères pronostiques résumés dans le tableau suivant [2] :

Critères de très haut risque	Critères de haut risque	Critères de risque intermédiaire	Critères de bas risque
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instabilité hémodynamique ou choc cardiogénique, douleurs persistantes ou récidives des douleurs réfractaires au traitement médical</li> <li>• Arythmies ventriculaires majeures ou arrêt cardiaque</li> <li>• Complication mécanique d'IDM</li> <li>• IC aiguë liée au SCA</li> <li>• Sus décalage persistant du segment ST</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variation de la troponine selon la définition de l'IDM</li> <li>• Sus décalage non persistant du segment ST ou altération de l'onde T</li> <li>• Score de GRACE haut risque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète/FEVG &lt; 40% ou IC</li> <li>• Angor post-IDM précoce</li> <li>• Antécédent de revascularisation coronarienne</li> <li>• Score de GRACE intermédiaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N'importe quelle caractéristique non déjà mentionnée</li> </ul>
Stratégie thérapeutique invasive < 2h	Stratégie thérapeutique invasive < 24h	Stratégie thérapeutique invasive < 72h	Stratégie thérapeutique non invasive

Tableau IV – Critères de risque cardiovasculaire définissant le choix d'une stratégie invasive dans le NSTEMI, d'après l'ESC 2015 [2]

## 1.9 Suivi et Surveillance post-NSTEMI

Le patient doit suivre un programme de réadaptation cardiaque, à l'hôpital ou en ambulatoire, consulter régulièrement son médecin traitant (tous les trois mois avec un ECG de contrôle) et son cardiologue (une fois par an pour une épreuve d'effort). Ce suivi régulier prévient la survenue de complications telles que l'AVC, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, l'insuffisance cardiaque et les récidives d'IDM. Les objectifs post-NSTEMI (programme BASIC) sont :

- la prévention secondaire de récurrence par l'administration de traitements associant  $\beta$ -bloquant, antiagrégant plaquettaire, statine et inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- la réduction des FRCV connus comme le tabac, l'hypertension artérielle, le diabète, un taux élevé de cholestérol (LDL), l'obésité, la sédentarité avec l'absence d'exercice physique ou une alimentation déséquilibrée.

## 2. Troponine : biomarqueur incontournable des urgences

Lorsqu'un patient se présente au SAU pour douleur thoracique, la biologie contribue à établir le diagnostic étiologique, surtout si l'enregistrement électrique n'est pas contributif. Le dosage de la troponine en raison d'un excellent compromis sensibilité/cardiospécificité, a remplacé les autres dosages – myoglobulinémie et activités enzymatiques de la CK (créatine kinase), de la LDH (lactate déshydrogénase) et des transaminases.

### 2.1 La troponine : Définition

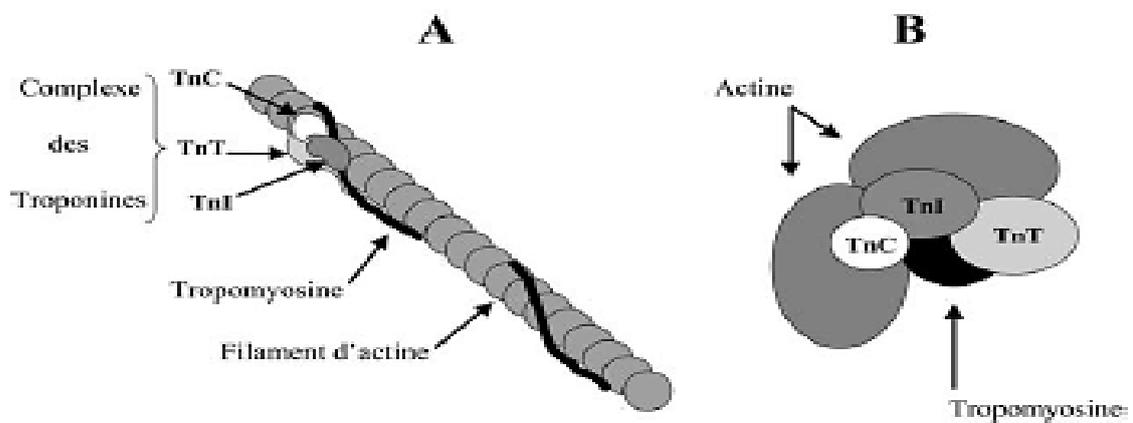
La troponine est constituée d'un ensemble de protéines qui sensibilisent les cellules musculaires au calcium en intervenant dans la contractibilité musculaire. Dans la cellule musculaire, 92-97% de la troponine est libre et 3-8% est liée à un complexe contractile macromoléculaire (actine-myosine-troponine) [26]. La troponine est présente dans le muscle cardiaque et le muscle strié squelettique. Les troponines cardiaques interviennent dans la régulation de la contraction cardiaque. En cas d'ischémie, la cellule myocardique souffre. La troponine libre puis la troponine liée sont libérées dans la circulation sanguine. La troponine est une protéine hétérotrimérique composée de 3 sous-unités distinctes ayant chacune un rôle différent : la troponine C, la T et la I [27-29].

La sous-unité C (TnC) possède des sites de fixation pour le calcium et le magnésium indispensables à la contraction musculaire. Une fois le calcium lié, le complexe troponine-calcium se déplace et permet la liaison entre la myosine et l'actine. Il n'existe qu'une seule isoforme de troponine C entre les muscles cardiaques et squelettiques excluant tout intérêt clinique à réaliser son dosage.

La sous-unité T (TnT) est responsable de la liaison entre la tropomyosine et la TnC. Elle participe à la régulation de l'interaction myosine-actine. La TnT

présente de nombreuses isoformes squelettiques (TnTs) et 4 isoformes cardiaques (TnTc).

La sous-unité I (TnI) est responsable de l'inhibition de la liaison entre la myosine et l'actine. Elle intervient dans le rétrocontrôle de la contractilité musculaire (décontraction) en se fixant à l'ensemble des autres protéines. La TnI existe sous 3 isoformes dont une cardiospécifique (TnIc), les deux autres étant spécifiques du muscle squelettique.



A. Les troponines sont associées au filament d'actine par la tropomyosine. TnT: troponine T ; TnI: troponine I ; TnC: troponine C.  
B. Coupe sagittale.

Figure 5 – Le complexe des troponines, d'après Lavoigne et al. [26]

## 2.2 Les troponines cardiaques T et I

Seuls les dosages des isoformes cardiospécifiques des troponines I et T ont un intérêt en bioclinique. Elles sont mesurables par méthode immunoenzymatique.

Après une ischémie du myocarde, au moins 3 formes de troponines peuvent être retrouvées dans la circulation sanguine : des formes libres (essentiellement au début), binaires (TnI-TnC ou TnI-TnT) et ternaires (TnI-TnC-TnT). La diversité des formes circulantes de ces complexes est liée à leur origine cytosolique ou intracytoplasmique. L'affinité variable des anticorps pour ces

différentes formes circulantes explique les difficultés de standardisation entre les kits de réactifs actuellement sur le marché [30].

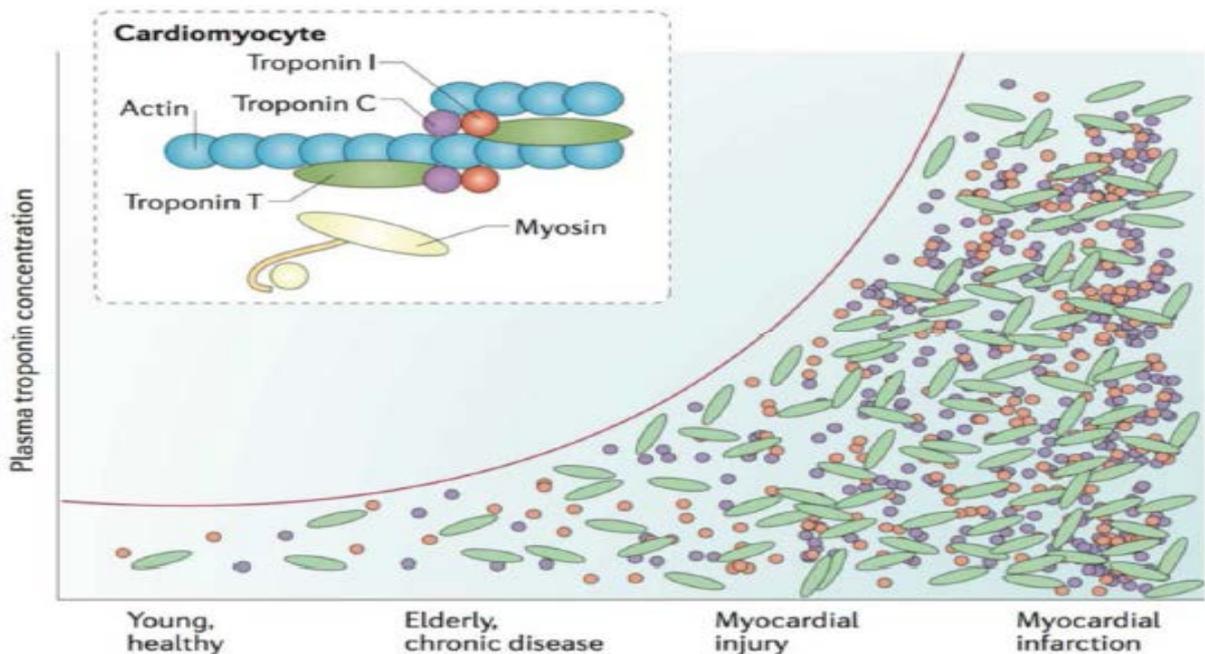


Figure 6 – Variations quantitatives des formes circulantes de troponine, d'après Lefèvre et al. [31]

### 2.2.1 Troponine T (TnTc)

Lors d'une souffrance myocardique, le taux de TnTc circulant s'élève en 2 à 4 heures. Sa cinétique est biphasique avec l'apparition d'un premier pic 12 heures après le début de la nécrose et d'un second 4 jours après environ. La normalisation intervient en une dizaine de jours en moyenne et la durée d'élévation de la TnTc est directement corrélée à l'étendue de la nécrose (cf. figure 7) [29].

Une seule firme commercialise le dosage de TnTc (Roche©). Contrairement à la TnIc, celle-ci reste très stable structurellement après la traduction. Le faible nombre d'épitopes disponibles explique en grande partie qu'il n'existe qu'un dosage pour cette isoforme brevetée par la société Roche©.

### 2.2.2 Troponine I (TnIc)

Lors d'une souffrance myocardique, le taux de TnIc circulant s'élève au même rythme que celui de la TnTc (2 à 4 heures). Sa cinétique est monophasique dans 2/3 des cas avec l'apparition du pic plasmatique vers la 14<sup>ème</sup> heure. Sa fenêtre de détection est voisine de celle de la TnT. Elle peut atteindre 140 heures (6 jours). De demi-vie plus brève, sa concentration dans la circulation est moins élevée (cf. figure 7) [29].

Les modifications post-traductionnelles de la TnIc sont nombreuses : protéolyse à différents sites, phosphorylation, oxydation, etc... [26]. Ces changements modifient sa fonctionnalité et son interaction avec les anticorps utilisés pour son dosage. La plupart des fabricants proposent le dosage de TnIc par technique automatisée d'immunochimiluminescence (CMIA). Les méthodes de dosages de la TnIc restent à ce jour non standardisées [32-33]. Plusieurs facteurs contribuent à la difficulté de standardisation, notamment l'hétérogénéité des formes circulantes, les altérations moléculaires des troponines et les différences d'immunoréactivité des dosages (autoanticorps, interférences) [34]. Bien que corrélés, les résultats des différents dosages de TnIc ne sont pas transférables entre eux. La cardiospécificité de la TnI est meilleure par rapport à la TnT mais la TnI est moins stable.

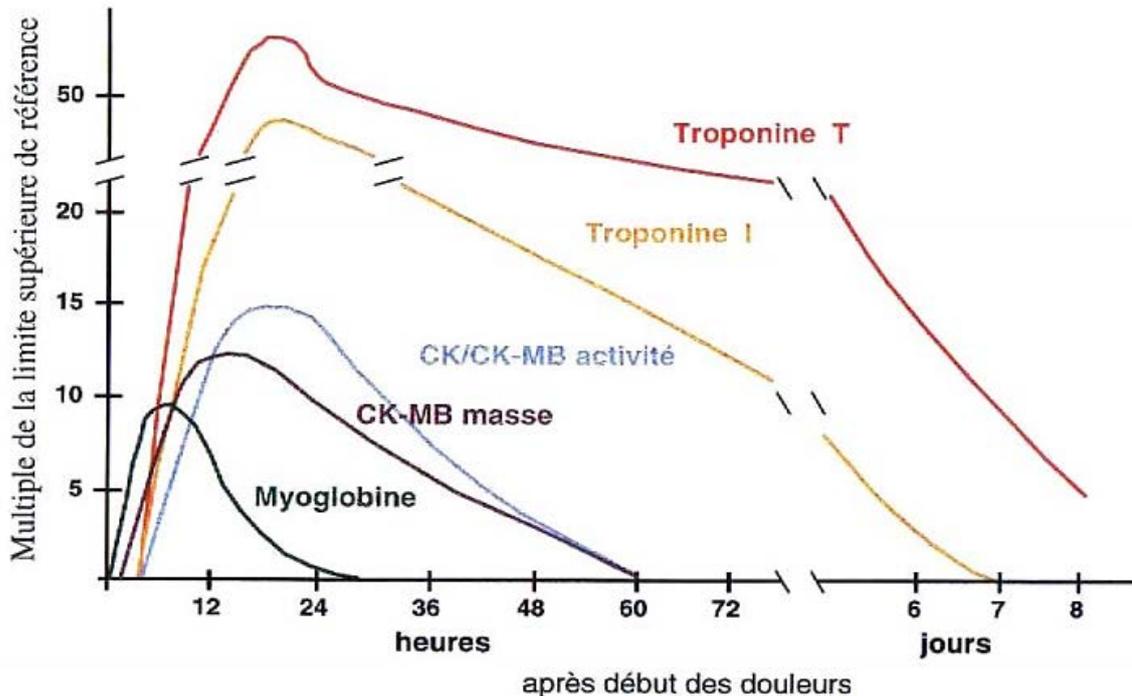


Figure 7 – Cinétique des marqueurs après infarctus du myocarde, d'après Borsali Falfoul et al. [35]

## 2.3 Dosage de la troponine

### 2.3.1 Définitions

#### 2.3.1.1 Sensibilité analytique

La sensibilité analytique est la plus faible concentration mesurable à partir d'un seuil défini comme la limite de détection (LoD). Il s'agit de la première concentration détectable significativement supérieure au blanc réactif ou au bruit de fond (LoB).

