



HAL
open science

Mesure de l'expression du récepteurs A2A à la surface des cellules mononuclées circulantes pour le diagnostic de la coronaropathie chez les patients atteints de syndrome coronaire chronique

Édouard Ginestie

► To cite this version:

Édouard Ginestie. Mesure de l'expression du récepteurs A2A à la surface des cellules mononuclées circulantes pour le diagnostic de la coronaropathie chez les patients atteints de syndrome coronaire chronique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02986011

HAL Id: dumas-02986011

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02986011>

Submitted on 2 Nov 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.



Mesure de l'expression du récepteurs A2A à la surface des cellules mononuclées circulantes pour le diagnostic de la coronaropathie chez les patients atteints de syndrome coronaire chronique.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 8 Octobre 2020

Par Monsieur Édouard GINESTIE

Né le 4 juillet 1991 à Marseille 05eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MICHELET Pierre

Président

Monsieur le Professeur PAGANELLI Franck

Directeur

Monsieur le Professeur GUIEU Régis

Assesseur

Monsieur le Docteur CUELLO Daniel

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Asseseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DUFOUR Michel
	ALDIGHERI René		DUMON Henri
	ALESSANDRINI Pierre		ENJALBERT Alain
	ALLIEZ Bernard		FAVRE Roger
	AQUARON Robert		FIECHI Marius
	ARGEME Maxime		FARNARIER Georges
	ASSADOURIAN Robert		FIGARELLA Jacques
	AUFFRAY Jean-Pierre		FONTES Michel
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FRANCES Yves
	AZORIN Jean-Michel		FRANCOIS Georges
	BAILLE Yves		FUENTES Pierre
	BARDOT Jacques		GABRIEL Bernard
	BARDOT André		GALINIER Louis
	BERARD Pierre		GALLAIS Hervé
	BERGOIN Maurice		GAMERRE Marc
	BERLAND Yvon		GARCIN Michel
	BERNARD Dominique		GARNIER Jean-Marc
	BERNARD Jean-Louis		GAUTHIER André
	BERNARD Pierre-Marie		GERARD Raymond
	BERTRAND Edmond		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BISSET Jean-Pierre		GIUDICELLI Roger
	BLANC Bernard		GIUDICELLI Sébastien
	BLANC Jean-Louis		GOUDARD Alain
	BOLLINI Gérard		GOUIN François
	BONGRAND Pierre		GRILLO Jean-Marie
	BONNEAU Henri		GRISOLI François
	BONNOIT Jean		GROULIER Pierre
	BORY Michel		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOTTA Alain		HASSOUN Jacques
	BOURGEADE Augustin		HEIM Marc
	BOUVENOT Gilles		HOUEL Jean
	BOUYALA Jean-Marie		HUGUET Jean-François
	BREMOND Georges		JAQUET Philippe
	BRICOT René		JAMMES Yves
	BRUNET Christian		JOUVE Paulette
	BUREAU Henri		JUHAN Claude
	CAMBOULIVES Jean		JUIN Pierre
	CANNONI Maurice		KAPHAN Gérard
	CARTOUZOU Guy		KASBARIAN Michel
	CAU Pierre		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHABOT Jean-Michel		LACHARD Jean
	CHAMLIAN Albert		LAFFARGUE Pierre
	CHARPIN Denis		LAUGIER René
	CHARREL Michel		LE TREUT Yves
	CHAUVEL Patrick		LEVY Samuel
	CHOUX Maurice		LOUCHET Edmond
	CIANFARANI François		LOUIS René
	CLAVERIE Jean-Michel		LUCIANI Jean-Marie
	CLEMENT Robert		MAGALON Guy
	COMBALBERT André		MAGNAN Jacques
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALLAN- MANCINI Josette
	CORRIOL Jacques		MALMEJAC Claude
	COULANGE Christian		MARANINCHI Dominique
	DALMAS Henri		MARTIN Claude
	DE MICO Philippe		MATTEI Jean François
	DESSEIN Alain		MERCIER Claude
	DELARQUE Alain		METGE Paul
	DEVIN Robert		MICHOTÉY Georges
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016		
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019
2017		
M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018
2018		
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
2019		
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikael	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OOUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouïl (disponibilité)	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (disponibilité)	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (disponibilité)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude (disponibilité)	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		



MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

REVIS Joana

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
<p>CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)</p> <p>GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH) <i>LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité</i></p> <p>THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)</p>	<p>ADALIAN Pascal (PR)</p> <p>DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) POUGET Benoît (MCF) VERNA Emeline (MCF)</p>
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
<p>CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)</p> <p>DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MACAGNO Nicolas (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) <i>SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité</i></p>	<p>CHARREL Rémi (PU PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH)</p> <p>AHERFI Sarah (MCU-PH) <i>ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité</i> DUBOURG Grégory (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)</p> <p>CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)</p> <p>LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)</p>
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401
<p>ALBANESE Jacques (PU-PH) BRUDER Nicolas (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MICHEL Fabrice (PU-PH) VELLY Lionel (PU-PH)</p> <p>BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH) GUIDON Catherine (MCU-PH)</p>	<p>BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)</p> <p>BUFFAT Christophe (MCU-PH) FROMNOT Julien (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) ROMANET Pauline (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)</p>
ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
<p>BRANDENBURGER Chantal (PRCE)</p>	<p>ROLL Patrice (PU-PH)</p> <p>FRANKEL Diane (MCU-PH) GASTALDI Marguerite (MCU-PH) KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH) LEVY-MOZZICCONNACCI Annie (MCU-PH)</p>
BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405	
<p>METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH) PERRIN Jeanne (PU-PH) DRH Campus Timone</p>	

MAJ 01.09.2019

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Sumombre*
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

BARBARARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Sumombre*
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Sumombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Sumombre*
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004
--	---

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104
--

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201
--

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202
--

LEPIDI Hubert (PU-PH)
LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003	GENETIQUE 4704
---	-----------------------

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RÓDRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403
--

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
 THIRION Xavier (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) (06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

BOUCAULT/GARROUSTE Française (MCF) 65ème section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
 EBBO Mikael (MCU-PH)
 DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

MEDECINE GENERALE 5303	NEPHROLOGIE 5203
-------------------------------	-------------------------

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) *disponibilité*

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*

MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	PHILOSOPHIE 17
RANQUE Stéphane (PU-PH)	LE COZ Pierre (PR) (17ème section)
CASSAGNE Carole (MCU-PH)	MATHIEU Marion (MAST)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)	
TOGA Isabelle (MCU-PH)	
PEDIATRIE 5401	PHYSIOLOGIE 4402
ANDRE Nicolas (PU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)	BREGEON Fabienne (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)	GABORIT Bénédicte (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)	MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)	TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)	
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)	BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)	BONINI Francesca (MCU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)	BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
	DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
	DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
COZE Carole (MCU-PH)	
FABRE Alexandre (MCU-PH)	RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)	THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)
PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903	PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101
BAILLY Daniel (PU-PH)	ASTOUL Philippe (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)	BARLESI Fabrice (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)	CHANEZ Pascal (PU-PH)
CERMOLACCE Michel (MCU-PH)	
	GREILLIER Laurent (PU-PH)
PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16	REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
AGHABABIAN Valérie (PR)	TOMASINI Pascale (MCU-PH)
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302	RHUMATOLOGIE 5001
BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)	GUIS Sandrine (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)	LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)	PHAM Thao (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)	ROUDIER Jean (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)	
MOULIN Guy (PU-PH)	
PANUEL Michel (PU-PH)	
PETIT Philippe (PU-PH)	
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)	
VIDAL Vincent (PU-PH)	
	THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804
STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)	AMBROSI Pierre (PU-PH)
	VILLANI Patrick (PU-PH)
	DAUMAS Aurélie (MCU-PH)
REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802	UROLOGIE 5204
GAINNIER Marc (PU-PH)	BASTIDE Cyrille (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)	KARSENTY Gilles (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)	LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)	ROSSI Dominique (PU-PH)
HRAIECH Samir (MCU-PH)	
ORLIK Camille Timone	

MAJ 01.09.2019

Remerciements

À monsieur le professeur Pierre Michelet, que je remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, d'avoir pris un temps précieux à accorder à ce travail, et que je remercie pour sa gestion et son implication au sein de la formation des jeunes médecins urgentistes.

À monsieur le professeur Franck Paganelli, pour m'avoir orienté et guidé à travers ce travail, mais aussi dans mon activité professionnelle passée, actuelle et future. Pour votre investissement dans tous ces plans, et pour m'avoir donné goût à la pratique de la cardiologie, et m'avoir formée à cette dernière notamment dans les situations d'urgence.

À monsieur le professeur Régis Guieu, pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse, et pour apporter votre expertise sur ce sujet qui, je l'espère, vous tiens à cœur. Merci pour votre implication ainsi que celle de votre équipe, pour ce travail.

À monsieur le docteur Daniel Cuello, pour avoir accepté de finaliser ce jury, et surtout pour m'avoir orienté vers le monde si particulier de la médecine de montagne. Merci pour ces nombreuses épaules réduites au cabinet, pour les différentes techniques apprises, et pour l'ambiance si particulière qu'implique cette pratique.

Au docteur Pierre Herrmann, pour le temps et la formation que vous m'avez apporté, ainsi que de m'avoir transmis le calme et la sérénité nécessaire dans les situations stressantes et de solitude que l'on peut retrouver en montagne. Merci de m'avoir formé à une optimisation de l'examen clinique nécessaire dans votre pratique montagnarde. Merci pour ces « repérages sur pistes », alibi pour aller skier pendant le travail.

Globalement, à toute l'équipe en lien plus ou moins direct avec le centre médical de Vars, pour votre calme et votre professionnalisme malgré l'isolement. Merci plus particulier à l'équipe des ambulanciers (Durand & co) pour votre bonne humeur et le réconfort que vous apportez aux patients malgré les situations grave. Et merci Alexis de ne pas m'avoir tué dans cette ambulance roulant à toute allure pour un ACR.

Au docteur Catherine Terrise-Lemeille, pour m'avoir montré l'intérêt de la relation de confiance avec les patients.

Au docteur Pierre-Yvan Simonoviez, pour le calme et la formation apportée, ainsi qu'à tout le service de réanimation du CH de Gap, pour tout ce que vous m'avez appris, notamment la bonne humeur et le calme dans des situations de stress. Et surtout, pour les nombreux « Eh machin, tu t'en sors ? ».

Au docteur Pierre Visintini, pour la confiance que vous m'accordez et m'accorderez.

À monsieur le professeur Jean-Christophe Dubus, ainsi que l'équipe des urgences pédiatrique du CHU Nord et notamment, le professeur Philippe Minodier, le docteur Diego Urbina, et Sophie, pour m'avoir transmis un véritable amour pour cette pratique, et me faisant presque regretter de ne pas venir travailler exclusivement avec des enfants, moi qui souhaitais initialement ne jamais faire de pédiatrie.

À mes parents pour m'avoir fait grandir, pour le soutien dans les années compliquées, et pour m'avoir appris à avoir un côté humain. Merci de m'avoir transmis votre calme et votre humanité et je l'espère une partie de votre compétence. Et merci de ne pas m'avoir laissé la tête en bas trop longtemps dans ce couffin à l'aéroport, merci de m'avoir ramassé après ma chute en baby-roller et toutes les autres. Ah, et merci pour la relecture de ce travail et votre avis bien que votre expertise ne porte pas sur le même domaine.

À Anouk, merci pour la relecture et la correction d'une partie des nombreuses fautes, bien que je n'ai pas vu toutes tes corrections, car tu n'as pas utilisé le mode commentaire et que je n'ai pas osé te faire la remarque... Et sinon, merci d'être ma sœur tout court, c'est cool.