#### 2.3.1.2 Précision analytique

La précision analytique d'une méthode évalue la dispersion de résultats obtenus plusieurs fois à partir d'un même échantillon à partir du calcul du coefficient de variation analytique ( $CV = \text{moyenne}/\text{écart-type} \times 100$ , exprimé en pourcentage). La partie basse du domaine de mesure d'une méthode est définie par la limite de quantification (LoQ). C'est la concentration la plus petite qui

puisse être mesurée avec précision (CV inférieur à 20%). Les caractéristiques analytiques (sensibilité, précision, LoD, LoQ) varient pour chaque méthode de dosage de troponine.

### 2.3.1.3 Evolution des troponines conventionnelles vers les troponines US/HS

Le premier dosage immunologique de troponine cardiaque (TnIc) date de 1987 [36]. En près de 32 ans, le dosage de la TnIc a progressé avec la commercialisation récente d'un test de 4<sup>ème</sup> génération proposant une sensibilité analytique cent fois supérieure au premier dosage [37].

La sensibilité analytique selon la méthode de dosage US/HS est multipliée par un facteur 4 à 10 par rapport à la méthode conventionnelle grâce à une optimisation du signal analytique dans les concentrations basses (cf. figure 8).

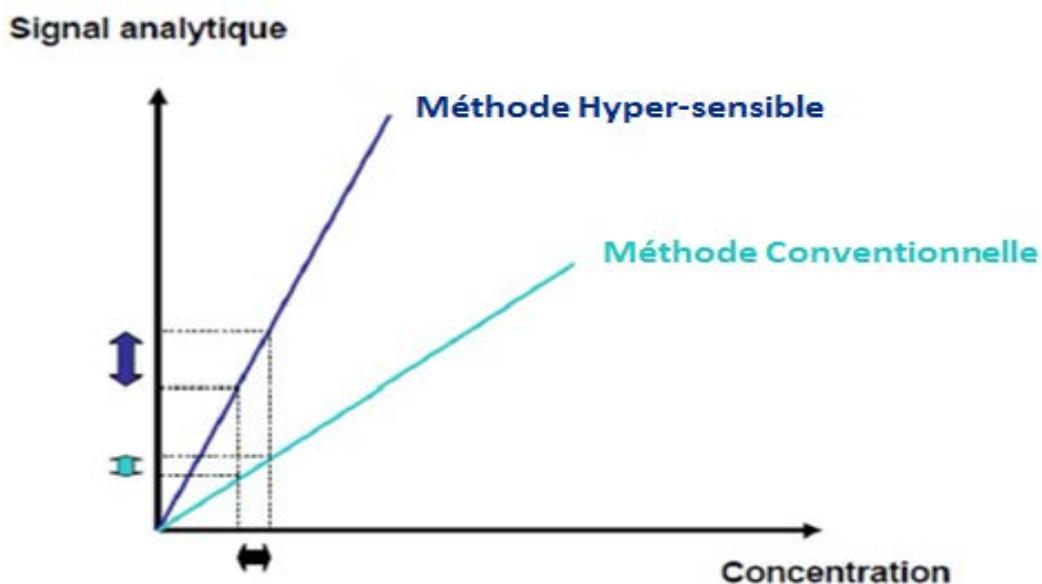


Figure 8 – Comparaison des signaux analytiques en fonction de la concentration entre les 2 méthodes de dosage

Les deux critères définis pour caractériser la méthode US/HS par rapport à la méthode conventionnelle sont de [37] :

- présenter une précision analytique au 99<sup>ème</sup> percentile d'une population de référence inférieure ou égale à 10% par la méthode utilisée.
- permettre la quantification d'au moins 50% des sujets sains (idéalement 95%) en dessous du 99<sup>ème</sup> percentile.

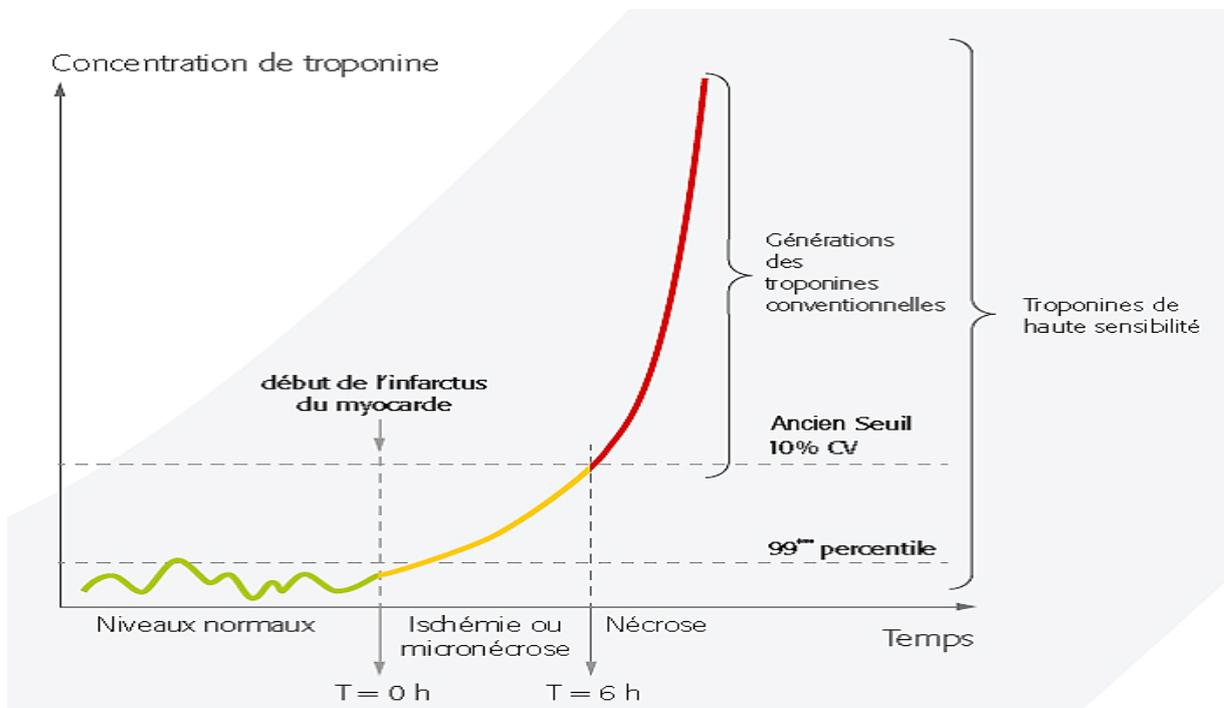


Figure 9 – Plage de détection des différents dosages de troponine, d'après Hochholzer and al. [38]

Les modifications analytiques des méthodes US/HS sont confidentielles. Elles ont en commun :

- une augmentation de la prise d'essai.
- la diminution des interférences analytiques par l'utilisation d'anticorps chimériques avec F<sub>ab</sub> murins et F<sub>c</sub> humains.
- la modification du milieu réactionnel avec une modification des microparticules augmentant la densité des anticorps révélateurs.

Le gain de sensibilité analytique entre les deux méthodes autorise de changer d'unité. Les résultats des dosages US/HS sont exprimés en nanogramme par

litre remplaçant les microgrammes par litre et rendant l'interprétation des résultats pour les cliniciens plus faciles.

Société	Analyseur	Limite de blanc (LoB)	Limite de détection (LoD)	Limite de quantification (LoQ) <sup>a</sup>	Valeur du 99 <sup>e</sup> percentile	CV au 99 <sup>e</sup> percentile
<i>Méthodes conventionnelles :</i>						
Abbott	AxSYM	0,020 µg/L	NC	0,160 µg/L	0,040 µg/L	14 %
	Architect	< 0,010 µg/L	NC	0,032 µg/L	0,028 µg/L	14 %
	i-STAT	0,020 µg/L	NC	0,100 µg/L	0,080 µg/L	17 %
Beckman	Access	0,010 µg/L	NC	0,060 µg/L	0,040 µg/L	14 %
BioMérieux	Vidas	< 0,010 µg/L	NC	0,110 µg/L	0,010 µg/L	28 %
Alere	Triage Cardio3 <sup>b</sup>	0,002 µg/L	0,01 µg/L	0,037 µg/L	0,022 µg/L	17 %
Radiometer	AQT90 TnI <sup>b</sup>	NC	0,010 µg/L	0,026 µg/L	0,017 µg/L	15 %
	AQT90 TnI <sup>b</sup>	NC	0,010 µg/L	NC	0,023 µg/L	NC
Response Biomedical	RAMP	0,030 µg/L	0,030 µg/L	0,210 µg/L	0,120 µg/L	< 20 %
Siemens	Dimension R × 1	0,040 µg/L	NC	0,140 µg/L	0,070 µg/L	15–22 %
	Immulite 2500 STAT	0,100 µg/L	NC	0,420 µg/L	0,200	NC
Tosoh	AIA II 2G	0,060 µg/L	NC	NC	0,060	8 %
<i>Méthodes HS :</i>						
Abbott	Architect <sup>c</sup>	1,3 ng/L	1,9 ng/L	3,9 ng/L	26,2 ng/L	4,7 %
Mitsubishi	Pathfast <sup>b</sup>	NC	1 ng/L	3,1 ng/L	20 ng/L	5,0 %
Ortho Clinical Diag	Vitros ECI <sup>c</sup>	7 ng/L	12 ng/L	34 ng/L	34 ng/L	10 %
Beckman Coulter	Access <sup>c</sup>	NC	3 ng/L	8,6 ng/L	8,6 ng/L	10 %
Roche Diagnostics	Elecsys/Modular E/cobas e	3 ng/L	5 ng/L	13 ng/L	14 ng/L	9 %
Siemens Healthcare	ADVIA Centaur	6 ng/L	NC	30 ng/L	40 ng/L	9 %
	Vista	15 ng/L	NC	45 ng/L	45 ng/L	10 %
	Vista HS <sup>c</sup>		0,5 ng/L	3 ng/L	9 ng/L	5 %
	Stratus CS <sup>b</sup>	30 ng/L	NC	70 ng/L	70 ng/L	10 %
	Dimension Exl	10 ng/L	17 ng/L	50 ng/L	56 ng/L	10 %
Tosoh	AIA 3G	8 ng/L	20 ng/L	35 ng/L	40 ng/L	NC
CV : coefficient de variation ; HS : haute sensibilité ; NC : données non communiquées.						
<sup>a</sup> C'est la plus petite concentration de troponine obtenue avec précision, c'est-à-dire avec un CV à 10 % (cf. chapitre « Définitions », paragraphe « À quoi correspond la précision analytique ? »).						
<sup>b</sup> Analyseur de biologie délocalisée.						
<sup>c</sup> Mise sur le marché prévue au plus tôt en 2013.						

Tableau V – Liste des dosages de troponines proposées sur le marché en France en 2013, d'après Chenevier-Gobeaux and al. [34]

### 2.3.2 Principe du dosage : Exemple de la troponine I HS sur ARCHITECT i2000<sub>SR</sub> (Abbott©)

Il s'agit d'un dosage quantitatif immunologique microparticulaire par chimioluminescence (CMIA) de TnIc comprenant deux étapes (cf. figure 10).

- Etape 1 : formation d'un complexe entre la troponine à doser et les microparticules paramagnétiques chargées en anticorps anti-troponine.
- Etape 2 : le complexe formé est « pris en sandwich » par le conjugué de l'anticorps anti TnI spécifique marqué avec un marqueur chimioluminescent : l'ester d'acridinium. La lumière émise mesurée par le luminomètre de l'ARCHITECT i2000SR (Abbott©) est directement reliée avec la concentration en troponine présente dans le plasma à analyser.

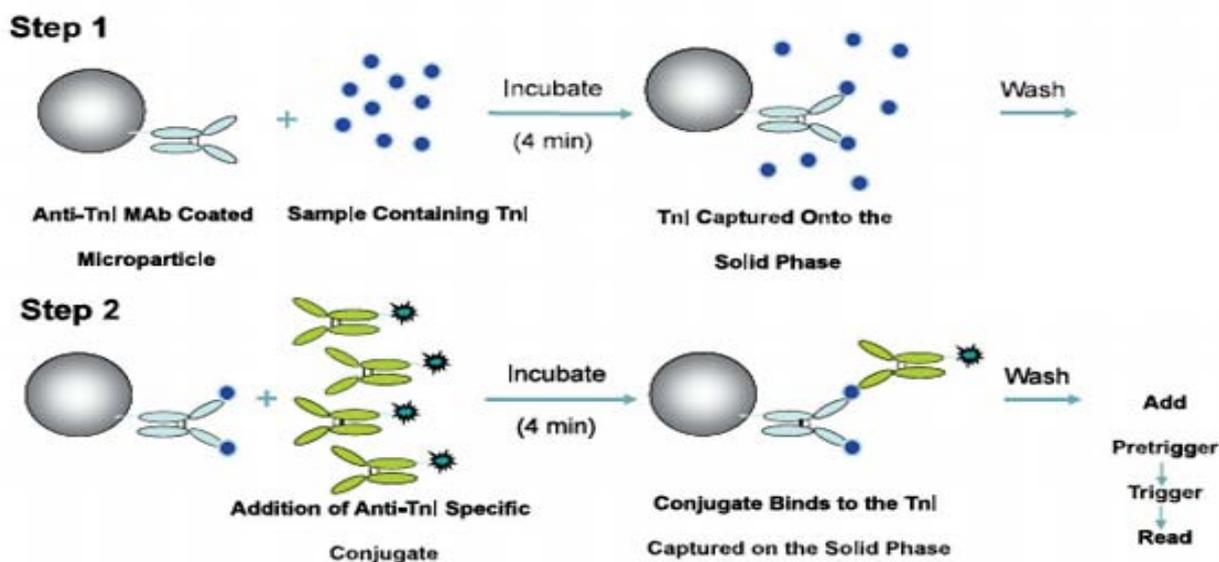


Figure 10 – Dosage immunologique microparticulaire par chimioluminescence de TnI HS, d'après le fabricant Abbott©

Le dosage présente les caractéristiques analytiques suivantes [39-41] :

- LoB : comprise entre 0.7 et 1.3 ng/L
- LoD : comprise entre 1.1 et 1.9 ng/L

- LoQ :  $\leq 3.2$  ng/L (définie  $< 4$  ng/L au laboratoire d'Annecy)
- Limite analytique avec un CV à 10% : 4.7 ng/L
- 99<sup>ème</sup> percentile de la LSR :
  - o Global = 26.2 ng/L
  - o Homme = 34.2 ng/L
  - o Femme = 15.6 ng/L

La société Abbott© propose un 99<sup>ème</sup> percentile différent en fonction du sexe, environ deux fois plus élevé chez l'homme. D'après les études, l'utilisation de seuils spécifiques selon le sexe permet d'augmenter la prévalence des IDM chez les femmes [42-44]. Cependant, ces seuils ne sont pas toujours utilisés dans les algorithmes parce qu'ils peuvent les rendre moins lisibles. Certaines équipes par conséquent préfèrent se baser sur un seuil unique consensuel.