À Claire, pour la énième relecture, et pour me supporter au quotidien. Merci pour les voyages et tout le reste.

À Stacy BC, pour me faire réaliser un travail sur ta thèse, car la mienne ne suffit pas. Quand on aime on ne compte pas. Et merci quand même pour ta candeur voire même ton ingénuité. Je sais que tu vas aller chercher le mot « candeur » sur Google.

À Anne-Claire Vignaud, pour m'avoir fourni un tutoriel complet afin de réaliser l'analyse statistique.

À Leica, pour les ronronnements incessants sur le bureau au soleil pendant des heures de travail.

À tous mes amis, dont je n'ai pas le courage de citer tous les noms, mais merci d'être là.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	2
1. INTRODUCTION	6
1.1 DEFINITIONS	7
1.2 RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA MALADIE CORONARIENNE CHRONIQUE	8
1.2.1 Anatomie du système coronaire	8
1.2.1.1 Le réseau coronaire gauche	8
1.2.1.2 Le réseau coronaire droit	9
1.2.2 Physiopathologie de la maladie coronarienne chronique	10
1.3 ÉPIDEMIOLOGIE	12
1.4 PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE CORONARIENNE CHRONIQUE	14
1.4.1 Traitements	14
1.4.2 Suivi des patients	15
1.5 L'ADENOSINE ET SON RECEPTEUR A _{2A} EN PHYSIOPATHOLOGIE HUMAINE	16
1.5.1 L'adénosine	16
1.5.1.1 Métabolisme	16
1.5.1.2 Réponse au stress cellulaire	17
1.5.2 Les récepteurs A _{2A} à l'Adénosine	18
1.6 PROBLEMATIQUES	21
1.7 HYPOTHESES	22
1.7.1 Études préliminaires	22
1.7.2 Hypothèses	23
2. METHODOLOGIE	24
2.1 POPULATION	24
2.1.1 CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	24
2.1.2 CRITERES EVALUES A L'INCLUSION	25
2.2 MODALITES DE PRELEVEMENT	26
2.3 MODALITES DE MESURE DE L'EXPRESSION DES RECEPTEURS A L'ADENOSINE	27
2.4 ÉVALUATION DU STATUT CORONAIRE	27
2.5 ANALYSE STATISTIQUE	28
3. RESULTATS	30
3.1 ANALYSE DE LA POPULATION	30
3.2 ANALYSE DU CRITERE DE JUGEMENT PRIMAIRE	33
3.3 ANALYSE DES CRITERES SECONDAIRES	35
3.4 ANALYSE DE TEMOINS SAINS	41
4. DISCUSSIONS	43
4.1 L'EXPRESSION DU RECEPTEUR A _{2A} A LA SURFACE DES CELLULES MONONUCLEES CIRCULANTES	43
4.2 LE ROLE DES RECEPTEURS SPARE ?	45
5. CONCLUSION	47
6. REFERENCES	49
ANNEXES	58

Liste des abréviations

Divers

5'NT : 5' Nucléotidase

A

A_{2A}-R : Récepteur A_{2A} à l'Adénosine

AAP : Antiagrégant plaquettaire

AC : Anticoagulant

ACTP : Angioplastie coronarienne transluminale percutanée

ADA : Adénosine désaminase

ADK : Adénosine Kinase

ADP : Adénosine diphosphate

ALD : Affection longue durée

AMIG : Artère mammaire interne gauche

AMP : Adénosine monophosphate

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

AOD : Anticoagulants oraux directs

APK : Adénosine phospho-kinase

ARAI : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine

ATP : Adénosine triphosphate

AVK : Anti-vitamine K

B

BPM : Battement par minute

C

CD : Artère coronaire droite

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CPP : Comité de protection des personnes

Cx : Artère Circonflexe

D

DREES : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

E

EC₅₀ : Concentration de ligand agoniste nécessaire pour obtenir l'effet souhaité chez 50% de la population

ECG : Electrocardiogramme

ESC : European society of cardiology

ETT : Échographie cardiaque trans-thoracique

F

FC : Fréquence cardiaque

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

FFR : Fraction du flux de réserve.

G

GRACE (score de): Global registry of acute coronary event

I

IC95 : Intervalle de confiance à 95%

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IL2 : Interleukine 2

IPP : Inhibiteurs de la pompe à proton

IVA : Artère interventriculaire antérieure

IVP : Artère interventriculaire postérieure

K

KD : Concentration de ligand agoniste nécessaire pour occuper 50% des récepteurs

KO : Knock Out

L

LDL : Low density lipoprotein

M

MCC : Maladie coronarienne chronique

mmHg : Millimètre de mercure

N

NC : Non calculable

NSTEMI : No ST segment elevation myocardial infarction

NYHA (classification de) : New-York heart association

O

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odd Ratio

P

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PBS : Phosphate buffered saline

PKA : Protéine Kinase A

R

RVG : Artère rétro-ventriculaire gauche

S

SAH : S-Adenosyl-homocysteine

SCA : Syndrome coronarien aigu

STEMI : ST segment elevation myocardial infarction

T

TCG : Tronc commun gauche

U

UA : Unité Arbitraire

W

WB : Western blot

1. Introduction

La maladie coronarienne chronique (MCC) représente un des plus grands problèmes de santé publique de notre époque. Elle concernerait 1 710 800 personnes en France en 2013 (1), ce qui en fait la troisième cause d’Affection de Longue Durée (ALD) la plus fréquente en France selon des données de 2017 (2). Le problème n’est, bien évidemment, pas qu’exclusivement Français. L’ensemble du globe est concerné. D’après les relevés de l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les pathologies ischémiques myocardiques représentent même la première cause de mortalité dans le monde en 2015, avec 9 433 224 décès imputables à ces pathologies sur cette période, soit près de 16,6% du total des décès de la même période (3).

Actuellement, du fait de l’impact sur la morbi-mortalité de la maladie coronarienne chronique, la prise en charge de ces patients nécessite un suivi médical et paramédical rigoureux. Ce dernier repose le plus souvent sur la réalisation de tests non invasifs qui permettent de déceler des signes d’ischémies ou de souffrance myocardique. Il en va ainsi du simple électrocardiogramme d’effort jusqu’à la scintigraphie myocardique (4). Ces tests sont souvent coûteux, ne sont réalisables qu’en présence d’équipes formées et dans des lieux spécifiques, nécessitent une bonne adhérence et participation de la part du patient, ce qui peut entraîner des défauts d’accès aux soins. Au-delà du coût matériel et humain, ces tests non invasifs ne sont pas d’une fiabilité optimale (5).

Pour ces raisons, la coronarographie se présente souvent comme le recours standard le plus fiable en cas de doute quant à la pertinence des résultats de ces examens. Ceci pose un problème au vu de l’aspect invasif, économique et logistique de ce geste de référence, qui est loin d’être dénué de risque, et nécessitant une hospitalisation (6).

L’objectif de ce travail est d’ouvrir des voies de réflexion sur la réalisation d’autres tests préliminaires à la coronarographie pour optimiser le suivi de ces patients atteints de coronaropathie chronique, tant sur le point de la fiabilité que sur celui de l’efficacité, concernant le diagnostic des ischémies myocardiques à Troponinémie négative.

1.1 Définitions

La maladie coronarienne chronique (MCC) regroupe les pathologies secondaires à une atteinte des artères coronaires, imputant en général sur le diamètre ou le fonctionnement de ces dernières, souvent via une plaque athéromateuse. Ceci aboutit à une discordance entre les apports en oxygène et les besoins des cellules cardiaques (7).

Cette dysfonction peut être responsable d'une symptomatologie cardiaque, par exemple une douleur angineuse ou une dyspnée, du fait de la diminution des débits sanguins et donc des apports d'oxygène aux cellules (8–10).

Elle se différencie des syndromes coronariens aigus (SCA) par son caractère chronique. Les SCA sont un signe de maladie coronarienne chronique sous-jacente, et trop fréquemment un mode de découverte de la pathologie (11). Ces syndromes se caractérisent par une symptomatologie angineuse aiguë et peuvent se manifester sous trois formes :

- STEMI (ST segment Elevation Myocardial Infarction) : Première urgence des pathologies coronariennes, dont il représente toute la gravité. Il associe une douleur angineuse, une élévation du segment ST à l'électrocardiogramme (ECG) et signe une obstruction totale d'une artère coronaire ainsi qu'une souffrance myocardique par ischémie (12). Il impose la réalisation d'une coronarographie en urgence, avant tout autre bilan biologique, afin de réaliser une revascularisation la plus précoce possible.
- NSTEMI (No ST segment Elevation Myocardial Infarction) : Deuxième urgence des pathologies coronariennes. Il associe une douleur angineuse, ainsi qu'une élévation des marqueurs cardiaques d'ischémie tel que la Troponinémie. Il peut être associé à une modification du segment ST à l'ECG avec notamment un sous-décalage de ce dernier, ou encore une inversion de l'onde T. L'ECG peut aussi ne pas présenter d'anomalie. En général, il est secondaire à une sténose partielle d'une artère coronaire (13). Une coronarographie rapide doit être réalisée.
- Angor instable : Troisième urgence plus relative. Il s'agit d'une douleur angineuse, sans élévation de la troponinémie. Il peut être associé aux mêmes modifications sur l'ECG que le NSTEMI (13). Il est secondaire à une souffrance myocardique sans élévation des marqueurs d'ischémie myocardique, due à une sténose partielle d'une

artère coronaire. De même que le NSTEMI, une coronarographie est généralement recommandée.

Par conséquent, nous pouvons décrire trois grands modes d'entrée dans la maladie coronarienne chronique :

- Le syndrome coronarien aigu, décrit ci-dessus.
- Le diagnostic suite à des symptômes chroniques tel que classiquement une dyspnée ou une douleur thoracique angineuse, en dehors des cas de SCA (14).
- Le diagnostic en l'absence de symptômes lors d'un dépistage ciblé, comme par exemple suite à un bilan préopératoire, à la réalisation d'un examen non invasif pour les certificats de non contre-indication à la pratique sportive ou encore dans le cadre du suivi de pathologies non cardiaques telle que le diabète (15).

1.2 Rappels anatomiques et physiopathologiques de la maladie coronarienne chronique

1.2.1 Anatomie du système coronaire

Les artères coronaires naissent à la base de l'Aorte. On peut différencier deux réseaux, distincts par leurs sites de naissance : le réseau coronaire gauche et le réseau coronaire droit.

Ces artères ont un trajet épicaudique et, sauf anomalie de pont musculaire, ne plongent pas à l'intérieur du myocarde (16).

1.2.1.1 Le réseau coronaire gauche

Le tronc commun gauche (TCG), qui représente la partie proximale du réseau coronaire gauche, se divise en deux artères : l'artère interventriculaire antérieure (IVA) et l'artère circonflexe (Cx) (16).

L'IVA longe le sillon interventriculaire antérieur jusqu'à l'apex du cœur, où elle fait de temps en temps une anastomose avec l'artère interventriculaire postérieure (IVP) issue du

réseau coronaire droit. L'IVA donne naissance aux artères septales qui irriguent les deux tiers du septum interventriculaire et aux artères diagonales qui irriguent la face antérieure du ventricule gauche.

L'IVA est divisée en trois parties :

- IVA proximale (IVA1) qui représente le segment allant du tronc commun jusqu'à la première artère septale.
- IVA moyenne (IVA2) qui représente le segment entre la première septale et la deuxième diagonale.
- IVA distale (IVA3) qui représente le segment à partir de la deuxième diagonale.

L'artère circonflexe chemine le long du sillon auriculo-ventriculaire gauche. À son extrémité, elle peut s'anastomoser avec l'artère rétro-ventriculaire gauche (RVG) du réseau coronaire droit. Les branches issues de la Cx sont appelées les artères marginales, elles irriguent la face latérale du ventricule gauche. On retrouve aussi des branches auriculaires qui irriguent l'oreillette gauche.

La Cx se divise en deux segments :

- Cx proximale (Cx1) entre le tronc commun et la première marginale.
- Cx distale (Cx2) à partir de la première marginale.

Parfois, le tronc commun présente non pas une bifurcation mais se sépare en 3 artères. Dans ce cas, cette troisième artère s'appelle l'artère bissectrice, elle chemine entre l'IVA et la Cx.

De ce fait, concernant les voies de conduction, le réseau coronaire gauche vascularise le réseau de Purkinje gauche, une partie de la branche gauche du faisceau de His, la branche droite du faisceau de His et l'hémi-branche antéro-supérieure gauche du faisceau de His (17).

1.2.1.2 Le réseau coronaire droit

Le réseau coronaire droit est composé de l'artère coronaire droite (CD) qui naît de l'Aorte.

La CD s'organise selon trois segments (16):

- CD1 : depuis l'ostium jusqu'au genou supérieur, c'est un segment court et horizontal, d'où naît l'artère irriguant le nœud sinusal.
- CD2 : du genou supérieur au genou inférieur, ce segment est long et vertical. Il donne en général naissance à la branche marginale du bord droit, qui va irriguer la face antérieure du ventricule droit.
- CD3 : à partir du genou inférieur, il se termine par une bifurcation qui donne naissance à l'artère ventriculaire postérieure (IVP) et à l'artère rétro-ventriculaire gauche (RVG).

Le réseau coronaire droit vascularise quant à lui, au niveau des voies de conduction, le nœud sinusal, le nœud atrio-ventriculaire, le tronc du faisceau de His, une partie de la branche gauche du faisceau de His, l'hémi-branche postéro-inférieure gauche du faisceau de His et la partie droite du réseau de Purkinje (17).

Par ailleurs, le pilier antérieur de la valve mitrale est vascularisé par une branche de l'IVA, et le pilier postérieur de cette valve est irrigué par le réseau coronaire droit via l'IVP.

Cette vascularisation revêt toute l'importance de la localisation précoce de la lésion coronarienne, celle-ci pouvant avoir des conséquences très différentes sur le pronostic de la pathologie.

1.2.2 Physiopathologie de la maladie coronarienne chronique

L'apparition d'une symptomatologie dans la maladie coronarienne chronique résulte d'une discordance entre les apports en oxygène aux cellules cardiaques et les besoins de ces dernières. Il s'agit donc de symptômes secondaires à une hypoxie. Cette discordance est due le plus souvent, à une diminution du flux sanguin coronaire, relevant d'une diminution du diamètre artériel ainsi que de la plasticité vasculaire (18). Le plus souvent, cette diminution du flux est due à une lésion d'athérosclérose, elle-même secondaire à une hyperplasie de l'intima, un dépôt calcique ou un dépôt lipidique.

D'autres causes de discordance entre apport et besoin d'oxygène sont possibles, tel que des spasmes coronariens ou des troubles de la microcirculation coronarienne (19). Autres causes que nous n'abordons pas dans ce travail.

Dans sa forme classique, l'athérosclérose débute par une modification de l'endothélium, entraînant une majoration de sa perméabilité notamment aux lipoprotéines, dont la migration au travers de l'endothélium est médiée par de nombreux facteurs tel que le monoxyde d'azote (NO), l'angiotensine II ou plusieurs facteurs de croissance (20). Par la suite, un dépôt de lipides, principalement des lipoprotéines de basse densité (LDL), se forme dans l'intima des vaisseaux. Une fois piégées, ces LDL sont progressivement oxydées (21) et sont captées par des macrophages, qui vont alors se transformer (22). Par ailleurs, la particule de LDL modifiée a un effet chimiotactique sur les lymphocytes circulants qui vont migrer dans la paroi vasculaire via l'endothélium (23). Cette migration est d'autant plus favorisée par la présence de lésions endothéliales (24,25).

L'apparition d'une agrégation de macrophages riches en LDL, et de lymphocytes T, au niveau de l'intima du vaisseau forme la première étape de l'athérosclérose (26). En grossissant, cet agrégat entraîne une réponse inflammatoire locale qui aboutit à l'apparition d'une fibrose en périphérie de l'agrégat permettant d'isoler de la lumière vasculaire un magma composé de LDL, débris cellulaires, leucocytes, macrophages, voir même d'un cœur nécrotique (20) (fig. 1).

Cette plaque d'athérosclérose diminue le diamètre de la lumière vasculaire, ce qui peut aboutir à une symptomatologie cardiaque par diminution du flux sanguin (8).

Lorsque la plaque devient trop importante, ou lors d'une lésion endothéliale trop sévère, il y a une rupture de la plaque athéromateuse, ce qui met au contact avec le système intravasculaire le magma nécrotique. De ce fait, par réaction immunitaire, une agrégation plaquettaire se réalise rapidement, et aboutit souvent à un infarctus (20).

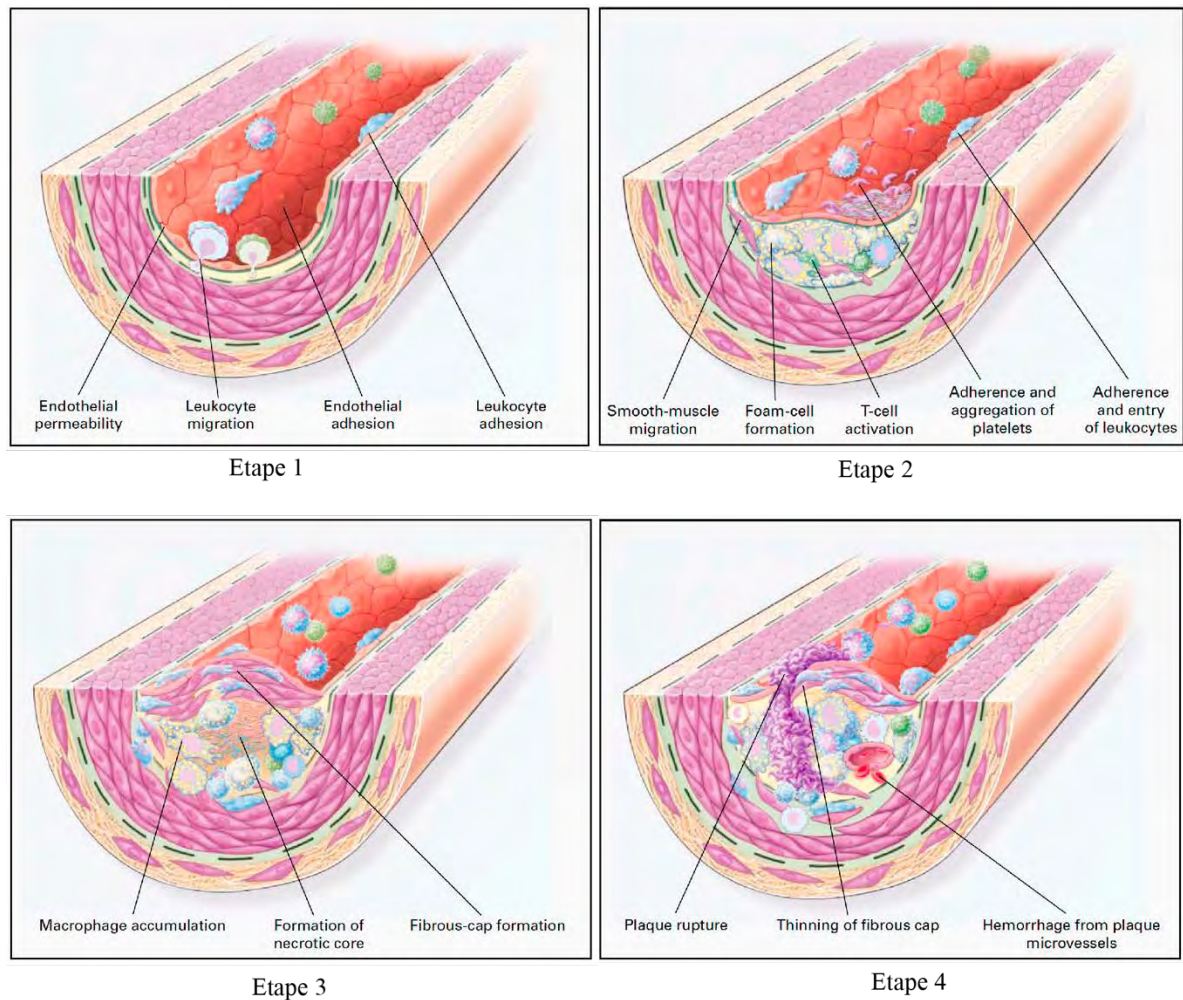


Fig. 1. Les étapes d'évolution de l'athérosclérose (iconographie d'après Russell, 1999 (20))

Etape 1 : Apparition d'une dysfonction endothéliale avec augmentation de la perméabilité et majoration de la migration notamment du LDL. Etape 2 : Formation d'un dépôt lipidique et cellulaire (macrophages, lymphocytes...) dans l'intima du vaisseau. Etape 3 : Formation d'un magma de lipides, débris cellulaires, macrophages, leucocytes, isolés par une fibrose périphérique. Etape 4 : Rupture de la plaque avec mise en contact du magma avec le système endovasculaire entraînant une agrégation plaquettaire

Les facteurs de risques cardiovasculaires tel que par exemple l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le tabac, agissent sur ces lésions, principalement en entraînant des lésions endothéliales ou bien en perturbant la cascade intimale (20).

1.3 Épidémiologie

En France en 2013, d'après les constats de la Direction de la Recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), 34 074 (6,0%) décès sont imputables à une cardiopathie ischémique, dont 19 813 (58,1%) sont des hommes (2).

Ce chiffre place cette pathologie à la troisième place des causes de décès en France sur la même année, après les maladies cancéreuses et les autres cardiopathies, en faisant abstraction des données liées à des états morbides mal définis.

Cependant, lorsque l'on regarde l'évolution des taux de décès standardisés pour 100.000 habitants entre 2002 et 2013, on remarque une nette amélioration.

En effet, en 2013, les cardiopathies ischémiques sont responsables de 56,2 décès pour 100.000 habitants (79,9 décès pour 100.000 habitants chez les hommes et 32,6 décès pour 100.000 habitantes chez les femmes). Ce qui fait que le taux de décès standardisé pour cette pathologie a diminué de 40,3% par rapport aux données de 2002 (-38,1% chez les hommes et -45,1% chez les femmes) (2).

L'étude de la mortalité précoce survenant avant 65ans en France montre que les décès dus aux coronaropathies ischémiques sont responsables de 4 661 décès, dont 3 855 (82,7%) hommes, ce qui place cette pathologie à la cinquième place des décès précoces, derrière les tumeurs, les accidents, les suicides et les maladies de l'appareil digestif.

Sur l'analyse du taux de décès précoces standardisé, 9 décès pour 100.000 habitants sont imputables à une cardiopathie ischémique (15,1 décès pour 100.000 habitants chez les hommes et 3 décès pour 100.000 habitantes chez les femmes). L'évolution par rapport à 2002 se calque sur les résultats précédents avec une amélioration de 31,1% dans la population générale (-33,1% chez les hommes et -19% chez les femmes). Ces chiffres placent la France comme étant le pays ayant le plus faible taux de mortalité précoce en Europe, ce taux étant le plus faible pour les femmes et le troisième plus faible pour les hommes (2).