### 2.3.3 Avantages de la troponine US/HS par rapport à la troponine conventionnelle

Les dosages conventionnels sont moins sensibles que les dosages US/HS dans les valeurs basses. Avec la troponine conventionnelle, il y a persistance d'une « zone grise » de résultats dont il est nécessaire pour exclure un SCA de répéter plusieurs fois le dosage pour garantir l'interprétation des résultats. Il en résulte un allongement de la durée moyenne de séjour et aussi le recours à des investigations souvent inutiles (épreuve d'effort).

Les récents travaux montrent qu'une stratégie basée sur le dosage de la troponine conventionnelle associée à celui de la copeptine, neuropeptide endogène libéré lors d'un stress par l'hypophyse en même temps que la vasopressine, permet d'augmenter significativement la précocité diagnostique et la VPN des SCA non ST + [45]. Cette stratégie bien qu'adoptée par certains centres hospitaliers, ne figure pas dans les recommandations.

Cette « zone grise » d'imprécision avec la troponine HS/US disparaît. Le résultat dans les concentrations basses est d'emblée interprétable.

## 2.4 Indication du dosage des troponines cardiaques

### 2.4.1 Diagnostic d'exclusion et d'inclusion de l'infarctus du myocarde au SAU

60 à 80% des douleurs thoraciques ne sont pas d'origine coronarienne. Le dosage de la troponine associé à des critères cliniques, électrocardiographiques et d'imagerie permet d'inclure ou d'exclure de manière fiable et rapide un IDM (STEMI/NSTEMI). L'exclusion d'un IDM avec la possibilité d'un retour rapide à domicile contribue à améliorer la fluidité de prise en charge des patients aux urgences.

La coexistence actuelle des troponines US/HS et conventionnelles ainsi que l'hétérogénéité des techniques de dosages et de leur performance expliquent l'absence de standardisation des algorithmes de prise en charge de la douleur thoracique.

- Troponine conventionnelle :

En 2011, les recommandations de l'ESC sur l'exclusion (« Rule-out ») d'un NSTEMI proposaient un algorithme incluant le résultat de la troponine conventionnelle sur un seul prélèvement effectué à 6h de la douleur (H6) ou sur une cinétique H0/H3 [10]. Un score de stratification du risque ischémique (GRACE) et un test de probabilité pré-clinique du SCA complétaient l'algorithme.

- Troponine US/HS :

Les recommandations de l'ESC en 2015 confortaient celles de 2011 sur l'inclusion de la troponine dans les algorithmes diagnostiques. Elles

introduisaient également l'usage de la troponine US/HS pour le diagnostic et l'exclusion du NSTEMI [2]. L'évolution vers un dosage US/HS plus précis et plus sensible a permis de gagner en précocité diagnostique en proposant un diagnostic d'exclusion 3h seulement après la survenue de la douleur [2;46]. L'exclusion ou « Rule-out » du NSTEMI selon l'ESC 2015 repose sur un résultat de troponine HS [2] :

- négatif : un score pré-test de SCA élevé au SAU associé à une troponine négative peut toutefois entrainer la réalisation d'une épreuve d'effort et la demande de l'avis d'un cardiologue.
- positif nécessitant une surveillance cinétique de la troponine HS. La VPN d'un résultat de troponine US/HS positif mais inférieur au 99<sup>ème</sup> percentile pour un dosage unique de troponine est estimée à 95% lorsqu'il est réalisé à moins de 6h de la douleur. L'utilisation d'un cycle de troponine US/HS (H0/H3) améliore la VPN d'exclusion, toujours comprises entre 98 et 100% selon les études [47].

Il existe deux stratégies d'exclusion possibles à partir des résultats cinétiques pour un premier prélèvement H0 effectué au moins 3h après la douleur :

- 1 Cycle de troponine H0/H3 si douleur < 6h
- 2 Cycle de troponine H0/H1 si douleur > 3h OU dosage unique selon le résultat de la troponine (fabricant dépendant).

Le cycle H0/H1 (2) est à ce jour resté inutilisé pour des raisons [48-53] :

- 1 Organisationnelles : il faut entre 40 minutes et 1h20 pour rendre le résultat d'une troponine et le 2<sup>ème</sup> dosage ne peut pas se faire sans avoir le résultat du 1<sup>er</sup> dosage.
- 2 Analytiques : l'incertitude de mesure de la troponine incluant l'imprécision du dosage (CV > 20% en dessous de la LoQ) ajouté à la variation intra-individuelle (15%) donne des CV supérieurs aux

variations significatives de « Rule-in » exprimées en valeurs absolues et proposées par l'ESC (cf. figure 12).

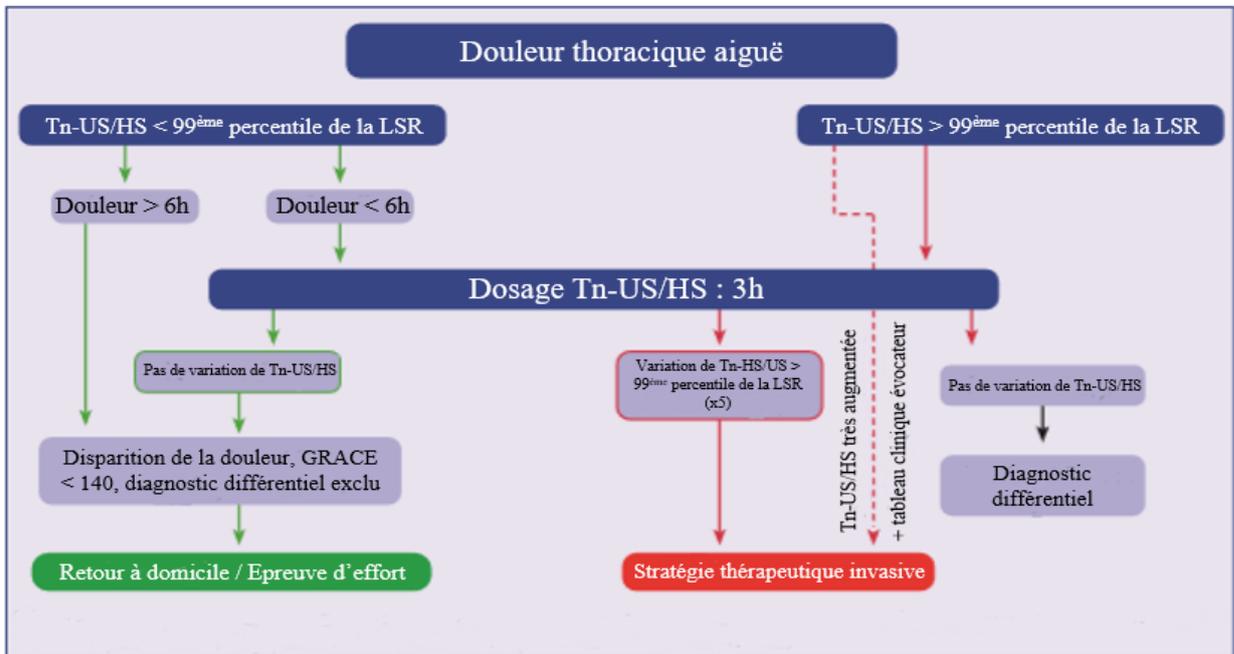


Figure 11 – Algorithme conventionnel H0/H3 pour le diagnostic de NSTEMI en cas de douleur thoracique, d'après l'ESC 2015 [2]

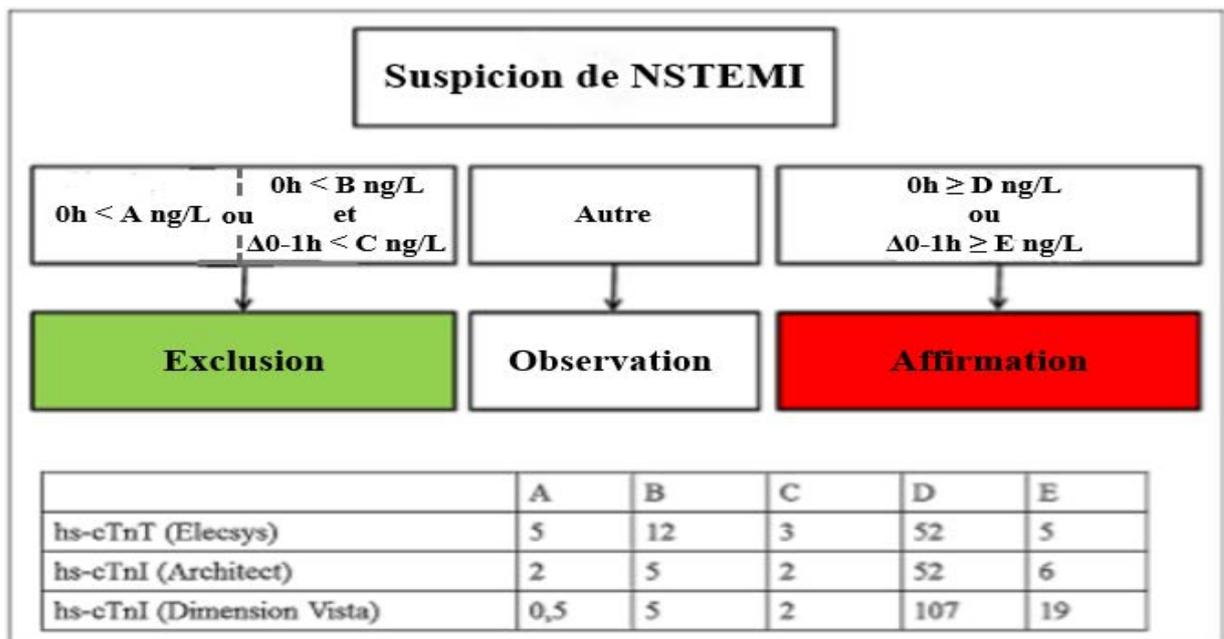


Figure 12 – Algorithme H0/H1 pour le diagnostic de NSTEMI avec les troponines US/HS, d'après l'ESC 2015 [2]

## 2.4.2 Diagnostic différentiel d'un NSTEMI

La symptomatologie du patient, les autres résultats du bilan biologique et des examens complémentaires (ECG 18 dérivation, radiographie pulmonaire et examens biologiques spécialisés) contribuent à établir le diagnostic différentiel du NSTEMI (cf. tableau VI).

Cardiaque	Pulmonaire	Vasculaire	Gastro-intestinale	Orthopédique	Autres
Myocardite Cardiomyopathie	Embolie pulmonaire	Dissection aortique	Œsophagite/Reflux ou Spasme	Trouble musculosquelettique	Trouble anxieux
Tachyarythmie	Pneumothorax	Anévrisme aortique symptomatique	Ulcère gastrique/Gastrite	Traumatisme thoracique	Zona
Arrêt cardio- respiratoire	Bronchite/Pneumonie	Accident vasculaire cérébral	Pancréatite	Traumatisme musculaire inflammation	Anémie
Urgence hypertensive	Pleurésie		Cholécystite	Syndrome de Tietze	
Sténose de la valve aortique				Pathologies de la colonne cervicale	
Takotsubo					
Spasme coronarien					
Traumatisme cardiaque					

**Tableau VI – Diagnostic différentiel d'un SCA en cas de douleur thoracique, d'après l'ESC 2015 [2]**

En résumé, l'augmentation de la troponine toujours signe d'ischémie peut être d'origine extra-coronarienne (cf. tableau VII) [29;46;54-57] :

- cardiaques : embolie pulmonaire, péricardite, myocardite, cardiomyopathie de Takotsubo, amylose cardiaque, insuffisance cardiaque, transplanté cardiaque, arythmie...
- extracardiaques : AVC, choc septique, rhabdomyolyse, insuffisance rénale chronique, diabète, polytraumatisme, post-opératoire, toxicité médicamenteuse...

Causes d'élévation chronique	Causes d'élévation aiguë	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie coronaire stable</li> <li>• Insuffisance cardiaque chronique</li> <li>• Cardiomyopathie hypertrophique</li> <li>• Amylose cardiaque</li> <li>• Insuffisance rénale chronique</li> <li>• Transplantation cardiaque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome coronarien aigu</li> <li>• Myocardite</li> <li>• Angioplastie coronarienne</li> <li>• Poussée d'insuffisance cardiaque</li> <li>• Tachycardie supraventriculaire</li> <li>• Chirurgie cardiaque</li> <li>• Défibrillation et cardioversion</li> <li>• Contusion cardiaque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Takotsubo</li> <li>• Chimiothérapies cardiotoxiques</li> <li>• Embolie pulmonaire</li> <li>• AVC ischémique ou hémorragique</li> <li>• Collapsus cardiovasculaire</li> <li>• Exercice physique très intense</li> <li>• Rejet aigu du greffon cardiaque</li> <li>• Septicémie</li> </ul>

**Tableau VII – Cause d'élévation chronique et aiguë de la troponine, d'après Ambrosi and al. [54]**

### 2.4.3 Valeur pronostique comme marqueur de l'étendue de la nécrose à l'USIC

Les scores de stratification du risque ischémique (GRACE et TIMI) à l'USIC qui inclue la mesure de la troponine, évaluent le pronostic de morbi-mortalité du patient et contribuent à évaluer la pertinence de l'instauration d'un traitement invasif (pontage aorto-coronarien, pose de stent...) [56].

### 2.4.4 Dernières recommandations : Suivi de traitement

La cardiotoxicité des chimiothérapies contenant des anthracyclines ou du Trastuzumab (Herceptin®) peut être évaluée précocement par le dosage de la troponine avant l'apparition des premiers signes échographiques.

Les recommandations de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO), qui date de 2012, préconisent un dosage de troponine avant et immédiatement après chaque cure de chimiothérapie aux anthracyclines. Elles préconisent également ce dosage pour les patients qui reçoivent du Paclitaxel ou du 5-FU avec des antécédents personnels de coronaropathie [54].

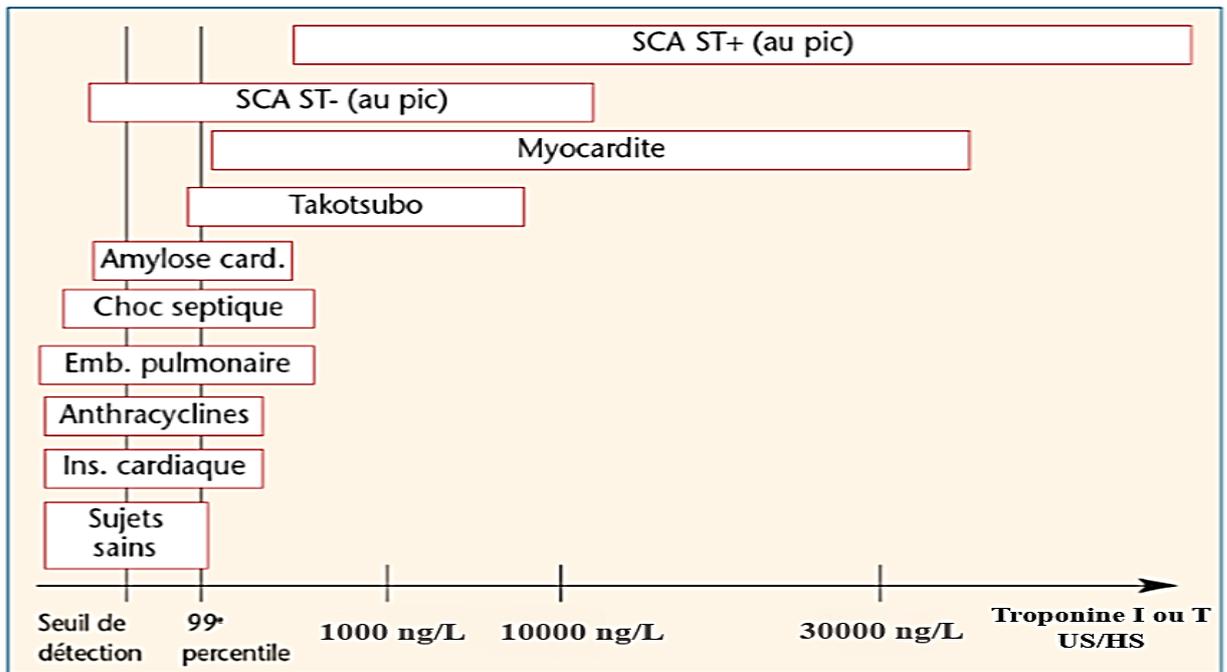


Figure 13 – Variations habituelles de la troponine US/HS dans diverses conditions, d'après Ambrosi et al. [54]

Le champ des indications de la troponine s'est donc élargi. La troponine n'est pas seulement un marqueur discriminant du SCA mais aussi a montré son utilité dans d'autres indications comme le suivi des chimiothérapies cardiotoxiques ou l'embolie pulmonaire.

## **PARTIE II – TRAVAIL PERSONNEL**

---

### **Evaluation d'une stratégie d'exclusion d'un syndrome coronarien aigu par un dosage unique de troponine de haute sensibilité : retour d'expérience du CH d'Annecy**

#### **INTRODUCTION**

La stratégie d'exclusion du SCA basée sur un seul dosage de troponine I US/HS négatif a été évaluée dans une étude princeps [1], à partir d'une cohorte de 6304 patients admis aux urgences pour suspicion de NSTEMI. Les patients étaient documentés dans le mois qui suivaient leur retour à domicile. La survenue d'un événement coronarien ou le décès du patient pendant cet intervalle était tracée. La VPN obtenue pour un seuil d'exclusion fixée à 5 ng/L (Troponine I HS Abbott©) était de 99,6%. Le délai entre la survenue de la douleur et le prélèvement était fixée à au moins 6h. Il a été proposé depuis de réduire ce délai à 3h [2].

Le raccourcissement de ce délai entre douleur et prélèvement contribue à améliorer la précocité du diagnostic et donc la prise en charge du patient. Le retour à domicile plus précoce des patients dont le SCA peut être exclu, améliore la fluidité des prises en charge aux urgences. Le raccourcissement de ce délai de prise en charge n'a pas encore été évalué en France.

Cette stratégie d'exclusion (« Rule-out ») du NSTEMI fait partie d'un algorithme de prise en charge de la douleur thoracique adopté après concertation entre urgentistes, cardiologues et biologiste de l'hôpital d'Annecy (cf. figure 1).

Nous proposons à travers une étude rétrospective bioclinique réalisée au CH d'Annecy d'évaluer cette stratégie sur une période comprise entre le 1er février

2015, date de mise en route du test de troponine I HS Abbott© au laboratoire, et le 15 octobre 2017 date d'arrêt d'utilisation de ce test.

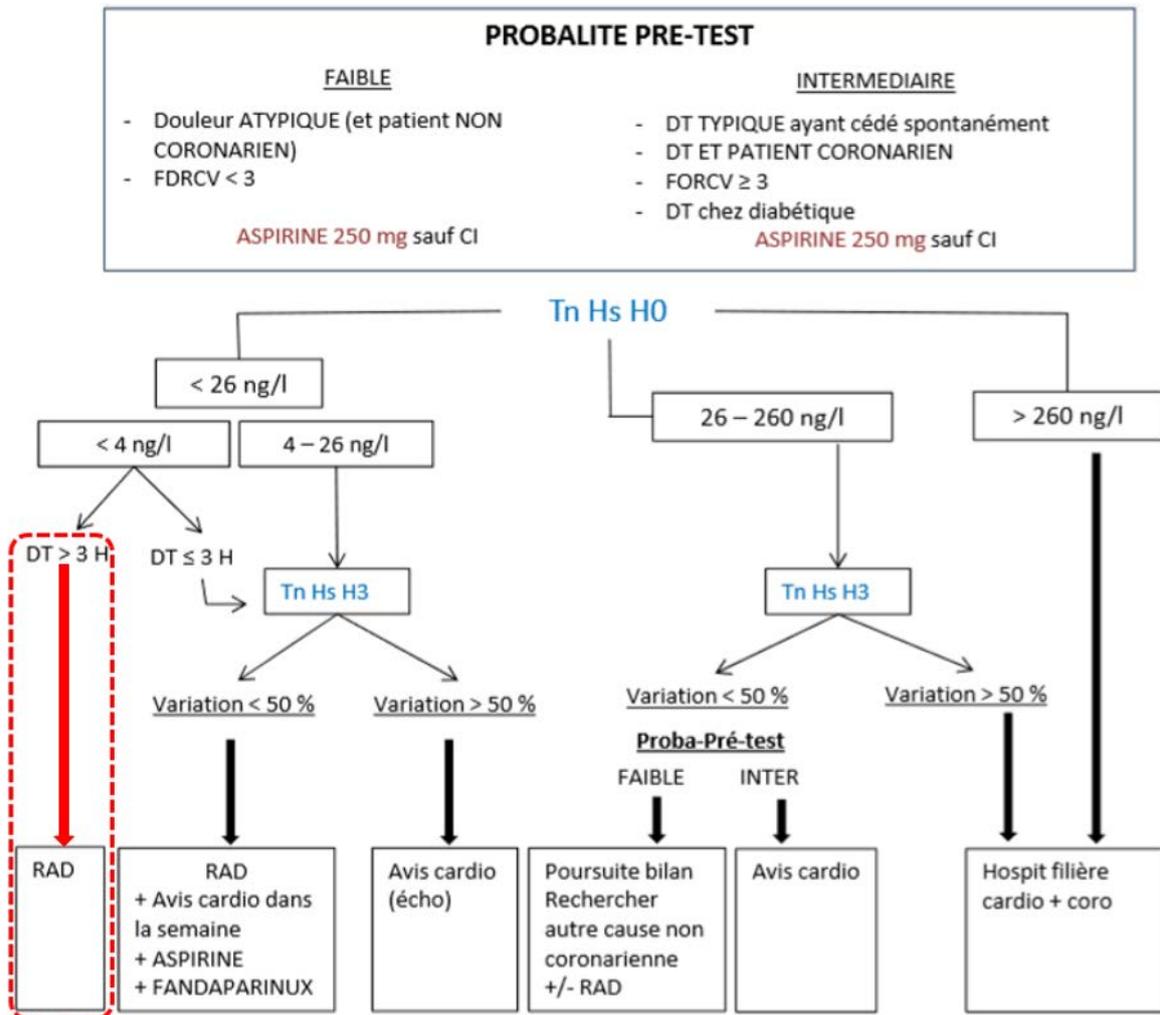


Figure 1 – Algorithme de prise en charge d'une douleur thoracique sans ECG contributif au SAU adulte d'Annecy entre 2015 et 2017

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

### Objectif de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive monocentrique évaluant la stratégie d'exclusion diagnostique d'un syndrome coronarien aigu ST – (NSTEMI) sur une population de patients se présentant pour douleur thoracique au service d'accueil des urgences adulte (SAU unités A/B) du centre hospitalier

d'Annecy avec un dosage unique de troponine I de haute sensibilité (TnI HS Abbott©) négatif (< 4 ng/L) réalisé entre 3h et 6h après la douleur.

## **Population**

L'inclusion des patients s'est faite entre le 1<sup>er</sup> février 2015 et le 15 octobre 2017, période d'utilisation du réactif de TnI HS Abbott© par le laboratoire du CH d'Annecy.

Il s'agit de sujets âgés de plus de 18 ans, consultant pour douleur thoracique sans ECG contributif et dont un dosage unique de TnI HS mesuré inférieur à 4 ng/L entre 3h et 6h après le début de la douleur. Un patient réadmis aux urgences plus d'un mois après un précédent épisode de douleur thoracique est considéré comme une nouvelle inclusion dans cette étude.

Les critères de non-inclusion comprennent les patients :

- mineurs
- n'ayant pas de douleur thoracique à l'admission
- présentant un ECG contributif
- ayant bénéficié d'un ou plusieurs dosages de TnI HS quel que soit le résultat
- avec un dosage réalisé hors suspicion de NSTEMI, à moins de 3h, à plus de 6h ou non renseigné par rapport à la douleur
- sans retour à domicile ou présentant une interruption (fugue ou refus) de prise en charge pendant le séjour aux urgences

Les patients ont été sélectionnés en fonction du résultat du dosage de la TnI HS validé par le service de biochimie puis triés en fonction du motif de consultation du service prescripteur.

Les données médicales, heure de prélèvement de la TnI HS, heure de rendu du résultat de TnI HS, prescriptions, diagnostics finaux, caractéristiques des

patients (FRCV), caractéristiques de la douleur thoracique avec : durée (> 20 minutes : évocatrice d'un SCA) et possible récurrence au repos ou à l'effort (> 1 : évocateur d'un angor) ont été relevés.

Les facteurs de risques cardiovasculaires (FRCV), l'histoire clinique, les résultats de l'examen clinique et l'ECG (12 ou 18 dérivations) ont été intégrés pour notre étude. Un prélèvement sanguin unique a été effectué sur tube hépariné pour la mesure de la TnI HS Abbott® à l'admission selon les recommandations du laboratoire de biologie médicale du CH d'Annecy. Le diagnostic final ajusté correspond au diagnostic étiologique proposé par l'urgentiste à la sortie du SAU.

### **Critères de jugement**

Le critère de jugement retenu est la survenue de SCA ou de décès toutes causes jusqu'à 1 mois (31 jours) après l'admission du patient aux urgences.

Le diagnostic définitif de réadmission ou motif d'hospitalisation à 1 mois a été confié par un jury d'adjudication composé de cardiologues du CH d'Annecy.

### **Suivi des patients à un mois**

Les patients suivis avaient des coordonnées téléphoniques et ont pu être appelés entre septembre 2018 et mars 2019. L'inclusion des patients dépend de leur consentement oral préalable à l'entretien téléphonique. Aucun refus des participants à cette étude n'a été relevé.

Les patients ont fait l'objet d'un suivi médical à un mois tracé au CH d'Annecy ou en dehors de celui-ci. 18 patients injoignables durant l'étude ont été documentés exclusivement à partir de leur dossier médical et inclus dans la population étudiée et suivi à un mois.

## **Traitement informatique des données**

Les résultats des dosages ont été sélectionnés à partir des extractions de la base de données informatisées du laboratoire de biologie médicale (Synergy® puis TDNextlab-TechniData©). Les données démographiques et cliniques correspondantes ont été extraites de la base des données informatisées des admission des patients aux urgences ou DMU (Dossier Médical des Urgences) et sur Orbis® (base des données informatisées des patients consultants ou hospitalisés au centre hospitalier d'Annecy).

Le recueil des données a été effectué à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2016. La collecte et le traitement des données personnelles et confidentielles des patients inclus et analysés sont conformes à la réglementation de la base des données informatisées du centre hospitalier d'Annecy (CHANGE).

## **Analyse des résultats**

Les analyses statistiques ont été élaborées à partir du logiciel SPSS Statistics 25.0 (IBM-France). Les comparaisons entre variables qualitatives ont été réalisées à l'aide des tests de Chi<sup>2</sup> ou de Fisher si les effectifs l'imposaient ( $N$  calculé  $< 5$ ). Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ( $\pm$  écart-type) ou médiane (EI : interquartiles) en l'absence de normalité de la distribution des variables.

## **RÉSULTATS**

### **Déroulement de l'étude**

11640 échantillons de TnI HS ont été analysés entre le 01/02/2015 et le 15/10/2017. 432 patients correspondant à un total de 444 passages aux urgences ont été retenus au final (Figure 2). Ces 444 passages correspondent à 405 patients qui ont pu être contactés par téléphone pour réaliser le suivi à 1 mois (Figure 3).

## Caractéristiques de la population de l'étude

Les patients inclus dans cette étude étaient âgés de 18 à 91 ans, la médiane d'âge est de 48 ans avec un sex ratio équilibré de 220 hommes pour 212 femmes (50.9 % des patients).

Les facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) sont par ordre d'importance le tabagisme (41%), la présence d'antécédents familiaux de coronaropathie au 1<sup>er</sup> degré (20.4%), l'hypertension artérielle (HTA) (19.4%), la dyslipidémie (11.6%) et le diabète (4.2%). L'antécédent personnel de coronaropathie est déjà connu pour 29 patients (6.7%) (Tableau 1).

La majorité des patients présente moins de 3 FRCV avec une moyenne de 1.8 ± 0.9 (Figure 4).