A l'échelle mondiale, d'après les données de l'OMS en 2016, 9 433 224 (16,6%) décès sont dus à une cardiopathie ischémique, ce qui en fait la cause de décès la plus fréquente toutes causes confondues, dans le monde. L'analyse standardisé montre que 126,4 décès pour 100.000 habitants lui sont imputables, contre 114,5 décès pour 100.000 habitants en 2000. Bien qu'elle soit la première cause de mortalité sur la grande majorité du globe, en Afrique elle n'est que quatrième, et dans le pacifique ouest, elle est deuxième (3).

A contrario des données européenne, il semblerait que dans le monde l'impact sur la mortalité des décès imputables aux cardiopathies ischémiques augmente, avec une majoration des décès de 41,7% entre 1990 et 2013, contre une majoration de 15,6% toutes causes confondues de décès sur la même période (27).

En toute logique, la fréquence et la gravité de la maladie coronarienne chronique fait qu'il s'agit du premier pôle des dépenses affectées aux maladies cardio-neuro-vasculaires en 2017 par l'Assurance Maladie, avec 2 758 milliards d'euros, soit 19,7% des 14 001 milliards d'euros alloués à ce budget (28).

De plus, les complications à type de SCA représentent 816 millions d'euros, soit 5,8% des dépenses affectées au groupe des maladies cardio-neuro-vasculaires en 2017.

En 2013, on estime que 1 710 800 patients étaient pris en charge en France par l'Assurance Maladie pour une maladie coronarienne chronique. Parmi eux, 13,5% présentaient une insuffisance cardiaque chronique, et 17,9% des troubles de la conduction ou des arythmies (1).

Chez ces patients chroniques, les frais de santé sont évalués à environ 1 965 euros par an et par patient, dont 55,8% des dépenses totales sont alléguées aux soins ambulatoires et 30,8% sont utilisées pour la prise en charge ambulatoire des médicaments de ces patients. En hospitalier, 22,8% des dépenses totales financent les frais d'hospitalisation liés au diagnostic, à la réévaluation et à la prise en charge des décompensations (1).

1.4 Prise en charge de la maladie coronarienne chronique

1.4.1 Traitements

Selon les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) publiées en 2019 (14) concernant le diagnostic et la prise en charge des patients ayant un syndrome coronarien chronique, la prise en charge initiale lors du diagnostic de la pathologie repose selon deux grandes modalités, adaptée selon chaque patient en fonction, entre autres, du type de thrombose, des antécédents personnels, des comorbidités.

Le premier des traitements de la maladie coronarienne consiste en une prise en charge interventionnelle, en général par la mise en place d'une endoprothèse intra-coronaire, mais aussi parfois par la réalisation chirurgicale d'un pontage coronarien.

Le deuxième grand type de traitement consiste en une prise en charge médicamenteuse.

A ces deux prises en charge souvent étroitement imbriquées, la correction des facteurs de risque cardio-vasculaire est nécessaire.

1.4.2 Suivi des patients

Du fait de l'évolution de cette pathologie, de l'impact en termes de morbidité et de mortalité, le suivi des patients ayant un syndrome coronarien chronique doit être régulier (29).

L'ESC, dans son rapport de 2019, sépare deux groupes de patient (14) :

- Les patients ayant des symptômes stabilisés ayant eu un SCA il y a moins d'un an, et les patients ayant eu une revascularisation coronarienne il y a moins d'un an. Dans ce groupe, il est préconisé de réaliser une consultation spécialisée avec réalisation d'un ECG deux fois par an, et de réaliser un examen d'ischémie non invasif au cours des premiers mois, afin d'évaluer les ischémies résiduelles, notamment comme référence pour les prochains examens.
- Les patients ayant une évolution stable de plus d'un an après le diagnostic ou la revascularisation. Il est alors recommandé de réaliser une consultation spécialisée avec un ECG chaque année, une échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) tous les 3 à 5ans et un examen d'ischémie non invasif tous les 3 à 5ans.

Une coronarographie est indiquée en cas de diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) lors des échographies de suivi, de la présence d'un risque haut lors d'un test d'ischémie non invasif, ou la présence d'une symptomatologie angineuse sévère.

Concernant les différents tests non invasifs (30), il apparaît que l'ECG d'effort est le moins contributif, avec une sensibilité de 58 % et une spécificité de 62 % (31). De plus, ce test ne semble fiable que lorsque la probabilité pré-test d'une coronaropathie sous-jacente significative est bien définie, soit très faible (<20%) soit très forte (>80%). C'est pour cela que l'ESC recommande de l'utiliser si possible avec un autre examen d'imagerie tel que le Coro scanner (14).

Le Coro scanner a bonne sensibilité (97 %) et une spécificité correcte (78 %) sur le plan anatomique (31) et semble bien approprié pour le dépistage de la coronaropathie chronique sans prendre en compte le caractère fonctionnel de la lésion (32). Lorsque que le critère est la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR), le Coro scanner semble peu performant concernant l'exclusion d'une anomalie fonctionnellement significative (FFR inférieure à 80 %) où pour être fiable, la probabilité pré-test de coronaropathie doit-être inférieure à 57% (31). Sa sensibilité sur le plan fonctionnel est à 93 %, mais sa spécificité est à 53 % (31). Son

coté irradiant nécessite de prendre des précautions particulières (33), et il a l'inconvénient de ne pas explorer le retentissement ischémique des lésions (34).

La scintigraphie myocardique d'effort, en termes d'anomalie anatomiquement significative, a une sensibilité de 87 % et une spécificité de 70 % (31). A l'inverse du Coro scanner, elle semble plus efficace pour déterminer l'impact d'une lésion sur le plan fonctionnel lorsqu'elle est évaluée en comparaison avec la mesure de la FFR (35). Sur ce plan fonctionnel, sa sensibilité est à 72 % et sa spécificité à 83 % (31). En revanche, elle est coûteuse et nécessite un plateau technique important.

L'échographie de stress a une sensibilité, sur le plan d'une anomalie anatomique, de 85 % et une spécificité de 82 % (31). Sur le plan fonctionnel, la sensibilité est à 77 % et la spécificité à 75% (36). Bien que moins performante, elle est facile d'accès et ne nécessite pas un plateau technique important.

D'autres techniques non invasives existent, notamment l'IRM cardiaque de stress, dont les résultats semblent montrer la meilleure fiabilité sur le plan fonctionnel (36), cependant du fait des difficultés d'accessibilité de l'IRM, elle ne sera pas détaillée ni utilisée dans cette étude.

1.5 L'adénosine et son récepteur A_{2A} en physiopathologie humaine

1.5.1 L'adénosine

1.5.1.1 Métabolisme

L'Adénosine est un nucléoside purique présent dans toutes les cellules de l'organisme.

Elle est formée en permanence dans le milieu intracellulaire par l'hydrolyse de S-Adenosylhomocysteine (SAH) (37) ainsi que par l'enzyme 5'nucléotidase (5'-NT) qui déphosphoryle l'Adénosine monophosphate (AMP) en Adénosine (38). Elle est aussi produite dans le milieu extracellulaire, sous la dépendance du CD73 qui converti l'AMP en Adénosine (39).

Elle est transportée entre le milieu intra et extracellulaire principalement par des transporteurs spécifiques bidirectionnels (40), via un système de diffusion facilité, ce qui

permet de maintenir l'équilibre des concentrations en Adénosine entre ces deux compartiments.

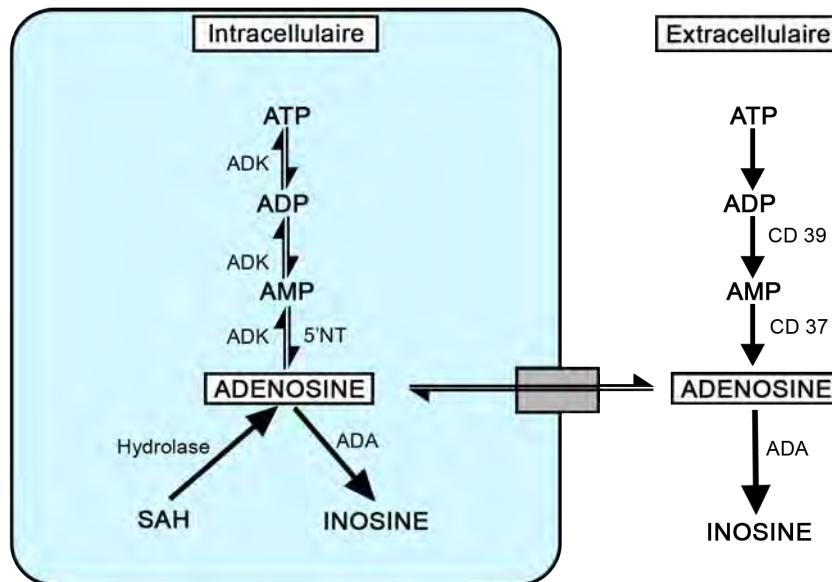


Fig. 2. Métabolisme de l'Adénosine.

ADK : Adénosine Kinase ; 5'NT : 5' Nucléotidase ; SAH : S-Adenyl-homocystéine ;
 ADA : Adénosine désaminase

Sur le plan du catabolisme, elle est dégradée en Inosine par l'Adénosine Désaminase (ADA) (41), ou est phosphorylée en AMP par l'Adénosine Kinase (ADK) (42) (figure 1). L'Adénosine Kinase est rare dans le milieu extracellulaire, ce qui fait que la part d'Adénosine extracellulaire ne peut pratiquement pas être rephosphorylée en AMP.

Plus spécifiquement, dans le système cardiaque, l'hypoxie, par son effet inhibiteur de l'ADA diminue le catabolisme de l'Adénosine par cette voie et favorise sa production à partir d'AMP, ce qui conduit à une forte augmentation de la concentration en Adénosine lors d'une ischémie (43).

1.5.1.2 Réponse au stress cellulaire

En temps normal, dans la cellule, l'adénosine est produite principalement par la voie de la déphosphorylation de l'AMP, à hauteur d'environ 70%, le reste étant produit par la SAH (37).

En cas de situation de stress cellulaire, l'importante consommation d'ATP (Adénosine Triphosphate) aboutit à une forte augmentation de la production d'Adénosine via la déphosphorylation de l'AMP, lui-même issu de la déphosphorylation d'ADP (Adénosine Diphosphate) (44).

Ce surplus intracellulaire d'Adénosine entraîne un déséquilibre des concentrations entre les milieux intra et extracellulaire, et de ce fait, par l'intermédiaires des canaux spécifiques bidirectionnels, entraîne une forte augmentation locale des concentration extracellulaires.

Ce qui fait que la concentration locale en Adénosine extracellulaire est un bon marqueur du stress oxydatif que subit la cellule lors, par exemple, d'état hypoxique (45).

Par ailleurs, l'adénosine a une demi-vie plasmatique très courte, de l'ordre de quelques secondes, du fait de sa dégradation et de sa capture rapide par les cellules, ce qui incrémente son rôle dans les phénomènes locaux, autocrines ou paracrines, comme, entre autre, un effet d'anti-agrégation plaquettaire (46,47).

1.5.2 Les récepteurs A_{2A} à l'Adénosine

Les récepteurs A_{2A} sont un des sous-types de récepteurs à l'Adénosine, dont font aussi partis les récepteurs A_1 , A_{2B} , A_3 , et qui font tous partis de la grande famille des récepteurs couplés aux protéines G (48).

Ces récepteurs sont formés d'une seule chaîne polypeptidique, comprenant sept hélices transmembranaires, trois boucles extracellulaires et trois boucles intracellulaires. On retrouve le sous-type A_{2A} -R principalement dans les fibres musculaires lisses des vaisseaux et de l'endothélium, dans les plaquettes, dans les cellules du système immunitaire, dans certaines régions du cerveau (bulbe olfactif, striatum, noyau accumbens). En revanche, l'expression est intermédiaire dans les cellules cardiaques et pulmonaires (49).

Le sous-type A_{2A} des récepteurs à l'Adénosine, de même que le sous-type A_{2B} , sont soumis à une régulation positive de leurs productions lors d'une situation d'hypoxie (50,51).

L'activation de l' A_{2A} -R agit sur l'augmentation de la synthèse d'AMP cyclique (AMPC) à partir d'ATP, par un effet stimulant de l'Adénylate cyclase secondaire à l'activation d'une protéine G_s (52) (fig. 3).

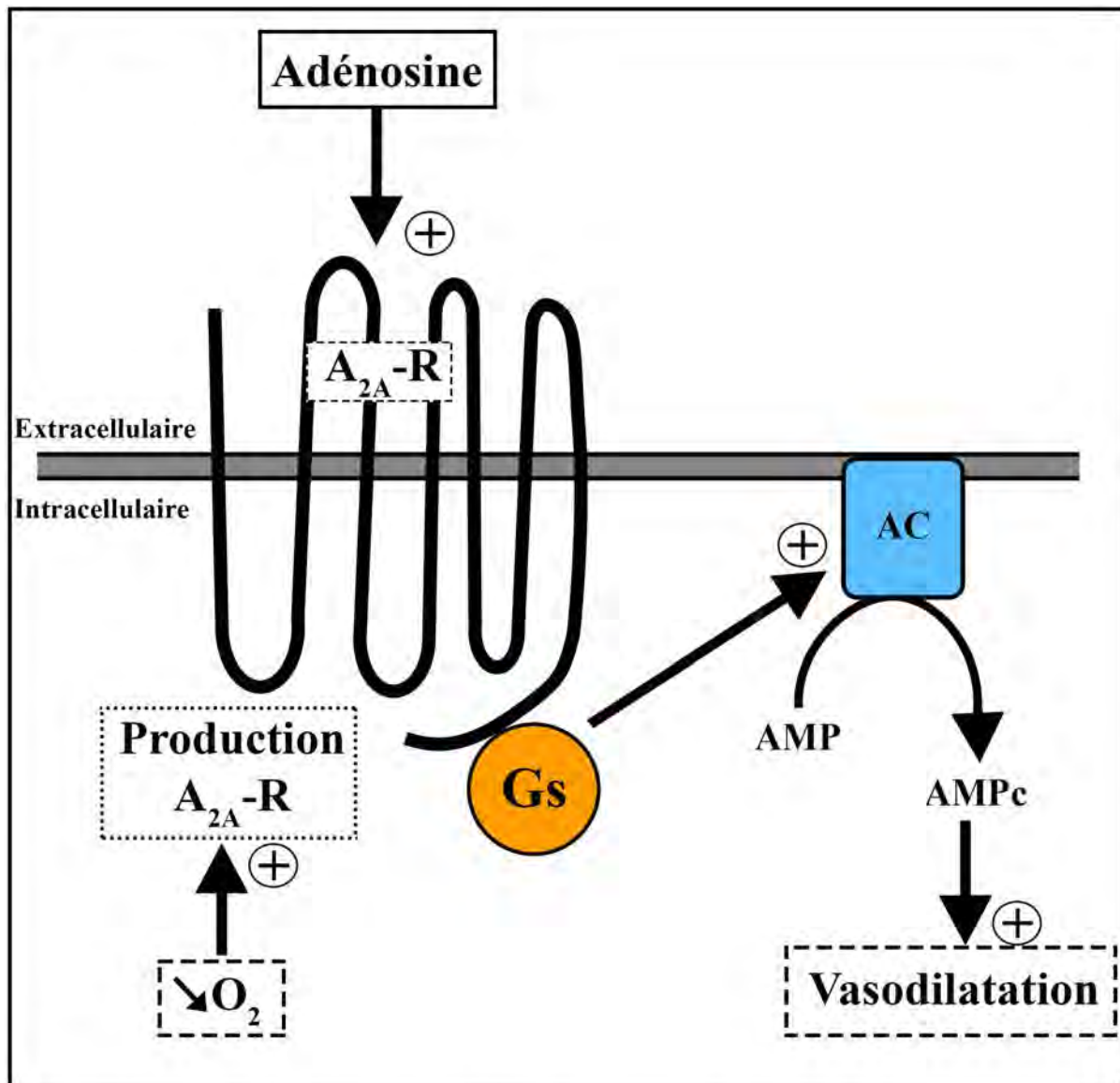


Fig. 3. Interactions du récepteur A_{2A} à l'Adénosine en physiopathologie.

G_s : Protéine G_s ; AC : Adénylate cyclase.

L'hypoxie stimule la production de A_{2A} -R et l'Adénosine active le récepteur, ce qui entraîne une stimulation de l'adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une protéine G_s , dont l'aboutissement est une augmentation en AMPC entraînant une vasodilatation.

L'activation de l' A_{2A} -R dans le système cardio-vasculaire conduit à une vasodilatation par relâchement des fibres musculaires des parois vasculaires (53–55). Plus particulièrement, dans les artères coronaires où les récepteurs A_{2A} sont majoritaires par rapport aux autres types de récepteurs à l'Adénosine (56).

Cette vasodilatation coronarienne ne semblerait pas être corrélée à des effets systémiques notamment à une hypotension (57).

Ceci pourrait s'expliquer par la présence de récepteurs de réserves (« spare receptors »), (58) qui est objectivée chaque fois que l'effet métabolique cellulaire est au maximum alors que les récepteurs ne sont pas tous occupés par le ligand (59), autrement dit, dès que la concentration efficace médiane en ligand (EC_{50}) est inférieure à la concentration de ligand permettant l'occupation de 50% des récepteurs (K_d).

L'Adénosine, via ces récepteurs, a par ailleurs un effet préférentiel sur les petites artères coronaires, d'un diamètre inférieur à 100 μ m de diamètre (60). Or on sait que ce sont ces micro-vaisseaux qui régulent majoritairement les flux sanguins coronaires (61–63).

Cette vasodilatation des artères coronaires permet de moduler les flux sanguins et par là d'augmenter les apports en oxygène aux cellules du système cardiaque. Ce système fait donc parti des réponses adaptatives à l'ischémie ou à l'hypoxie (64).

De façon globale, sur des modèles murins où le récepteur A_{2A} a été surexprimé, on retrouve une meilleure adaptation à l'ischémie, et une plus-value en termes de cardio-protection globale (65).

De plus, l'Adénosine stimule la formation d'ATP à partir du glucose par glycolyse (66), ce qui permet un apport supplémentaire en énergie à la cellule, ne dépendant pas d'oxygène manquant dans ce contexte de stress cellulaire.

Sur le plan du système immunitaire, il a été montré que l'activation des A_{2A} -R chez des modèles murins avait un effet protecteur vis-à-vis du phénomène d'ischémie-reperfusion, entre-autres par un effet anti-inflammatoire via les A_{2A} -R présents au niveau des lymphocytes (67,68).

L'activation des A_{2A} -R entraîne une diminution de l'activation et de la prolifération des cellules de type T, et inhibe aussi la production des cytokines pro-inflammatoire telle que l'interleukine 2 (IL-2) tout en stimulant celle des cytokines anti-inflammatoire (69).

L'activation de l' A_{2A} -R dans les plaquettes induit une diminution de l'agrégation plaquettaire du fait de l'augmentation d'AMPc intracellulaire (47), et donc un ralentissement de la formation du thrombus.

Par ces multiples effets, le récepteur A_{2A} à l'Adénosine est d'une grande importance dans le système cardio-vasculaire, où il joue un rôle non seulement adaptatif aux différents stress, notamment hypoxique, mais aussi un rôle cardio-protecteur vis-à-vis du phénomène d'ischémie-perfusion.

1.6 Problématiques

Le diagnostic de certitude de l'évolutivité de la maladie coronarienne chronique repose sur la réalisation d'une coronarographie, geste qui n'est pas anodin pour le patient du fait de son caractère invasif, des risques liés à la procédure, et qui nécessite des besoins de moyens tant techniques que humains qui ont un réel impact sur le plan socio-économique. (28).

De plus, cette coronarographie dans ce cadre est réalisée sur des faisceaux d'arguments, aussi bien cliniques que suite à des tests d'ischémie non invasifs. Or, nous savons que ces tests non invasifs sont critiquables, du fait de leurs faibles spécificités et sensibilités, et de leurs difficultés de réalisation. (31).

Actuellement les patients ayant une coronaropathie chronique bénéficient de tests non invasifs réguliers, en général au rythme d'un test tous les 3 ans.

Ces tests posent des problèmes d'accès aux soins, pour des raisons géographiques, mais aussi techniques. Certains patients ne peuvent pas réaliser les tests d'ischémies les plus simples et donc les plus fréquents, notamment ceux exigeant la réalisation d'une activité physique tel qu'un électrocardiogramme d'effort. Ceci oblige ces patients à réaliser des tests qui sont moins disponibles du fait d'un coût plus élevé ou d'une utilisation moins fréquente, et d'une nécessité d'un plateau technique plus conséquent, que ce soit sur le plan matériel ou du personnel formé, tel que la scintigraphie myocardique.

La réalisation d'un diagnostic de l'évolutivité de la maladie coronarienne chronique par la réalisation d'un simple prélèvement veineux périphérique, via la mesure de l'expression des récepteurs A_{2A} à l'Adénosine sur les cellules mononuclées circulantes, permettrait non seulement de résoudre ces problèmes d'accès et de fiabilité des tests non invasifs, mais aussi de diminuer les moyens nécessaires pour la réalisation du diagnostic, tant humains que financiers. Avec un test fiable, la coronarographie serait alors d'avantage à visée thérapeutique plus que diagnostique, comme c'est le cas actuellement.

1.7 Hypothèses

1.7.1 Études préliminaires

Nous savons depuis longtemps que l'Adénosine a un rôle important dans les systèmes adaptatifs cardio-vasculaire à une situation de stress provoqué par une ischémie (66).

Une première étude a permis de mettre en évidence une corrélation entre la sévérité d'une sténose de l'IVA et l'augmentation de la concentration en Adénosine à la fois au niveau de l'artère coronaire, juste en aval de la lésion, mais aussi au niveau de la grande veine cardiaque (70). De plus, cette étude montre que lors d'une revascularisation par voie transcutanée réussie, il y a une nette diminution de la concentration en Adénosine en aval de la lésion, avec une normalisation des taux rapidement après l'angioplastie.

Une seconde étude a montré que la concentration d'Adénosine plasmatique augmentait lors d'une épreuve d'effort qui retrouvait des arguments évocateurs d'une ischémie myocardique, et qu'en parallèle de cette augmentation, on note une diminution du taux basal d'expression du récepteur A_{2A} à la surface des cellules mononuclées circulantes (71).

Il existe une bonne corrélation entre la mesure de l'expression du récepteur A_{2A} sur les cellules mononuclées circulantes et les valeurs mesurées sur les tissus coronariens et aortiques de patients suivi pour des coronaropathies chroniques. De plus ces valeurs sont diminuées comme prévue par l'étude précédente, en comparaison aux valeurs des mesures chez des sujets témoins sains (72).

Cette décroissance des récepteurs A_{2A} à la surface des cellules mononuclées circulantes est par ailleurs, inversement proportionnelle à une augmentation du nombre de ces récepteurs A_{2A} dans des vésicules extracellulaires, et dont l'intensité est corrélée à la concentration en Homocystéine (73). La concentration en homocystéine est, de même que celle en Adénosine, augmentée lors de phénomènes ischémiques myocardiques. (74,75).

Ces vésicules extracellulaires peuvent servir de transport de récepteurs A_{2A} vers des cellules cibles.