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	Tous les patients (N = 432)	
	Médiane	Ecart-type
Age (ans) : entre 18 et 91 ans	<b>48</b>	<b>15,7</b>
Homme	Nombre	Fréquence (%)
	<b>220</b>	<b>50,9</b>
<b>Facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV)</b>		
- Age (Homme > 45 ans ou Femme > 55 ans)	<b>192</b>	<b>44,4</b>
- Antécédents familiaux - Non renseignés	<b>88</b>	<b>20,4</b>
	17	3,9
- HTA	<b>84</b>	<b>19,4</b>
- Dyslipidémie	<b>50</b>	<b>11,6</b>
- Diabète	<b>18</b>	<b>4,2</b>
- Tabac - Non renseignés	<b>177</b>	<b>41</b>
	9	2,1
<b>Coronarien</b>	<b>29</b>	<b>6,7</b>
Nombre de FRCV	Moyenne	Ecart-type
	<b>1,8</b>	<b>0,9</b>

Tableau 1 – Caractéristiques des patients inclus

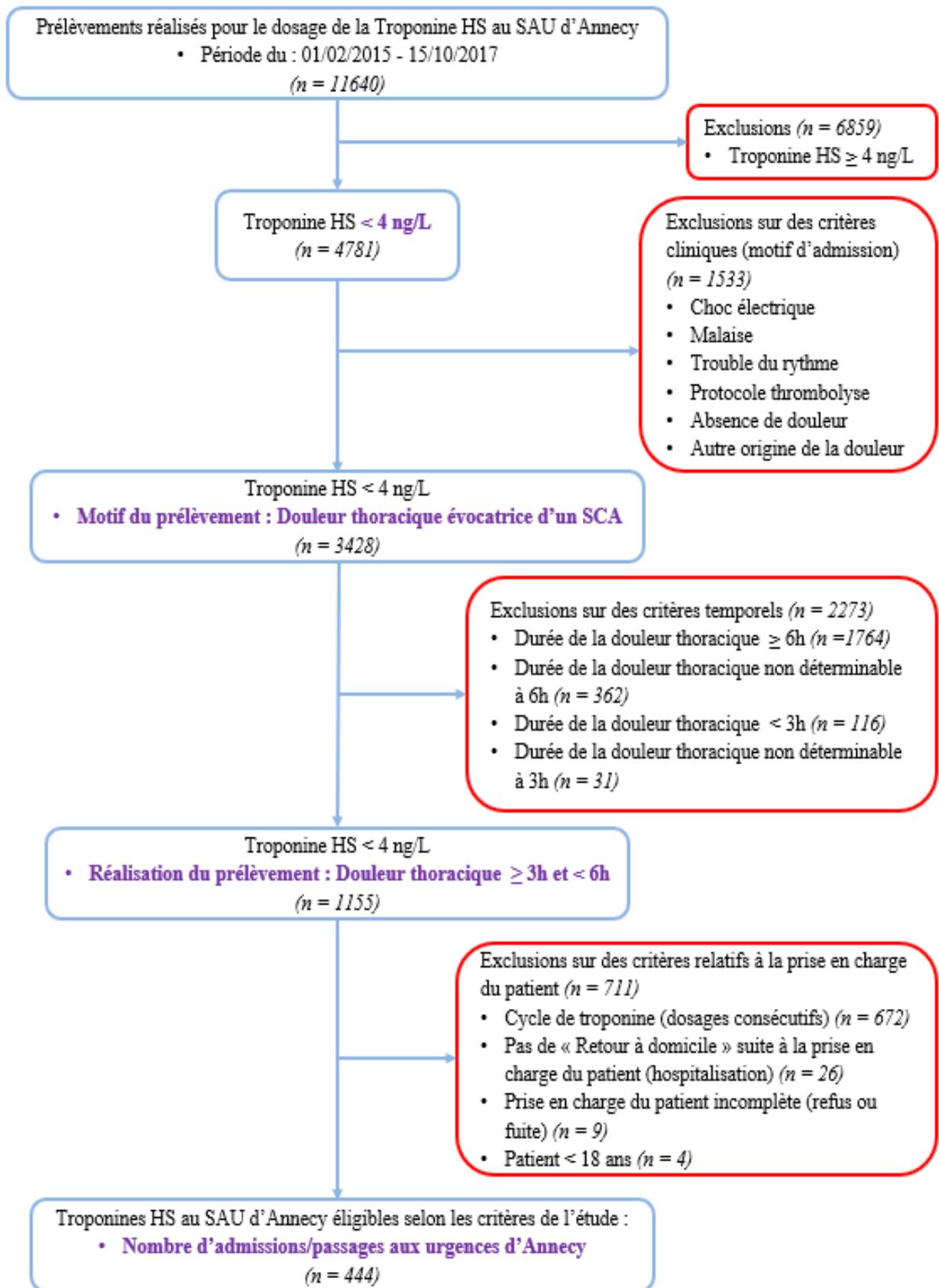


Figure 2 – Flowchart de la sélection des dossiers cliniques selon le dosage de la troponine I HS et les critères retenus pour l'étude

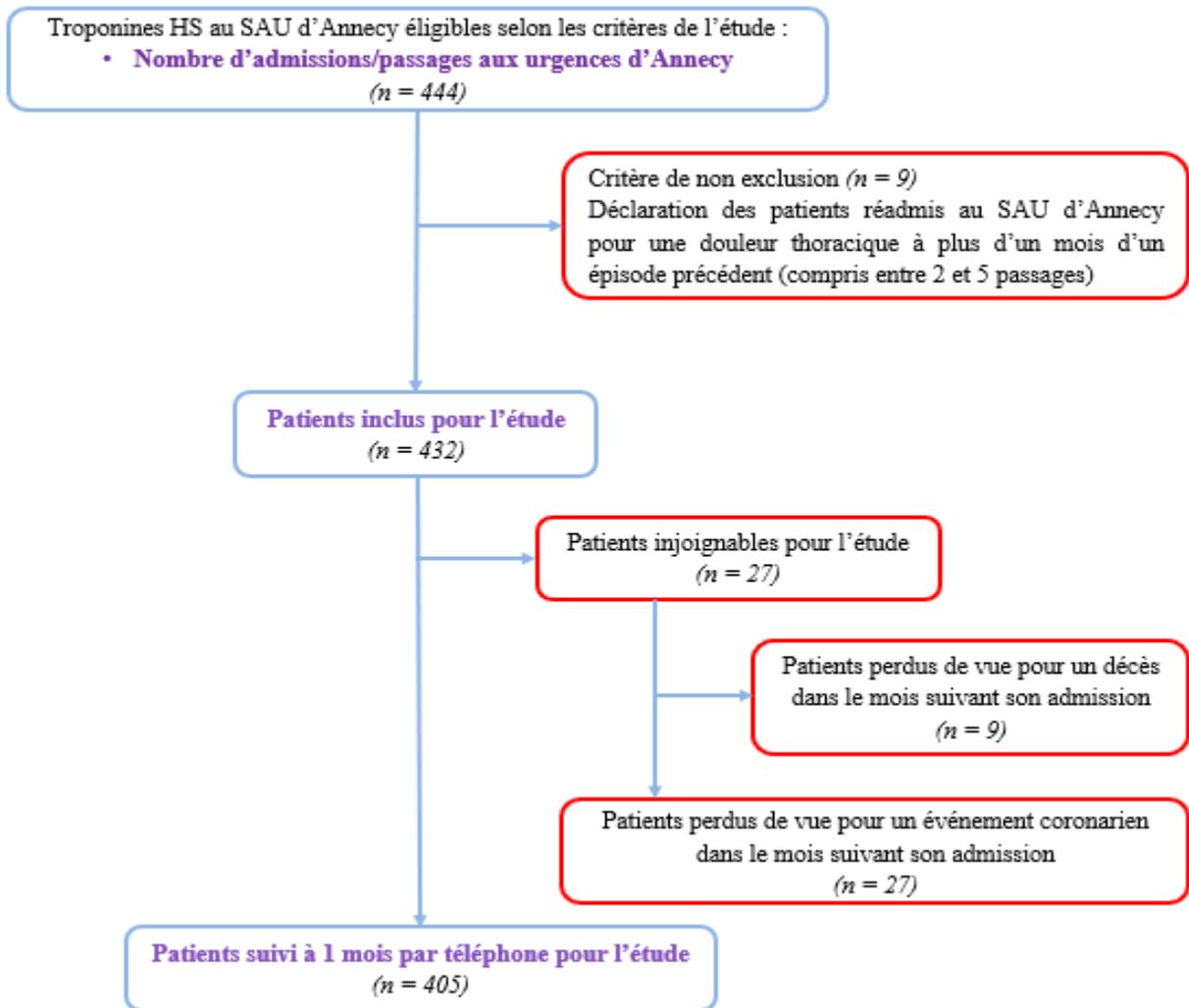


Figure 3 – Flowchart des suivis des patients à 1 mois

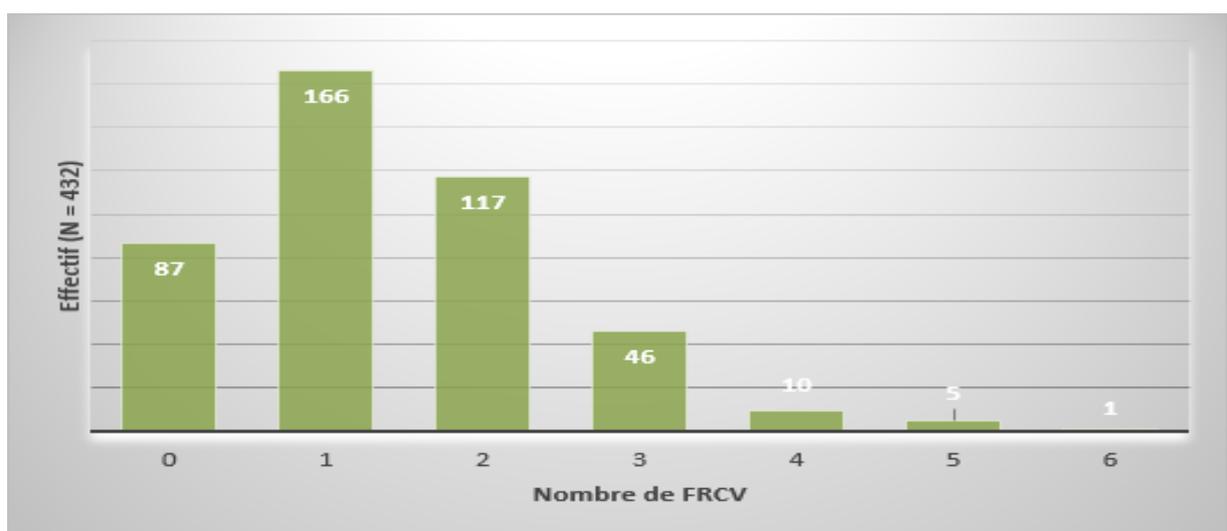


Figure 4 – Distribution du nombre de FRCV par patient

## Caractéristiques de la douleur thoracique à l'admission au SAU

La douleur thoracique lors de l'admission aux urgences est atypique dans 81.8% des cas, récidivante dans seulement 25.9% des cas. La durée de la douleur thoracique dépasse majoritairement les 20 minutes (81.8%) (Tableau 2).

## Caractéristiques des tracés ECG à l'admission au SAU (Tableau 3)

CARACTÉRISTIQUES DE LA DOULEUR	Toutes les admissions (N = 444)	
	Nombre	Fréquence (%)
Répétition de la douleur (> 1)	115	25,9
Douleur < 20 minutes	81	18,2
Type de la douleur		
- Typique	81	18,2
- Atypique	363	81,8
Risque de SCA selon la probabilité pré-test		
Faible	350	78,8
Intermédiaire	94	21,2
Heure de prélèvement de la troponine HS par rapport à la douleur thoracique	<i>Médiane (Q2)</i> 03h57	<i>[Q1 ; Q3]</i> [3h17 ; 4h50]

Tableau 2 – Distribution des caractéristiques de la douleur des patients pour l'ensemble des admissions au SAU lors de l'étude

CARACTÉRISTIQUES DES TRACÉS ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES	Toutes les admissions (N = 444)	
	Nombre	Fréquence (%)
Bloc de branche	22	5
Onde T négative	42	9,5
Sous ST (< 1 mm)	13	2,9
Sus ST non significatif	16	3,6
Electro entraîné (pacemaker)	1	0,2
<b>Interprétation de l'ECG</b>		
ECG normal	401	90,3
ECG non contributif	39	8,8
Non renseigné	3	0,7

Tableau 3 – Répartition des différents tracés électrocardiographiques pour l'ensemble des admissions au SAU lors de l'étude

### **Distribution des délais entre douleur thoracique et prélèvement sanguin pour mesure de la troponine I HS**

Une majorité des prélèvements de troponine I HS (235 prélèvements soit 52.9%) ont été réalisés dans les 3 à 4 heures suivant le début des symptômes (Figure 5). La médiane était de 03h57 (EI 3h17 ; 4h50) (Tableau 3).

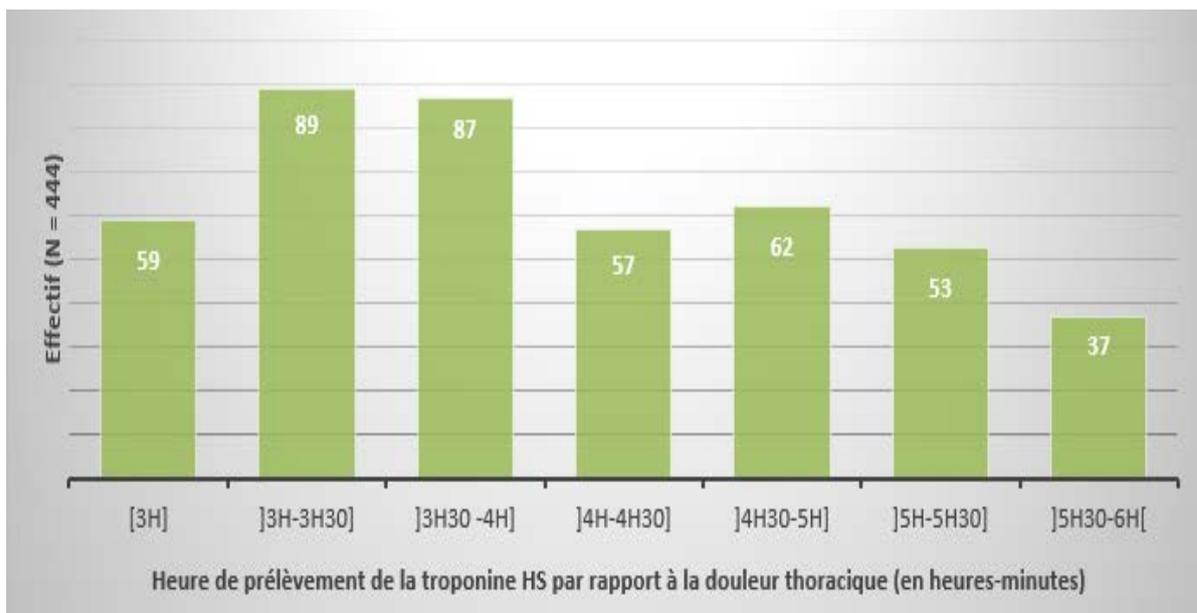


Figure 5 – Distribution des délais entre douleur thoracique et prélèvement sanguin pour mesure de la troponine I HS

### **Délai moyen entre prélèvement et rendu du résultat par le laboratoire (TAT)**

Le délai moyen entre le prélèvement et le rendu du résultat de TnI HS par le laboratoire de biologie médicale est de  $75 \pm 38$  minutes. 50% des prélèvements sont rendus dans un délai compris entre 53 et 88 minutes avec un délai de rendu minimal à 33 minutes et un maximal de 8h24 (Figure 6 ; Tableau 4). Le délai médian est de 67 minutes.