1.7.2 Hypothèses

Suite à ces travaux, nous pouvons penser que la mesure du taux basal d'expression des récepteurs A_{2A} à l'Adénosine sur les cellules mononuclées circulantes serait corrélée, voir même plus précisément diminuée, chez les patients présentant une aggravation fonctionnelle de leur pathologie coronarienne chronique, avec apparition de nouveaux signes d'ischémie myocardique sans élévation de la Troponinémie.

2. Méthodologie

2.1 Population

2.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

La population incluse dans ce travail est constituée de patients ayant tous une maladie coronaire chronique connue chez qui on recherche une aggravation de leur statut coronaire par la réalisation d'une coronarographie, en dehors des situations d'urgence. C'est-à-dire la recherche de lésions coronarienne ayant un retentissement ischémique, chez les patients n'ayant pas d'élévation de la Troponinémie.

Cette coronarographie est réalisée soit du fait de l'apparition ou la dégradation d'une symptomatologie cardiaque (angor instable, douleurs angineuse, dyspnée) ou suite à la réalisation d'un ou plusieurs tests d'ischémie non invasifs (échographie de stress, scintigraphie myocardique et/ou Coro scanner) dans le cadre du suivi habituel de leurs pathologies.

De ce fait, chez certains patients, le diagnostic de certitude par coronarographie a été réalisé bien que le ou les tests non invasifs soient négatifs, voir non réalisés, devant la suspicion clinique d'aggravation jugée par le médecin référent qui suit le patient habituellement.

Pour cette raison, sont exclus de notre population les patients ayant une maladie coronarienne chronique présentant un tableau évocateur de STEMI ou de NSTEMI. Le dosage de Troponinémie est réalisé systématiquement lors de l'entrée en hospitalisation, sa valeur sera évaluée en fonction du taux basal de troponinémie de chaque patient. Une augmentation de ce taux exclura le patient de l'étude.

Les patients sont inclus dans l'échantillon de façon prospective lors de leur hospitalisation au centre hospitalo-universitaire (CHU) Hôpital Nord de Marseille, France, dans le service de cardiologie, en vue de la réalisation d'une coronarographie selon les recommandations de l'ESC concernant le suivi habituel de ces patients, sur une période s'étalant de novembre 2017 à Avril 2019.

De plus, les patients se présentant au service d'accueil des urgences ou au service de soins intensifs cardiologiques qui respectent les critères d'inclusions, sont inclus après leurs accords, et leurs prises en charge telles qu'énoncées par l'ESC (14) ne sont pas affectées par ce protocole.

Un consentement écrit est obtenu pour chaque patient de l'étude, de plus, chaque patient a reçu une notice d'information écrite. Ce travail est conforme aux standards de la déclaration de 1983 d'Helsinki et le protocole a été approuvé par le comité d'éthique (Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France VIII, Paris, France).

2.1.2 Critères évalués à l'inclusion

Le score de GRACE (Global Registry of Acute Coronary Event) est évalué pour chaque patient. Ce score permet de préciser le risque cumulé à 6 mois d'ischémie, d'infarctus ou de décès, chez les patients présentant un syndrome coronarien sans sus-décalage du segment ST (76,77).

Il est calculé à partir de plusieurs caractéristiques propres au patient au moment de son admission à l'hôpital : la pression artérielle systolique, la fréquence cardiaque, l'âge du patient, la classe Killip, la valeur de la créatininémie.

De plus, il est pondéré par des événements présents lors de l'admission : l'élévation des marqueurs cardiaques tel que la troponinémie, la présence d'une modification du segment ST et la notion d'un arrêt cardiaque (Annexe 1).

Pour chaque patient, il est recueilli au moment de l'entrée à l'hôpital, des données épidémiologiques telles que l'âge, le poids, la taille, ainsi que les antécédents ou facteurs de risque en lien avec une pathologie cardiaque (tabagisme, hypercholestérolémie, hypertension artérielle, diabète, hérédité coronarienne, infarctus du myocarde, insuffisance rénale, dialyse, artériopathie, accident vasculaire cérébral), les antécédents de coronarographie, d'angioplastie coronaire ou de pontage aorto-coronarien.

Il est notifié les informations sur les traitements impactant le système cardio-vasculaire ou pouvant orienter vers l'état de santé de la population : Béta-bloquants, Inhibiteurs calciques,

dérivés nitrés, supplémentation potassique, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARAII), anti-vitamine K (AVK), Insuline, Biguanides, Statines, inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), Aspirine, Ticagrelor, Clopidogrel, anticoagulant oral direct (AOD).

Un examen clinique complet est réalisé systématiquement, ainsi qu'une échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) afin d'évaluer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) de chaque patient.

Cette FEVG est un bon marqueur de l'efficacité cardiaque chez ces patients aux antécédents de souffrance myocardique. Elle est considérée comme normale lorsqu'elle est supérieure ou égale à 60%. A l'inverse, lorsqu'elle est inférieure à 60%, elle traduit un défaut d'efficacité de la pompe cardiaque, dont la gravité est inversement proportionnelle à sa valeur (78–80).

Le retentissement fonctionnel de l'insuffisance cardiaque est évalué par la classification de la New York Heart Association (NYHA), qui va de 1 à 4 (81) :

- NYHA 1 : Pas de limitation dans les activités ordinaires, les activités usuelles se font sans fatigue, dyspnée, palpitation ou douleur angineuse.
- NYHA 2 : Absence de symptôme au repos, mais diminution légère de l'activité physique ordinaire. Les activités usuelles entraînent une fatigue, dyspnée, palpitation ou une douleur angineuse.
- NYHA 3 : Absence de symptôme au repos, mais apparaissant au moindre effort avec limitation marquée des activités quotidiennes, du fait d'une fatigue, dyspnée, palpitation ou douleur angineuse.
- NYHA 4 : Symptômes présent en continu y compris au repos, notamment une dyspnée.

2.2 Modalités de prélèvement

La mesure de l'expression des récepteurs A_{2A} à l'Adénosine sur les cellules mononuclées circulantes se réalise sur un prélèvement sanguin veineux périphérique recueillis dans des tubes Ficolls. Celui-ci est réalisé le même jour que la réalisation de la coronarographie, avant

celle-ci, afin d'obtenir un taux basal avant toute action invasive sur les artères coronaires des sujets.

La mesure sur les cellules mononuclées circulantes est choisie préférentiellement du fait de son caractère peu invasif via un simple prélèvement sanguin périphérique, mais aussi du fait de la corrélation entre l'expression des récepteurs A_{2A} à leur surface qui est un bon reflet de leur expression au niveau des cellules du système cardio-vasculaire (72).

2.3 Modalités de mesure de l'expression des récepteurs à l'Adénosine

Les cellules mononuclées circulantes sont séparées du reste des éléments sanguins par centrifugation. La première centrifugation est réalisée sur les tubes Ficoll, à 3000 tours par minute à 20°C pendant 30 minutes. Puis le dépôt opaque au-dessus du gel du tube Ficoll est récupéré, transféré dans un tube de 50mL que l'on complète avec une solution tampon phosphate salin (PBS), a nouveau centrifugée à 1500 tours par minute pendant 10 minutes, à 4°C. Le culot obtenu après élimination du surnageant est récupéré, et à nouveau mélangé avec 45mL de PBS puis centrifugé selon les mêmes modalités.

Le culot obtenu après cette troisième centrifugation est récupéré, mis en suspension dans 10mL de PBS, puis un décompte des cellules est réalisé.

L'expression des récepteurs A_{2A} sur ces cellules est ensuite déterminé par Western blot (WB), en utilisant de l'Adonis, qui est un anticorps monoclonal anti- A_{2A} -R, obtenu par immunisation de souris avec un peptide purifié correspondant à la deuxième boucle extracellulaire du récepteur A_{2A} (82).

2.4 Évaluation du statut coronaire

Le statut coronaire des patients est évalué par une coronarographie. Les modalités de voie d'abord, fémorale ou radiale, sont choisies par le coronarographe du fait des caractéristiques propres de chaque patient.

Dans certains cas, une mesure de la fraction du flux de réserve coronaire (FFR) (83) est réalisée afin d'orienter la prise en charge en évaluant le retentissement fonctionnel de la lésion, et notamment d'orienter la mise en place ou non d'une endoprothèse vasculaire (84). Elle est réalisée en mettant en place de part et d'autre de la lésion coronaire des capteurs de pressions permettant de mesurer les différences de pression en amont et en aval de la lésion

tout au long de l'hyperhémie provoquée par l'injection locale d'un vasodilatateur tel que de l'Adénosine. On considère la FFR positive si elle est inférieure à 0,80, et dans ce cas traduit une lésion fonctionnellement significative (85,86).

Ceci permet de distinguer deux groupes de patient :

- Ceux présentant une lésion ayant un retentissement fonctionnel, soit du fait d'une FFR positive ($<0,80$), soit du fait d'une nécessité d'une revascularisation.
- Ceux ne présentant pas de lésion fonctionnelle, soit par une FFR négative ($\geq 0,80$), soit par l'absence d'évolutivité de leur statut coronaire.

Lorsqu'elle est nécessaire pour le patient, la mise en place d'une endoprothèse coronarienne est réalisée, si possible, dans le même temps que la coronarographie diagnostique, conformément aux recommandations actuelles des sociétés savantes et dans l'intérêt du patient.

2.5 Analyse statistique

Après analyse selon les feuilles de calculs fournies par AnaStats, la distribution de l'ensemble des résultats des mesure de l'expression des récepteurs A_{2A} , semble être de distribution normale. En effet, la courbe de Gauss (fig. 4) s'inscrit dans un modèle de distribution normale, la moyenne et la médiane des données sont proches, avec une différence de 0,050 unités arbitraires (UA), respectivement de 0,850 UA et 0,800 UA. De plus, 23% des données sont supérieures au troisième quartile, et 13% sont inférieures au premier quartile. Une seule valeur des données est extérieure à l'intervalle allant de deux écarts-types en dessous de la moyenne à deux écarts-types au-dessus de la moyenne ; cette valeur est hors-norme supérieure. Cependant, probablement du fait du faible effectif, la distribution n'est pas totalement symétrique, avec un coefficient d'asymétrie calculé à 1,113.

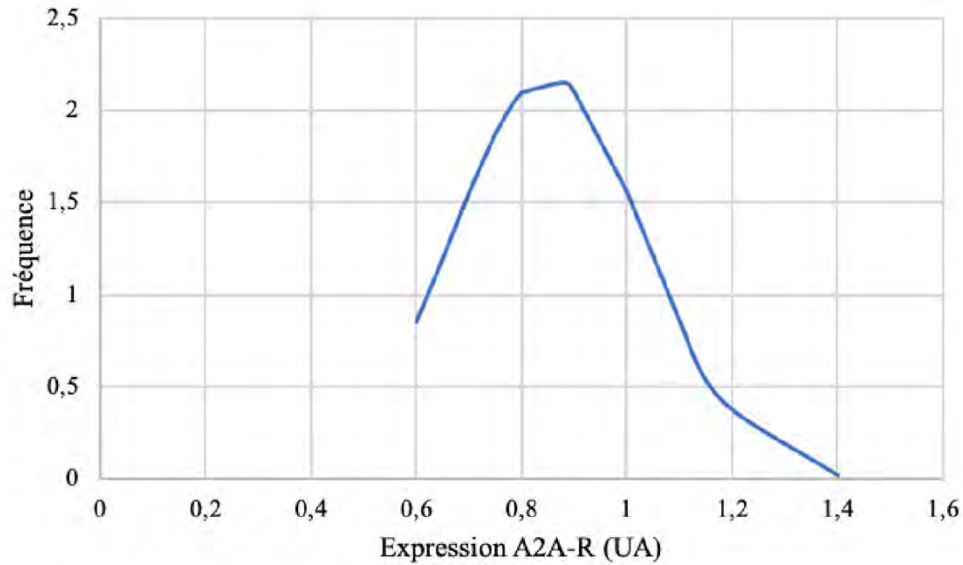


Fig. 4. Courbe de distribution de Gauss.

Evaluation de la fréquence du nombre de cas selon un calcul de distribution de loi normale, en fonction du résultat de la mesure de l'expression du récepteur A_{2A} . UA : Unité arbitraire.

Pour ces raisons, l'analyse statistique de la mesure de l'expression des récepteurs A_{2A} à la surface des cellules mononuclées circulantes sera basée sur un test de Student.

Pour l'analyse des critères secondaires et l'analyse des différences entre les deux populations, un test de Fischer sera utilisé pour les données qualitatives, et un test de Student pour les données quantitatives, ces dernières semblant être de distribution normale après analyse selon les mêmes procédés que décrit précédemment.

Les tests de Student et de Fischer sont réalisés par l'intermédiaire du logiciel de statistique R-Project.

3. Résultats

3.1 Analyse de la population

Dans cette étude, ont été inclus 37 patients, âgés en moyenne de 72,5 ans ([43,9 - 87,5] ans). Parmi eux, six patients (16,2 %) seront exclus de l'analyse statistique du critère primaire recherchant une différence de l'expression du récepteur A_{2A} chez les patients présentant ou non une dégradation de leur statut coronaire, du fait de l'impossibilité de réaliser la mesure de cette expression. Pour 4 d'entre eux (66,7%), ce dosage sera impossible car les prélèvements ne sont pas parvenus au laboratoire du fait de raisons logistiques. Pour les 2 autres (33,3%), l'impossibilité réside dans des problèmes techniques.

L'analyse statistique des autres données de la population sera faite sur l'ensemble de la population (tableau 1).

		Moyenne ou nombre	Plage (min - max)	
Démographie	Sexe (H/F)	28 / 9 (75,7% / 24,3%)		
	Age (années)	72,5	43,9 - 87,5	
	Taille (cm)	167,7	157 - 182	
	Poids (kg)	76,9	54 - 115	
	IMC ¹ (kg/cm ²)	27,3	21 - 39,8	
Antécédents	Intoxication tabagique	n = 20 (54,1%)	--	
	Tabagisme actif	n = 14 (37,8%)	--	
	Hypercholestérolémie	n = 31 (83,8%)	--	
	HTA ²	n = 28 (75,7%)	--	
	Diabète	n = 13 (35,1%)	--	
	Hérédité de MCV ³	n = 7 (18,9%)	--	
	Infarctus	n = 27 (73%)	--	
	Pontage aorto-coronarien	n = 2 (5,4%)	--	
	Insuffisance rénale	n = 5 (13,5%)	--	
	Épuration extra-rénale	n = 1 (2,7%)	--	
	Artériopathie	n = 6 (16,2%)	--	
AVC ⁴	n = 1 (2,7%)	--		
Évaluation initiale	FEVG ⁵ initiale	FEVG (%)	56,4	30 - 70
		FEVG \geq 60%	n = 23 (60,5%)	--
		FEVG < 60%	n = 15 (40,5%)	--
		FEVG 45 - 60%	n = 10 (27%)	--
		FEVG 30 - 45%	n = 2 (5,4%)	--
		FEVG < 30%	n = 1 (2,7%)	--
	Nombre de vaisseaux pathologiques connus initialement	1 vaisseau	n = 10 (27%)	--
		2 vaisseaux	n = 12 (32,4%)	--
		3 vaisseaux	n = 15 (40,5%)	--
	Examen clinique initial	PAS ⁶ (mmHg)	127,9	101 - 197
		PAD ⁷ (mmHg)	69,4	50 - 106
		FC ⁸ (bpm)	68,9	50 - 121
		NYHA ⁹ 1	n = 30 (81,1%)	--
NYHA 2		n = 5 (13,5%)	--	
NYHA 3		n = 1 (2,7%)	--	
NYHA 4		n = 1 (2,7%)	--	
Score de Grace		123,8	69 - 183	

Tableau 1. Données démographiques de l'ensemble de la population à l'inclusion

1. IMC : Indice de masse corporelle ; 2. HTA : hypertension artérielle ; 3. MCV : Maladie cardio-vasculaire ; 4. AVC : Accident vasculaire cérébral ; 5. FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche ; 6 : PAS : Pression artérielle systolique ; 7. PAD : Pression artérielle diastolique ; 8. FC : Fréquence cardiaque ; 9. NYHA : New-York heart association (score de).

Dans cette population, on remarque que 71,1% (n=27) des patients ont été victimes d'un infarctus dans le passé, qui est survenu soit pendant le suivi de leur maladie coronarienne chronique, soit lors de leur entrée dans la pathologie.

Par ailleurs, l'intégralité des patients inclus ont bénéficiés d'une angioplastie coronaire dans le passé.

Concernant les traitements des patients lors de leur entrée en hospitalisation, on note principalement que tous les patients de l'étude avaient un traitement par antiagrégants plaquettaire (AAP) ou par anticoagulant (AC). 28 patients (75,7 %) ont même une bithérapie soit par une bithérapie antiplaquettaire (23 patients (62,2 %)) soit par l'association d'un antiplaquettaire et d'un anticoagulant (5 patients (13,5 %)) (tableau 2).

Traitements		Nombre de cas
	Béta-bloquants	n = 17 (45,9%)
	Inhibiteurs calcique	n = 13 (35,1%)
	Dérivés nitrés ou Coversal	n = 2 (5,4%)
	Potassium	n = 2 (5,4%)
	IEC ¹ ou ARAII ²	n = 22 (59,5%)
	AVK ³	n = 3 (8,1%)
	Insuline	n = 4 (10,8%)
	Biguanides	n = 8 (21,6%)
	Statine	n = 28 (75,7%)
	IPP ⁴	n = 29 (78,4%)
	Aspirine	n = 29 (78,4%)
	Ticagrelor	n = 8 (21,6%)
	Clopidogrel	n = 22 (59,5%)
	AOD ⁵	n = 3 (8,1%)
Détails des associations entre AAP ⁶ et AC ⁷	Aucun AAP ni AC	n = 0 (0%)
	1 AAP	n = 8 (21,6%)
	2 AAP	n = 23 (62,2%)
	Aspirine + Ticagrelor	n = 8 (34,8 %)
	Aspirine + Clopidogrel	n = 15 (65,2 %)
	1 AAP + 1 AC	n = 5 (13,5%)
	1 AAP + AVK	n = 3 (60 %)
	1 AAP + AOD	n = 2 (40 %)
	AC seul	n = 1 (2,7%)

Tableau 2. Recensement des traitements dans l'ensemble de la population incluse

¹ IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ² ARAII : Antagoniste du récepteur à l'Angiotensine II ; ³ AVK : Anti-vitamine K ; ⁴ IPP : Inhibiteur de la pompe à proton ;

⁵ AOD : Anticoagulant oral direct ; ⁶ AAP : Anti-agrégant plaquettaire ; ⁷ AC : Anti-coagulant

Les coronarographies ont abouti au diagnostic de lésion coronarienne nécessitant une revascularisation chez 27 patients (73,0 %). Un de ces patients (3,7 %) a bénéficié d'une revascularisation par prise en charge chirurgicale du fait de la découverte de lésions tri-tronculaires sévères.

Au total, 29 angioplasties coronariennes transluminales percutanées (ACTP) ont été réalisées chez 26 patients (96,3%) :

- 12 ACTP de l'IVA (41,4 %),
- 8 ACTP de la CD (27,6 %),
- 6 ACTP de la Cx (20,7 %),
- 1 ACTP du TCG (3,4 %),
- 1 ACTP de l'artère bissectrice (3,4 %),
- 1 ACTP intra-stent de l'anastomose d'un pontage entre l'artère mammaire interne gauche (AMIG) et l'IVA (3,4 %).

Deux patients (7,7 %) ont bénéficié d'une ACTP à la fois de la CD et de l'IVA. Un patient (3,8 %) a bénéficié d'une ACTP du TCG et de la Cx. Et un patient (3,8 %) a bénéficié d'une ACTP de l'IVA et de l'artère bissectrice.

Dix-sept patients (63,0 %) avaient une atteinte nécessitant une revascularisation uniquement du réseau coronaire gauche. Six patients (22,2 %), uniquement du réseau droit. Et trois patients (11,1 %) avaient une atteinte du réseau droit et gauche.

3.2 Analyse du critère de jugement primaire

Au total, parmi les 31 patients chez qui la mesure de l'expression du récepteur A_{2A} sur les cellules mononuclées circulantes a été réalisé, 7 (22,6 %) avaient une coronarographie ne retrouvant pas d'aggravation de leur état coronaire fonctionnellement significative, et 24 (77,4 %) avaient une aggravation de leur pathologie fonctionnellement significative.

Dans la population complète, la mesure moyenne de l'expression du récepteur A_{2A} sur les cellules mononuclées circulantes, et de 0,85 UA [0,6 - 1,4 UA].

Chez les patients n'ayant pas d'aggravation, la mesure moyenne de l'expression est de 0,88 UA [0,7 - 1,18 UA], tandis que chez les patients ayant une aggravation de leur statut coronaire, elle est de 0,84 UA [0,6 – 1,4 UA] ($p = 0,65$) (figure 4).

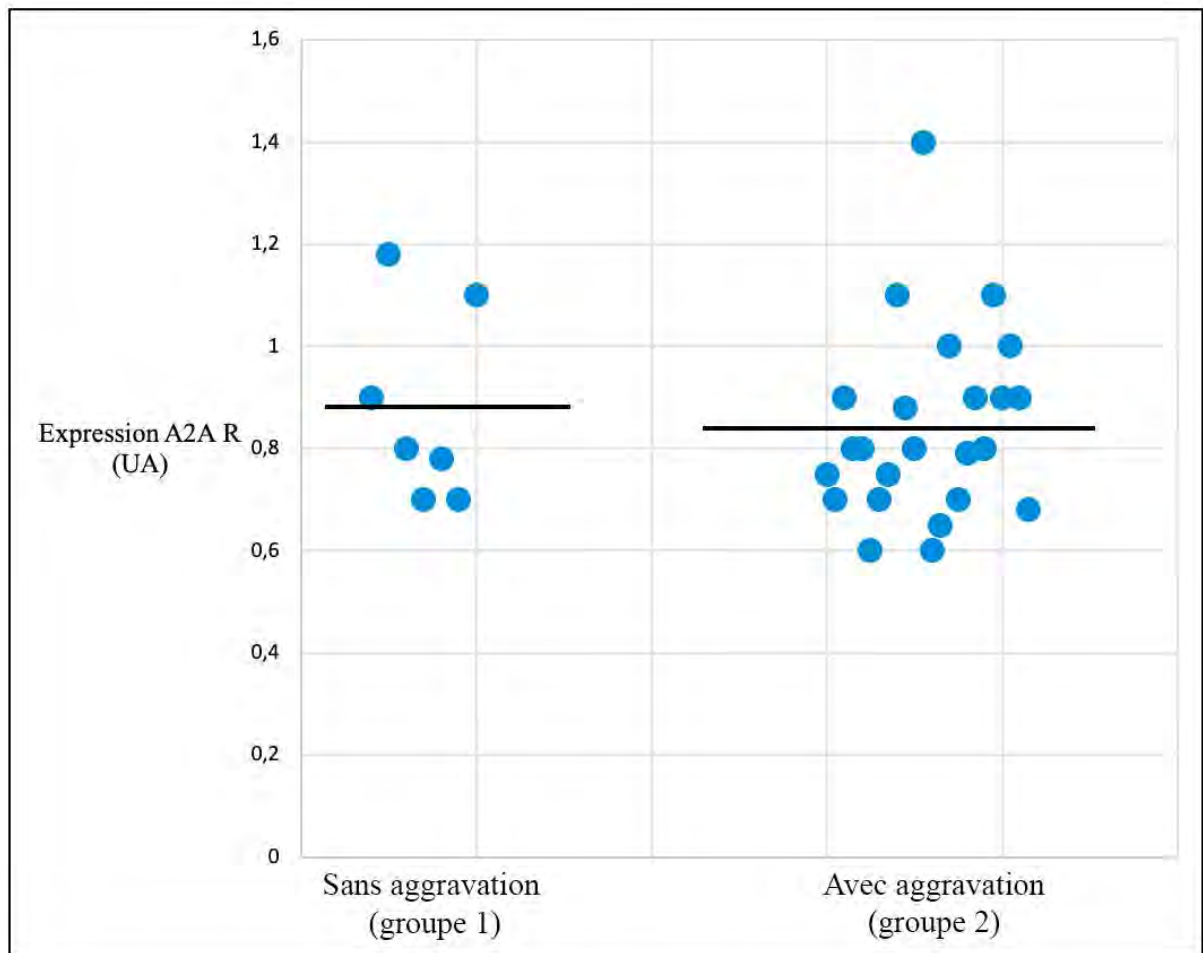


Fig. 4. Mesure de l'expression du récepteur A_{2A} à la surface des cellules mononucléées circulantes chez les patients ne présentant pas d'aggravation fonctionnelle de leurs coronaropathies (groupe 1) et chez les patients présentant une aggravation fonctionnelle de leur coronaropathie (groupe 2) ($p = 0,65$). UA : unité arbitraire.