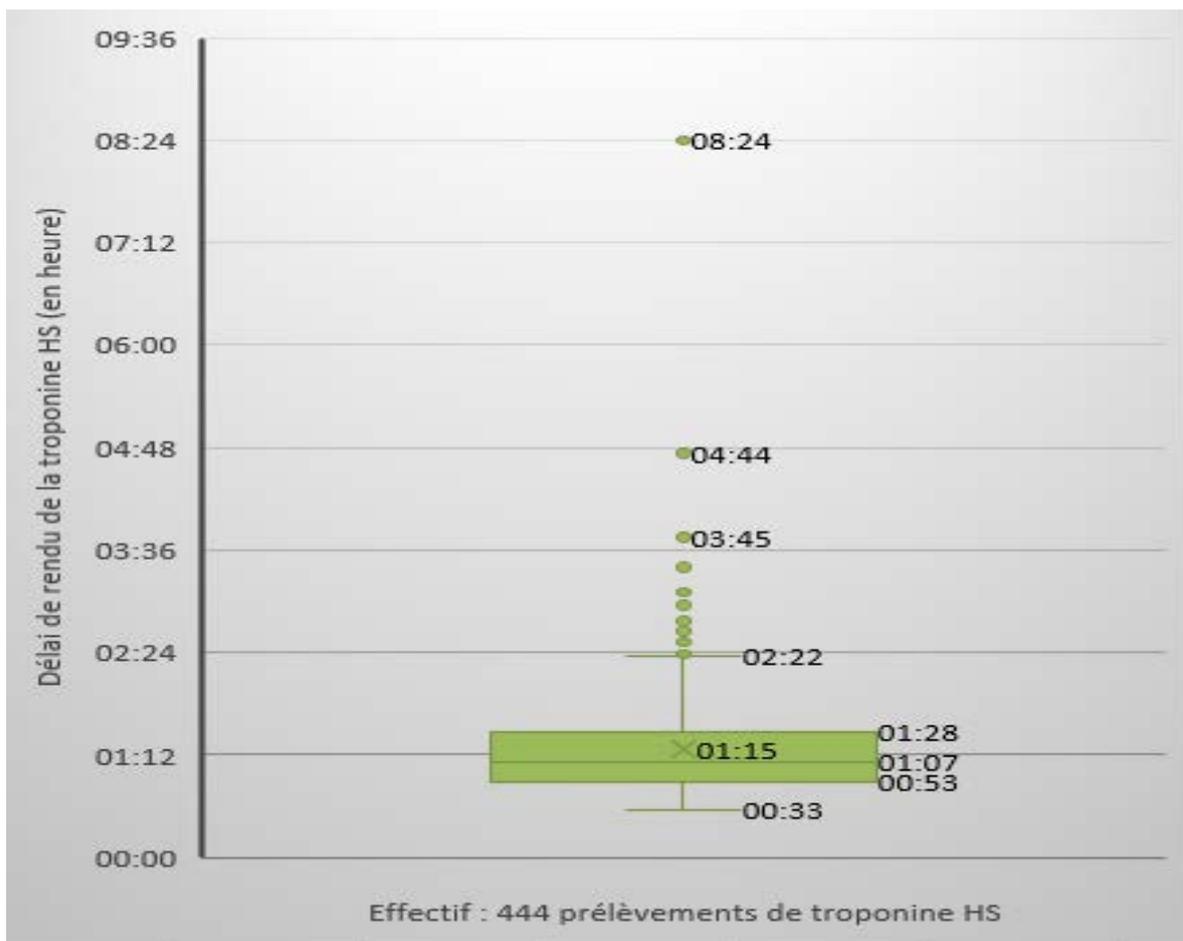


Figure 6 – Représentation graphique des délais entre prélèvement et rendu du résultat de la troponine I HS

DÉLAI MOYEN ENTRE LE PRÉLÈVEMENT ET LE RENDU DU RÉSULTAT DE LA TROPONINE HS	Tous les prélèvements (N = 444)
	Heures : minutes : secondes
<b>Moyenne +/- Ecart-type</b>	<b>01:15:51 +/- 00:38:03</b>
<b>Quartiles :</b> - Q1 :	00:53:00
- Médiane :	<b>01:07:00</b>
- Q3 :	01:28:45
<i>Minimum</i>	00:33:00
<i>Maximum</i>	08:24:00

Tableau 4 – Récapitulatif des données statistiques sur le délai entre prélèvement et rendu du résultat de la troponine I HS

## Diagnostiques ajustés retenus à la sortie du SAU

Parmi les diagnostics ajustés lors de l'admission, 4.7% sont étiquetés comme étant une cause d'origine cardiaque (péricardite aiguë (1.8%), trouble du rythme de type ACFA ou HTA (2.9%)) justifiant le dosage de la TnI HS. Viennent ensuite par ordre décroissant toutes les causes extra cardiaques avec la douleur thoracique/précordiale (49.1%), la douleur pariétale (26.4%), la douleur abdominale (6.3%), le malaise (5.0%) et l'anxiété (3.8%). Les autres causes non répertoriées comprennent les douleurs de localisation non spécifiques, les causes pulmonaires, le coma, l'anémie et les troubles mentaux (4.7%) (Tableau 5).

DIAGNOSTICS AJUSTÉS RETENUS AUX URGENCES	Toutes les admissions (N = 444)		
	Nombre	Fréquence (%)	
Trouble du rythme ou HTA	13	2,9	Causes cardiaques
Péricardite aiguë	8	1,8	
Douleur précordiale ou thoracique	218	49,1	Causes extracardiaques
Douleur pariétale	117	26,4	
Douleur abdominale	28	6,3	
Malaise	22	5,0	
Anxiété	17	3,8	
Autres	21	4,7	

Tableau 5 – Diagnostiques ajustés retenus à la sortie du SAU

## Prescriptions complémentaires réalisées au SAU

31 avis cardiologiques (7% des admissions) ont été demandés. Le traitement antiagrégant plaquettaire a été prescrit dans 70 cas (15.8% des admissions) (Tableau 6).

PRESCRIPTIONS COMPLÉMENTAIRES PENDANT L'ADMISSION	Toutes les admissions (N = 444)	
	Nombre	Fréquence (%)
Prescription d'une demande d'avis cardiologique	31	7
Prescription d'un antiagrégant plaquettaire (Aspirine)	70	15,8

Tableau 6 – Prescriptions complémentaires réalisées au cours de l'étude

### Performance diagnostique d'un dosage unique négatif de TnI HS dans l'exclusion du NSTEMI

A un mois de suivi, on n'enregistre aucun décès parmi les 423 patients inclus. Il n'y a aucune réadmission pour SCA déclarée parmi les 405 patients recontactés par téléphone. 39 patients ont été réadmis ou hospitalisés pour des causes extra-ischémiques dans le mois qui a suivi la prise en charge. Parmi eux, 19 présentaient une douleur thoracique. Aucune cause coronarienne n'a été mise en évidence après relecture des dossiers par le jury d'adjudication (Tableau 7). La valeur prédictive négative de l'exclusion du NSTEMI par un dosage unique de troponine I HS réalisé entre 3 et 6 heures de la douleur thoracique est donc de 100% dans la population étudiée.

SUIVI A 1 MOIS	Tous les patients (N = 432)	
	Nombre	Fréquence (%)
Décès toutes causes à 1 mois - Perdue de vue	0/423	0,0
	9	2,1
Réadmission pour SCA (STEMI/NSTEMI) - Perdue de vue	0/405	0,0
	27	6,3
Réadmission/Hospitalisation toutes causes à 1 mois - Perdue de vue	39/407	9,6
	25	5,8
- Dont douleur thoracique	19/407	4,7

Tableau 7 – Bilan du suivi à 1 mois des patients inclus

## DISCUSSION

Cette étude monocentrique est la première à notre connaissance réalisée dans un CH français proposant d'évaluer une stratégie d'exclusion diagnostique d'un SCA ST – à partir d'un dosage unique de troponine I HS négatif pour un délai entre douleur thoracique et prélèvement compris entre 3 et 6 heures.

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude est plus jeune ( $48 \pm 15.7$  ans vs  $64 \pm 16$  ans) et le sex ratio est aussi plus équilibré (50.3% vs 57% d'hommes) que celui des patients de l'étude princeps [1]. Cette différence d'âge peut s'expliquer par un nombre de FRCV plus faibles présentés par les patients de notre population étudiée (cf. ci-dessous). Puymirat and al. (2017), ont montré récemment sur 1941 patients SCA ST – une moyenne d'âge élevée ( $68.1 \pm 13.5$  ans) avec un déséquilibre du sex ratio (70% d'hommes) [3]. Il est logique que la population sélectionnée dans notre étude exempte d'événement ischémique postérieure (SCA ST -) et consultant aux urgences pour une cause extra coronarienne soit plus jeune qu'une population athéromateuse généralement plus âgée.

La fréquence de facteurs de risques cardiovasculaires mesurée dans notre groupe de patients ( $1.8 \pm 0.9$  au total) diffère de la publication princeps avec dans notre population une proportion plus faible d'hypertendus (19.4% vs 33%), de dyslipidémiques (11.6% vs 27%), de diabétiques (4.2% vs 16%) et de coronariens (6.7% vs 19%) [1;3-4]. Le tabagisme est un facteur de risque très présent chez les patients sélectionnés (41%).

La durée de la douleur supérieure à 20 minutes retrouvée chez la majorité des patients inclus dans notre étude (81.8%) ne constitue pas un signe discriminant prédisant la survenue imminente d'un SCA.

La non-récidive de la douleur, correspondant à la majorité (74.1%) de nos patients, peut être retenu comme un critère de non survenue du SCA.

Plus de 90.3% des patient inclus ont des ECG normaux sans troubles de la repolarisation. Parmi les ECG non contributifs de notre étude, nous retrouvons dans des proportions équivalentes à la publication princeps les mêmes anomalies : bloc de branche (5% vs 7%), élévation du segment ST non significatif (3.6% vs 3%), sous ST non significatif (2.9% vs 7%) et inversion de l'onde T (9.5% vs 13%) [1].

La probabilité clinique pré-test de SCA établie au SAU dans notre étude montre qu'une grande majorité (78.8% des admissions) présente un risque de SCA faible. La stratégie constituant à inclure la probabilité pré-test dans les critères d'exclusions de l'algorithme décisionnel de prise en charge du SAU est donc pertinente.

Le résultat du score calcique par scanner hélicoïdal est devenu depuis ces dernières années un élément essentiel complétant la prise en compte des FRCV. Cette technique non invasive permet de quantifier les dépôts calciques athéromateux coronariens. Il permet de prédire de façon souvent décisive la survenue future d'un événement coronarien ischémique et de justifier la mise en place de mesures prophylactiques qui en découlent [5].

La distribution des délais entre douleur thoracique et prélèvement des patients inclus dans cette étude suit une répartition gaussienne avec une majorité de prélèvements plus précoces et proches de H3 (entre la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> heure pour 52.9% des patients), permettant de conforter la pertinence de l'utilisation de l'algorithme de prise en charge dès la 3<sup>ème</sup> heure après la douleur.

Avec un délai médian entre prélèvement de troponine HS et rendu mesuré à 67 minutes (EI 53-98 minutes), le laboratoire a un délai de rendu supérieur à celui mesuré dans l'étude princeps (54 minutes (EI 33-85 minutes)) [1]. Le délai moyen entre le prélèvement de troponine HS et le rendu de  $75 \pm 38$  minutes (TAT) dans notre étude entre 2015 et 2017 est plus long que le TAT moyen

mesurée ( $42 \pm 12$  minutes) pour la même chaîne robotisée et dans ce même laboratoire dans une étude publiée [6]. Dans cette étude, il avait été confirmé que la réalisation des analyses de façon consolidée et les temps limités d'attente des prélèvements aux différentes étapes pré-analytiques (convoyage, centrifugation) réduisaient les fluctuations de délai moyen de traitement des prélèvements. Les différences constatées par rapport à cette publication s'expliquent d'une part par le maintien des valeurs extrêmes dans les statistiques, correspondant à des pannes de la chaîne robotisée et d'autre part par un temps analytique plus long (18 minutes pour un dosage de Tn I HS Abbott© sur ARCHITECT®) par rapport aux dosages de chimie de l'étude de 2011 (moins de 10 minutes en moyenne).

95.3% des patients admis aux urgences inclus dans notre étude ont un diagnostic étiologique ajusté de sortie comportant une cause extracardiaque. Les diagnostics rétrospectifs définitifs établis *a posteriori* par le comité d'adjudication sont strictement en accord avec ceux établis au moment de la prise en charge du patient. La concordance stricte de ces diagnostics renforce la pertinence de l'algorithme de prise en charge proposé initialement au SAU du CH d'Annecy.

Il n'existe actuellement pas de consensus dans la prescription d'une demande d'avis cardiologique au SAU. Si la troponine est négative et l'ECG non contributif, cette demande n'est plus justifiée. Les avis cardiologiques demandés pour 7% des admissions concernées dans notre étude sont probablement la conséquence « d'un effet prescripteur-dépendants » (changement de semestre d'internat, nouvelle équipe soignante) ou liées à une incertitude diagnostique (ECG séquellaire, pathologie cardiaque rare).

La VPN obtenue est de 100% dans l'exclusion diagnostique du SCA ST – pour un dosage unique de TnI HS négatif entre 3 et 6 heures après la douleur, ce qui permet de valider cette stratégie et de confirmer les résultats des études déjà

réalisées [1]. Les urgences hospitalières sont confrontées à des difficultés organisationnelles se traduisant par des délais de prise en charge des patients souvent retardés. Accélérer le diagnostic d'exclusion du SCA ST – contribue à limiter ces retards sans pour autant être délétère pour les patients.

### **Limites de l'étude**

Le recueil rétrospectif des données nous a exposé aux données manquantes qui restent toutefois limités dans notre étude (< 10% de perdus de vue soit 27 patients). D'autre part, les résultats de VPN de cette étude réalisée à partir d'une base de 405 patients hospitalisés exclusivement au centre hospitalier de la région d'Annecy mériteraient d'être confirmés sur des effectifs plus importants avec un recrutement multisite. Cette étude n'a pas été réalisée à l'aveugle stricte puisque le comité d'adjudication pour établir le diagnostic final s'est appuyé au départ sur le diagnostic ajusté proposé à la sortie au SAU par l'urgentiste complété éventuellement par d'autres données cliniques ou examens réalisés après hospitalisation (épreuve d'effort).

### **CONCLUSION**

Cette étude confirme la pertinence de la stratégie d'exclusion diagnostique du SCA ST –, avec une VPN à 100% au SAU du CH d'Annecy établie sur un dosage unique de troponine I HS négatif (< 4ng/L) pour un délai entre douleur thoracique et prélèvement compris entre 3 et 6 heures. Le délai moyen entre prélèvement et rendu du résultat de TnI HS par le laboratoire est de  $75 \pm 38$  minutes. Le RENAU (Réseau Nord Alpin des Urgences) propose une harmonisation des prescriptions, procédures, référentiels et des pratiques de soins pour les centres hospitaliers de l'Arc Alpin. Notre travail s'inscrit dans les objectifs de la sous-commission du BioRENAU qui est de proposer des algorithmes communs de prescriptions de biologie répondant aux recommandations officielles et à des études publiées sur des sujets variés tels

que la toxicologie d'urgence, la prescription des D-Dimères, du BNP/Nt-proBNP et la prise en charge de la douleur thoracique au SAU.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Shah AS, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, Mills NL. (2015). High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: A cohort study. *The Lancet*,386(10012):8.
- [2] Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Windecker S. (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*,37(3):48.
- [3] Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, Danchin N. (2017). Acute myocardial infarction: Changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French registry of acute ST-elevation or non-ST-elevation myocardial infarction) 1995 to 2015. *Circulation*,136(20):11.
- [4] Chenevier-Gobeaux C, Deweerdt L, Cantero AV, Renaud B, Desmaizières B, Charpentier S, Lefèvre G. (2018). Multi-centre evaluation of recent troponin assays for the diagnosis of NSTEMI. *Practical Laboratory Medicine*,11(2):9.
- [5] Sandfort V, Bluemke DA. (2017). CT calcium scoring. History, current status and outlook. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 98(1):7.
- [6] Beaune G, Chanzy B, Jund J, Razimbaut AL, Dremont C. (2012) Impact de la robotisation sur le traitement des analyses de biochimie d'urgence : l'expérience du centre hospitalier de la région d'Annecy. *Spectra Biologie*,194(5):5.

# **CONCLUSIONS**

---

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Vincent THOMAS

**TITRE :** EVALUATION D'UNE STRATEGIE D'EXCLUSION D'UN SYNDROME CORONARIEN AIGU PAR UN DOSAGE UNIQUE DE TROPONINE DE HAUTE SENSIBILITE : RETOUR D'EXPERIENCE DU CH D'ANNECY

**CONCLUSION :**

La troponine (Tn) est devenue un biomarqueur incontournable, pour diagnostiquer ou exclure un SCA chez un patient admis pour douleur thoracique au SAU, surtout lorsque l'ECG n'est pas contributif.

L'avènement des Tn « hypersensibles » plus fiables et plus précises que les Tn conventionnelles, ont permis l'amélioration de la précocité du diagnostic de SCA et la réduction de « la zone grise » d'imprécision dans les concentrations basses qui justifiait auparavant des investigations complémentaires souvent inutiles entraînant un allongement des durées moyennes de séjour.

L'hétérogénéité des techniques de dosages de Tn et de leur performance explique l'absence de consensus des algorithmes de prise en charge de la douleur thoracique.

Les médecins du CH d'Annecy suivent un algorithme incluant un seuil d'exclusion du SCA par la troponine I US/HS Abbott® (TnI HS) à 4 ng/L, pour un seul prélèvement effectué au moins 3 heures après la douleur.

Nous proposons d'évaluer cette stratégie à partir d'une étude rétrospective menée sur 405 patients admis au SAU entre le 1er février 2015 et le 15 octobre 2017 pour douleur thoracique sans ECG contributif. Cette évaluation a consisté à documenter cliniquement ces patients dans le mois qui a suivi leur admission au SAU en traçant spécifiquement la survenue d'éventuels épisodes ischémiques d'origine coronarienne.

Selon notre étude, la VPN de la TnI HS est de 100% pour un prélèvement effectué entre 3 et 6 heures (médiane = 3h57) après la douleur car aucun des 405 patients documentés n'a présenté d'événement ischémique dans le mois suivant son admission au SAU. Le délai moyen écoulé entre le prélèvement et le rendu du résultat par le laboratoire était de 75 ± 38 minutes.

Cette étude permet de valider cette stratégie diagnostique d'exclusion du SCA ST – proposée au CH d'Annecy permettant de réaliser un prélèvement unique pour mesurer la TnI HS 3 heures après la douleur.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

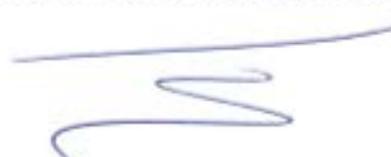
Grenoble, le : 17.05.19

**LE DOYEN**



Pr. Michel SÈVE  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SÈVE

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**



**Pr. Patrice FAURE**

# **ANNEXES**

---



Médecins responsables :  
 Dr Loïc BELLE - Dr François-Xavier AGERON - Dr Cécile VALLOT  
 Chef de projet - Biostatisticienne : Mme Claire MORVAN

Centre Hospitalier Annecy Genevois (CHANGE)  
 1, avenue de l'hôpital  
 Epagny - Metz Tessy - BP 90074  
 74374 PRINGY

Tel. 04 50 63 64 44 - Fax : 04 50 63 64 40  
 Mail : renau.secr@ch.annecygenevois.fr

<http://www.renau.org>

## **Annexe 1 : PROJET DE RECHERCHE RENA U - TROPONINE et DOULEURS THORACIQUE H3-H6**

### **Coordinateur(s)/Investigateur(s)/Encadrant(s)/Etudiant(s) :**

Thomas Rocher, Urgentiste, CH Annecy Genevois  
 Gaspard Beaune, Biologiste, CH Annecy Genevois  
 Loïc Belle, Cardiologue, CH Annecy Genevois  
 Cécile Ricard, Biostatisticienne, CH Annecy Genevois

### **Titre :**

Evaluation de l'exclusion d'un SCA non ST+ sur un dosage unique de troponine HS chez des patients présentant une douleur thoracique ayant débuté entre 3h et 6h avant le dosage au SAU du CH d'Annecy

### **Contexte, introduction :**

Le dosage de troponine HS est en place depuis le 1er février 2015 au SAU du CHANGE Annecy. Il est associé à un algorithme de PEC des patients présentant une douleur thoracique. Le diagnostic de SCA non ST+ est exclu chez les patients présentant une douleur depuis plus de 3 heures et une première troponine négative. Les dernières recommandations de l'ESC d'août 2015 proposent une exclusion du diagnostic de SCA non ST+ avec un seul dosage de troponine mais pour une douleur de plus de 6 heures. Nous évaluons la procédure du CHANGE d'Annecy pour les patients avec une douleur comprise entre H3 et H6.

### **Objectif principal :**

Evaluer l'exclusion d'un SCA non ST+ via un dosage unique de troponine pour des patients présentant une douleur thoracique ayant débuté entre 3h et 6h avant le dosage.

### **Objectifs secondaires :**

Explorer cette exclusion dans des sous-groupes de patients non prédéfinis

### **Critères de jugement :**

Complications cardio-vasculaire à 1 mois : décès, infarctus de type I, (AIC ?)

### **Type d'étude :**

Rétrospective mono-centrique observationnelle, sur 2015-2016-2017.

### **Population concernée**

Patients avec un dosage de troponine < 4 ng/mL aux urgences entre le 01/02/2015 et le 16/10/2017 et présentant une douleur thoracique ayant débuté entre 3 et 6 heures à leur admission au centre hospitalier et concordant avec un retour à domicile après son admission au SAU.  
 Critères exclusion : dosage de troponine hors contexte (hors recherche d'exclusion de SCA non ST+), dosage réalisé sur DT < 3 heures, dosage avec date de début de douleur non renseignée, patients fugueurs, patients mineurs et patients injoignables (considérés comme « perdu de vue » par les investigateurs de l'étude)



Médecins responsables :  
 Dr Loïc BELLE - Dr François-Xavier AGERON - Dr Cécile VALLOT  
 Chef de projet - Biostatisticienne : Mme Claire MORVAN

Centre Hospitalier Annecy Genevois (CHANGE)  
 1, avenue de l'hôpital  
 Epagny - Metz Tassy - BP 90074  
 74374 PRINGY

Tel. 04 50 63 64 44 - Fax : 04 50 63 64 40  
 Mail : renau.secr@ch.annecygenevois.fr

<http://www.renau.org>

### Recueil des données

Hors base RENAU, nouvelles variables :

- extraction réalisée à partir des données du système de gestion du laboratoire de la liste des dosages de troponine du 01/02/2015 au 16/10/2017 au SAU
- sélection des < 4 ng/mL
- sélection des dossiers patients selon critères d'inclusion et d'exclusion
- Recueil des variables dans la base de données hospitalière, éventuellement complété à l'appel téléphonique
- Suivi des patients avec un rappel téléphonique pour recueil des évènements survenus dans le mois qui suivait la sortie

### Analyses statistiques

Analyses descriptive.

### Retombées

Evaluation/modification des procédures de PEC des douleurs thoraciques au SAU.  
 Publication  
 Prérequis d'un travail prospectif d'évaluation d'une nouvelle troponine HS (Siemens) prochainement commercialisée (1<sup>er</sup> trimestre 2017)

## Annexe 2 : Dictionnaire des variables

1	NOM	1 seul, le principal (attention aux noms composés), nom marital en cas de mariage, nom de jeune fille sinon (divorcé compris)
2	PRENOM	1 seul, le principal (attention aux prénoms composés)
3	SEXE	Masculin ou Féminin (si changement de sexe, à prendre en compte)
4	DDN	Date de naissance de type JJ/MM/AAAA
5	DATE/HEURE ADMISSION SAU	Date d'entrée aux Urgences d'Annecy, noté sur le CR ORBIS par l'IOA (régulateur) de type JJ/MM/AAAA Heure d'entrée aux Urgences d'Annecy, noté sur le CR ORBIS par l'IOA (régulateur) de type HH:MM
6	AGE	Au moment de la prise en charge au SAU (calculé à partir de la DDN et de la date d'admission au SAU) ; Compris entre 18 et 99 ans
7	FRCV	Age (H > 45 ans ou F > 55 ans) au moment de la prise en charge aux Urgences d'Annecy (prise en compte automatique selon la variable n°6) ATCD familiaux (IDM chez frères/sœurs/parents < 65 ans) HTA = PAS à 140 mmHg et/ou PAD 90 mmHg au diagnostic ou ATCD d'HTA ou présence de médicaments antihypertenseurs à l'admission au SAU (diurétiques, IEC, IC, bêtabloquants, aliskirène, antihypertenseurs centraux, alpha bloquants, minoxidil) Dyslipidémie : Hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie isolée ou dyslipidémie mixte au diagnostic ou ATCD de dyslipidémie ou présence de médicaments hypocholestérolémiants à l'admission au SAU (statines, résines, fibrates) Diabète : ATCD de type 1 ou 2 traité ou non ou présence de médicaments antidiabétiques oraux ou d'insuline à l'admission au SAU Tabagisme en cours dans les 2 dernières années (dès 1 cigarette/jour ou sevré depuis moins de 2 ans). Le tabagisme électronique n'est pas un FRCV
8	ATCD PERSONNELS	Coronariens : coronaropathie ne relevant pas d'un syndrome coronarien aigu. Recoupe les différentes phases évolutives de l'atteinte coronarienne, y compris le post infarctus, à l'exclusion des situations où l'obstruction coronarienne domine la présentation clinique (syndrome coronarien aigu).
9	CARACTERISTIQUES DE LA DOULEUR	Délai d'apparition de la douleur thoracique avant le prélèvement sanguin au SAU, format de type HH:MM ; Compris entre 3 et 6 heures Durée de la douleur thoracique inférieure à 20 min (OUI ou NON) : argument clinique d'exclusion du SCA ST- Répétitions de la douleur (nombre > 1 : OUI ou NON) Type de douleur : Typique ou Atypique. Une douleur typique se caractérise par la présence de 2/6 critères de l'algorithme du SAU au minimum (Rétro-sternale ou médiane

		antérieure (1); Striction ou brûlure profonde (2); Irradiation Membres supérieurs, mâchoire, cou (3); Semblable à une douleur coronarienne préalable (4); Précédée de douleurs d'effort, ou au repos et de même type (5); Nitro-sensible (angor) (6)).
		Texte libre : Description de la douleur dans le dossier ORBIS par le soignant en charge du patient.
10	ECG	Bloc de branche (BBG ou BBD décrit sur l'observation)
		Onde T négative (présence d'ondes T négatives décrites sur l'observation)
		Electro entraîné = pacemaker (notion de rythme électro-entraîné sur l'observation)
		Sous ST<1mm (sous décalage du segment ST décrit dans l'observation)
		Sus ST non significatif (décrit dans l'observation)
		Texte libre (Contributif : sous ST>1mm et/ou explicité dans le CR d'ORBIS par le médecin en charge du patient), commentaires particuliers sur l'ECG (type : BAV, ACFA...)
11	PROBABILITE PRE-TEST : RISQUE	Faible : [douleur atypique (variable n°9) et patient non coronarien (variable n°8) + FRCV < 3 (variable n°7)] Score établi selon les variables n°7/8/9 grâce à un calcul automatique
		Intermédiaire : [douleur typique (variable n°9)] ou [douleur atypique (variable n°9) et patient coronarien (variable n°8)] ou [FRCV ≥ 3 (variable n°7)]
		Score établi selon les variables n°7/8/9 grâce à un calcul automatique
12	DATE/HEURE PRELEVEMENT TROPO (SAU)	Date du prélèvement de la troponine aux Urgences d'Annecy, noté sur le CR ORBIS de type JJ/MM/AAAA
		Heure du prélèvement de la troponine aux Urgences d'Annecy, noté sur le CR ORBIS de type HH : MM
13	DATE/HEURE ENREGISTREMENT TROPO (LBM1)	Date de l'enregistrement du prélèvement biologique pour le dosage de la troponine au laboratoire d'Annecy, noté sur le logiciel de validation (Nextlab/Synergie) de type JJ/MM/AAAA
		Heure de l'enregistrement du prélèvement biologique pour le dosage de la troponine au laboratoire d'Annecy, noté sur le logiciel de validation (Nextlab/Synergie) de type HH : MM
14	DATE/HEURE DOSAGE TROPO (LBM2)	Date de la validation technique/biologique du dosage de la troponine au laboratoire d'Annecy (libération résultat sur le logiciel ORBIS), noté sur le logiciel de validation (Nextlab/Synergie) de type JJ/MM/AAAA
		Heure de la validation technique/biologique du dosage de la troponine au laboratoire d'Annecy (libération résultat sur le logiciel ORBIS), noté sur le logiciel de validation (Nextlab/Synergie) de type HH : MM
15	DELAI PEC LABORATOIRE	Intervalle entre le moment de l'enregistrement du prélèvement biologique et le rendu du résultat par le laboratoire, en heure, de type HH : MM (TAT interne)
16	DELAI PEC BIOLOGIQUE	Intervalle entre le moment du prélèvement biologique et le rendu du résultat par le laboratoire, en heure, de type HH : MM (TAT)
17	DEMANDE AVIS CARDIO	Présence ou absence d'une demande d'avis du cardiologue sur le CHANGE (téléphonique, consultation, relecture du dossier médical, interprétation ECG/Radio)

18	RAD TRAITEMENT	Nouvelle prescription d'antiagrégants plaquettaires lors de la prise en charge au SAU (voir sur le logiciel DPU) et administration per-PEC d'Aspégic 250/500mg IV et administration d'Aspégic 1g per os
		Nom en dénomination commune internationale (DCI) : Aspirine (Kardégic <sup>®</sup> ), Aspirine 250/500mg IV (Aspégic <sup>®</sup> ), Aspirine 1g per os (Aspégic <sup>®</sup> ), Prasugrel (Efient <sup>®</sup> ), Clopidogrel (Plavix <sup>®</sup> ), Ticagrelor (Brilique <sup>®</sup> )
19	DIAGNOSTIC FINAL	Etiologie formelle retenue par le médecin (case « Diagnostics » dossier ORBIS) selon des arguments cliniques, radiologiques et biologiques.
20	SUIVI À 1 MOIS (31J APRÈS LE RAD)	Décès : toute cause confondue, à examiner au cas par cas par le groupe de cardiologie
		Hospitalisation : toute cause confondue, à examiner au cas par cas par le groupe de cardiologie
		Ré-hospitalisation pour une douleur thoracique : dans le mois suivant son passage au SAU (31j)
		Motif : à consulter dans le dossier clinique original et à examiner au cas par cas par le groupe de cardiologie. A remplir si Décès ou Hospitalisation.
		Lieu de la prise en charge : localisation de l'hospitalisation/décès (établissement public/privé, domicile). A remplir si Décès ou Hospitalisation.
		Texte libre : Précisions (motifs, nombre d'hospitalisation, lieux multiples...)
21	CONTACT	N° téléphone + nom du patient (fixe/portable) et/ou N° téléphone de son médecin traitant + nom et/ou N° téléphone de son cardiologue + nom et/ou autre
		Date d'appel pour le recueil des données (si plusieurs tentatives, prise de rdv téléphonique)
		Texte libre : si perdu de vue + motif, numéros utiles complémentaires. Passage suivant au CHANGE.

# BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] Mokrani Z, Blanc C, Illi N, Peyras F, Morin K. (2009). Épidémiologie des douleurs thoraciques hospitalisées en UHCD. *Journal Européen Des Urgences*,22(6):A57.
- [2] Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Windecker S. (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*,37(3):48.
- [3] Puymirat E. (2013). Evolution de la prise en charge et du pronostic des syndromes coronariens aigus en France entre 1995 et 2010. Thèse d'Université en Cardiologie, Option Epidémiologie, Paris, Université Paris Descartes,99.
- [4] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*.,380(9859):33.
- [5] [En ligne] Maladies cardio-neuro-vasculaires / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil - InVS. (2018) [Cité le 18/04/2019]. Disponible : <https://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires>
- [6] Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Chaitman B, Bax J, White H. (2019). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*,40(3):33.
- [7] Laugaudin G, Kuster N, Petiton A, Leclercq F, Gervasoni R, Roubille F, and al. (2016). Kinetics of high-sensitivity cardiac troponin T and I differ in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary coronary intervention. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*,5(4):9.

- [8] Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, Mueller C, and al. (2013). Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *American Heart Journal*,165(3):7.
- [9] Mueller C. (2014). Biomarkers and acute coronary syndromes: An update. *European Heart Journal*,35(9):4.
- [10] Hamm C, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. (2011). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*,32(23):55.
- [11] Libby P. (2001). Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*.,104(3):7.
- [12] McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. (2011) Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *American Journal of Medicine*,124:7.
- [13] Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, and al. (2018). ESC Scientific Document Group, ESC 2017 Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*,39(2):58.
- [14] Campeau L. (1976). Letter: grading of angina pectoris. *Circulation*,54:2.
- [15] Gosselin G. (2008). Thérapeutique médicamenteuse agressive de l'angor stable : avec ou sans angioplastie (étude COURAGE). *Revue Médicale Suisse*,4:5.
- [16] Canto JL, John G et al. (2002). Atypical presentations among medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *American Journal of Cardiology*,90(3):5.
- [17] [En ligne] Hofliger P, Piano V. (2007) Le risque cardiovasculaire global. Collège de Médecine Générale de Nice. [Cité le 17/05/2019]. Disponible : <https://nice.cngc.fr/IMG/pdf/1-RCV.pdf>

- [18] Robertson JO, Ebrahimi R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW, Lincoff AM. (2014). Impact of cigarette smoking on extent of coronary artery disease and prognosis of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: An analysis from the ACUITY trial (acute catheterization and urgent intervention triage strategy). *Journal of the American College of Cardiology : Cardiovascular Interventions*,7(4):7.
- [19] Savonitto S, Ardissino D, Topol EJ and al. (1999). Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes, *Journal of the American Medical Association*.281(8):6.
- [20] Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. (2009). Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction ? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*,4(11):9.
- [21] Ramsay G, Podogrodzka M, McClure C, Fox KA (2007). Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: the GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation. *QJM*,100(1):7.
- [22] Correia LC, Ferreira F, Kalil F, Silva A, Pereira L, Carvalhal M, Noya-Rabelo M. (2015). Comparison of ACUITY and CRUSADE Scores in Predicting Major Bleeding during Acute Coronary Syndrome. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*,105(1):7.
- [23] Bellemain-Appaix A, Collet J-P, Montalescot G. (2010). Syndromes coronaires aigus. *EMConsulte – Cardiologie*,5(3):21.
- [24] Allali Y, Montalescot G, Collet J. (2007). Quelle dose d'aspirine dans le syndrome coronaire aigu ? *Medecine Therapeutique*,14(5):10.
- [25] Wiel E, Assez N, Goldstein P. (2012). Stratégie de prise en charge des syndromes coronariens aigus. *EMConsulte - Médecine Urgence*,7(4):15.
- [26] Lavoine, A., Cauliez, B. (2004). Les troponines I et T cardiaques : des marqueurs spécifiques du cardiomyocyte Cardiac troponin I and T : specific biomarkers of cardiomyocyte. *La revue de médecine interne*,9.
- [27] Aussillous B. (2014). L'augmentation de la troponine à la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral : une revue de la littérature. Thèse d'exercice en Médecine générale, Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier,83.

- [28] [En ligne] Fiche du Précis de Biopathologie - Biomnis (2012). [Cité le 10/04/2019]. La troponine. Disponible : <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/TROPONINES.pdf>
- [29] [En ligne] Rapport HAS (2010) ; [Cité le 08/04/2019]. Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire. Disponible : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/rapport\\_marqueurs\\_cardiaques.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/rapport_marqueurs_cardiaques.pdf)
- [30] Berroëta C, Provenchère S, Mongredien A, Lasocki S, Benessiano J, Dehoux M, Philip I. (2006). Dosage des isoformes cardiaques des troponines T ou I : intérêt en cardiologie et en anesthésie-réanimation. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*,25(10):11.
- [31] [En ligne] Lefevre G. (2017) Algorithmes d'utilisation des dosages de troponines ultrasensibles, le point en 2017. Journées Francophone de Biologie Médicale [Cité le 09/05/2019]. Disponible : <http://jfbm.fr/B5-LefevrealgorithmetroponineUS.pdf>
- [32] Apple F, Jaffe, A. and al. (2002). European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: How to use existing assays clinically and for clinical trials. *American Heart Journal*,144(6):6.
- [33] Jaffe, A, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple F, Galvani M, Katus H. (2000). It's Time for a Change to a Troponin Standard. *Circulation*,102(11):5.
- [34] Chenevier-Gobeaux C, Bonnefoy-Cudraz E, Charpentier S, Dehoux M, Lefevre G, Meune C, Ray P. (2014). Troponine dosée avec un test de haute sensibilité : éléments de réponse aux questions fréquemment posées. *Annales françaises de médecine d'urgence*,4(4):21.
- [35] [En ligne] Borsali Falfoul N. (2011) Interprétation des troponines en réanimation. Association Tunisienne de Réanimation [Cité le 10/04/2019]. Disponible : [https://aturea.org/pdf\\_ppt\\_docs/congres2011/conferences%20vendredi251111/troponinesenreanimation.pdf](https://aturea.org/pdf_ppt_docs/congres2011/conferences%20vendredi251111/troponinesenreanimation.pdf)
- [36] Cummins B, Auckland M, Cummins P. (1987) Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *American Heart Journal*,113(6):11.

- [37] Apple F, Collinson P and al. (2011). Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clinical Chemistry*,58(1):8.
- [38] Hochholzer W. (2010). Novel biomarkers in cardiovascular disease: Update 2010. *American Heart Journal*,160(4):12.
- [39] [En ligne]. Fiche réactif ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I Abbott n°H01660R01 (2018). [Cité le 12/04/2019]. Disponible : <https://www.corelaboratory.abbott/registration-ous/login>
- [40] Krintus M, Kozinski M, Boudry P, Capell NE, Köller U, Lackner K, Sypniewska G. (2014). European multicenter analytical evaluation of the Abbott ARCHITECT STAT high sensitive troponin I immunoassay. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*,52(11):8.
- [41] Love SA, Sandoval Y, Smith SW, Nicholson J, Cao J, Ler R, Apple F. (2016). Incidence of undetectable, measurable, and increased cardiac troponin I concentrations above the 99th percentile using a high-sensitivity vs a contemporary assay in patients presenting to the emergency department. *Clinical Chemistry*,62(8):5.
- [42] Shah AS, Griffiths M, Lee KK, McAllister DA, Hunter AL, Ferry AV, Mills NL. (2015). High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *BMJ*,350:8.
- [43] Apple F, Sandoval Y, Jaffe A, Ordonez-Llanos J. (2017). Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clinical Chemistry*,63(1):8.
- [44] Bonnefoy E, Lefèvre G, Ray P, Beaune G, Collin-Chavagnac D. (2014). La Troponine de haute sensibilité au cœur du dialogue Cliniciens Biologistes : *Biodébat* n°42. *Spectra Biologie*,208(5):12.
- [45] Shin H, Jang B-H, Lim TH, Lee J, Kim W, Cho Y, et al. (2018) Diagnostic accuracy of adding copeptin to cardiac troponin for non-ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*,13(7):14.
- [46] Sherwood MW, Kristin Newby L. (2014). High-Sensitivity Troponin Assays: Evidence, Indications, and Reasonable Use. *Journal of the American Heart Association*,3(1):10.

- [47] Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C Blankenberg S. (2011). Serial Changes in Highly Sensitive Troponin I Assay and Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *Journal of the American Medical Association*,306(24):10.
- [48] Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Mueller C. (2011). Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*,124(2):9.
- [49] Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, Wildi K, Greenslade JH, Twerenbold R, Than M. (2013). Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*,62(14):7.
- [50] Druey S, Wildi K, Twerenbold R, Jaeger C, Reichlin T, Haaf P, Mueller C. (2015). Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac Troponin I. *International Journal of Cardiology*,195:7.
- [51] Charpentier S, Chenevier-Gobeaux C. (2016). Recommandations ESC 2015 : exclure ou confirmer le diagnostic d'infarctus du myocarde en 1 heure avec la troponine T hypersensible. *Presse Medicale*,45(10):5.
- [52] Mokhtari A, Borna C, Gilje P, Tydén P, Lindahl B, Nilsson HJ, Ekelund U. (2016). A 1-h Combination Algorithm Allows Fast Rule-Out and Rule-In of Major Adverse Cardiac Events. *Journal of the American College of Cardiology*,67(13):9.
- [53] Chenevier-Gobeaux C, Lefevre G, Bonnefoy-Cudraz E, Charpentier S, Dehoux M, Meune C. (2016). Why a new algorithm using high-sensitivity cardiac troponins for the rapid rule-out of NSTEMI is not adapted to routine practice. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*,54(10):2.
- [54] Ambrosi P. (2015). Intérêt du dosage de la troponine en dehors des SCA. *Cardiologie Pratique*,4:6.
- [55] Masri W, Hamdi E, Descartes P. (2017). Élévation de la troponine dans des situations cliniques autres que le syndrome coronarien aigu *Annales de Biologie Clinique*,75(4):8.

[56] Pruvot S, Galidie G, Bergmann JF, Mahé I. (2006). Troponin and others markers of myocardial ischemia injury, which relevance in internal medicine? *Revue de Medecine Interne*,27(3):11.

[57] Lefevre G, Morin C. (2005). Utilisation des marqueurs cardiaques et de la troponine en France. *Spectra Biologie*,145(5):6.



# **Serment de Galien**



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

Auteur : Vincent THOMAS

Titre : EVALUATION D'UNE STRATEGIE D'EXCLUSION D'UN SYNDROME CORONARIEN AIGU PAR UN DOSAGE UNIQUE DE TROPONINE DE HAUTE SENSIBILITE : RETOUR D'EXPERIENCE DU CH D'ANNECY

RÉSUMÉ : La troponine (Tn) est un biomarqueur incontournable, pour diagnostiquer ou exclure un SCA chez un patient admis pour douleur thoracique, surtout lorsque l'ECG n'est pas contributif.

L'avènement des Tn « hypersensibles » plus fiables et précises que les Tn conventionnelles, ont permis d'améliorer la précocité du diagnostic de SCA et de réduire « la zone grise » d'imprécision dans les concentrations basses qui justifiait auparavant des investigations complémentaires entraînant un allongement des durées moyennes de séjour.

Les médecins du CH d'Annecy suivent un algorithme incluant un seuil d'exclusion du SCA par la troponine I US/HS Abbott© (TnI HS) à 4 ng/L, pour un seul prélèvement effectué au moins 3h après la douleur.

Nous proposons d'évaluer cette stratégie à partir d'une étude rétrospective menée sur 405 patients admis au SAU entre le 1er février 2015 et le 15 octobre 2017 pour douleur thoracique sans ECG contributif. Cette évaluation a consisté à documenter cliniquement ces patients dans le mois qui a suivi leur admission au SAU en traçant spécifiquement la survenue d'éventuels épisodes ischémiques d'origine coronarienne.

Selon notre étude, la VPN de la TnI HS est de 100% pour un prélèvement effectué entre 3 et 6 heures (médiane = 3h57) après la douleur car aucun des 405 patients documentés n'a présenté d'événement ischémique dans le mois suivant son admission au SAU. Le délai moyen entre le prélèvement et le rendu du résultat par le laboratoire était de  $75 \pm 38$  minutes.

Cette étude permet de valider cette stratégie diagnostique d'exclusion du SCA ST – proposée au CH d'Annecy permettant de réaliser un prélèvement unique pour mesurer la TnI HS 3h après la douleur.

MOTS CLÉS : Syndrome coronarien aigu, Troponine de haute sensibilité, Diagnostic d'exclusion, Douleur thoracique

FILIÈRE : Biologie médicale