De façon subjective, chez les patients ayant une aggravation fonctionnelle de leur état coronaire, il ne semble pas y avoir de corrélation entre la sévérité de l'aggravation et la diminution de la mesure de l'expression du récepteur A_{2A} sur les cellules mononucléées circulantes. En effet, la présence d'une sténose serrée de novo (6 (25 %) patients, 3 patients sur la CD, 2 sur l'IVA et 1 bi-tronculaire sur la Cx et la CD), la présence d'une lésion du tronc commun gauche nécessitant une angioplastie (1 (4,2 %) patients), ou encore l'apparition de lésions tri-tronculaires nécessitant une prise en charge chirurgicale (1 (4,2 %) patients), ne

semblent pas montrer de nette diminution de l'expression de la mesure du récepteur A_{2A}, avec une moyenne chez ces 8 patients à 0,89 UA [0,79 – 1,1 UA] (p = 0,34).

3.3 Analyse des critères secondaires

La mesure de l'expression du récepteurs A_{2A} étant la seule donnée manquante chez certains patients, l'analyse des critères secondaires est réalisée sur l'ensemble de la population.

Sur ces 37 patients, 27 (73,0 %) avaient une aggravation coronarographique fonctionnellement significative de leur maladie coronarienne sous-jacente et 10 (27%) patients n'avaient pas d'aggravation.

Concernant l'âge, le sexe, la taille, le poids et l'IMC, les données sont similaires.

Sur le plan des antécédents, on remarque que, bien que non significatif, les patients ne présentant pas d'aggravation de leur maladie coronarienne chronique ont moins d'hypertension artérielle (OR = 2,84 ; IC95 : [0,42 ; 18,60] ; p = 0,21) et de diabète (OR = 2,68 ; IC95 : [0,41 ; 30,67] ; p = 0,43) que les patients ayant une aggravation coronarographique. En revanche, pour les antécédents de tabagisme sévère ou non (OR = 0,72 ; IC95 : [0,12 ; 3,90] ; p = 0,72) et le tabagisme actif (OR = 0,88 ; IC95 : [0,16 ; 5,36] ; p = 1,0) ainsi que pour l'hérédité de maladie coronarienne chronique (OR = 0,42 ; IC95 : [0,05 ; 3,54] ; p = 0,35), c'est l'inverse, et ce sont les patients n'ayant pas d'aggravation qui sont les plus atteints.

L'examen clinique initial ainsi que les scores de GRACE sont similaires entre les deux groupes.

		Avec aggravation (FFR ¹ positive ou angioplastie réalisée)		Sans aggravation (FFR négative ou absence de nouvelles lésions)		OR	IC 95%	p
		Moyenne ou nombre	Plage (min - max)	Moyenne ou nombre	Plage (min - max)			
Sexe	H	n = 20 (74,07 %)	--	n = 8 (80,0 %)	--	1,39	[0,20 ; 16,51]	1
	F	n = 7 (25,93 %)	--	n = 2 (20,0 %)	--			
Age (années)		73,9	43,9 - 87,5	68,8	48,7 - 83,6	--	[-3,86 ; 14,02]	0,24
Taille (cm)		166,6	157 - 177	170,6	160 - 182	--	[-9,44 ; 1,50]	0,14
Poids (kg)		76,7	54 - 115	77,6	63 - 93	--	[-9,04 - 7,2]	0,82
IMC ² (kg/cm ²)		27,5	21,7 - 39,8	26,8	21,0 - 32,4	--	[-2,34 - 3,84]	0,61
Intoxication tabagique		n = 14 (51,8 %)	--	n = 6 (60 %)	--	0,72	[0,12 ; 3,90]	0,72
Tabagisme actif		n = 10 (37,0 %)	--	n = 4 (40,0 %)	--	0,88	[0,16 ; 5,36]	1
Hypercholestérolémie		n = 23 (85,2 %)	--	n = 8 (80 %)	--	1,42	[0,11 ; 12,38]	0,65
HTA ³		n = 22 (81,5 %)	--	n = 6 (60 %)	--	2,84	[0,42 ; 18,66]	0,21
Diabète		n = 11 (40,7 %)	--	n = 2 (20 %)	--	2,68	[0,41 ; 30,67]	0,43
Hérédité de MCV ⁴		n = 4 (14,8 %)	--	n = 3 (30 %)	--	0,42	[0,05 ; 3,54]	0,35
Infarctus		n = 20 (74,1 %)	--	n = 7 (70%)	--	1,22	[0,16 ; 7,51]	1
Pontage aorto-coronarien		n = 2 (7,4 %)	--	n = 0 (0 %)	--	NC	NC	1
Insuffisance rénale		n = 4 (14,8 %)	--	n = 1 (10 %)	--	1,55	[0,128 ; 85,49]	1
Dialyse		n = 0 (0 %)	--	n = 1 (100 %)	--	NC	NC	0,2
Artériopathie		n = 4 (14,8 %)	--	n = 2 (20 %)	--	0,7	[0,08 ; 9,16]	0,65
AVC ⁵		n = 1 (3,7 %)	--	n = 0 (0 %)	--	NC	NC	1
FEVG ⁶	FEVG (%)	55,5	30 - 70	59,0	50 - 65		[-7,94 ; 0,90]	0,12
	FEVG ≥ 60%	n = 14 (51,9 %)	--	n = 8 (80 %)	--	3,59	[0,56 ; 40,91]	0,15
	FEVG < 60%	n = 13 (48,1 %)	--	n = 2 (20 %)	--	0,28	[0,02 ; 1,77]	0,15
	FEVG 45 - 60%	n = 10 (37,0 %)	--	n = 2 (20 %)	--	0,43	[0,04 ; 2,83]	0,44
	FEVG 30 - 45%	n = 2 (7,4 %)	--	n = 0 (0 %)	--	NC	NC	1
	FEVG ≤ 30%	n = 1 (3,7 %)	--	n = 0 (0 %)	--	NC	NC	1
Nombre de vaisseaux pathologiques	Moyenne	2,1	1 - 3	2,1	1 - 3		[-0,55 ; 0,65]	0,87
	1 vaisseau	n = 8 (29,6 %)	--	n = 2 (20 %)	--	0,60	[0,05 ; 4,08]	0,69
	2 vaisseaux	n = 7 (25,9 %)	--	n = 5 (50 %)	--	2,77	[0,48 ; 16,56]	0,24
	3 vaisseaux	n = 12 (44,4%)	--	n = 3 (30 %)	--	0,54	[0,07 ; 3,06]	0,48
PAS ⁷ (mmHg)		127,9	101 - 197	127,9	108 - 143		[-10,39 ; 10,36]	0,99
PAD ⁸ (mmHg)		67,7	50 - 106	73,8	55 - 94		[-15,77 ; 3,65]	0,20
FC ⁹ (bpm)		69,3	50 - 121	67,9	59 - 81		[-6,01 ; 8,73]	0,71
NYHA ¹⁰		1,2	1 - 3	1,4	1 - 4		[-0,88 ; 0,53]	0,59
Score de Grace		125,0	69 - 183	120,6	75 - 181		[-20,59 ; 29,39]	0,71

Tableau 3. Analyse des données épidémiologiques.

¹FFR : Fraction du flux de réserve ; ²IMC : Indice de masse corporelle ; ³HTA : Hypertension artérielle ; ⁴MCV : Maladie cardiovasculaire ; ⁵AVC : Accident vasculaire cérébral ; ⁶FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche ; ⁷PAS : Pression artérielle systolique ; ⁸PAD : Pression artérielle diastolique ; ⁹FC : Fréquence cardiaque.

Étonnamment, il semblerait que le nombre de vaisseaux pathologiques connus avant cette coronarographie n'impacte pas sur la fréquence d'aggravation de la coronaropathie sous-jacente. Dans les deux populations, on retrouve 2,1 vaisseaux pathologiques connus ($p = 0,87$). En regardant plus précisément, il s'avère que 44,4 % des patients ayant une aggravation de leurs coronaropathies présentaient des lésions tri-tronculaires antérieures, tandis qu'ils ne sont que 30% chez les patients n'ayant pas d'aggravation (OR = 0,54 ; IC95 : [0,07 ; 3,06] ; $p = 0,48$).

Les traitements pris par les patients ne semblent pas être corrélés à l'aggravation de la coronaropathie, sauf pour les antiagrégants plaquettaire et les anticoagulants oraux. En effet, les patients ayant un traitement par Clopidogrel présentent moins d'aggravation que les autres (OR 0,11 ; IC95 : [0,002 ; 0,977] ; $p = 0,03$), de même chez les patients sous AVK (OR = 0,16 ; IC95 : [0,002 ; 3,525] ; $p = 0,17$). De plus, la présence d'un seul antiagrégant plaquettaire semble être un facteur de risque d'aggravation (OR 3,07 ; IC95 : [0,51 ; 157,37] ; $p = 0,40$) tandis qu'une bi-antiagrégation plaquettaire (OR = 0,63 ; IC95 : [0,08 ; 3,58] ; $p = 0,71$) ou même une association antiagrégant plaquettaire et anticoagulant oral (OR = 0,51 ; IC95 : [0,05 ; 7,14] ; $p = 0,59$) semblent être des facteurs protecteurs (tableau 4).

	Avec aggravation (FFR ¹ positive ou angioplastie réalisée)	Sans aggravation (FFR négative ou absence de nouvelles lésions)	OR	IC 95%	p
	Nombre de cas	Nombre de cas			
Béta-bloquants	n = 13 (48,1 %)	n = 4 (40 %)	1,38	[0,26 ; 8,27]	0,72
Inhibiteurs calcique	n = 11 (40,7 %)	n = 2 (20 %)	2,68	[0,42 ; 30,67]	0,43
Dérivés nitrés ou Coversal	n = 2 (7,4 %)	n = 0 (0 %)	NC	NC	1
Potassium	n = 2 (7,4 %)	n = 0 (0 %)	NC	NC	1
IEC ² ou ARAII ³	n = 18 (66,7 %)	n = 4 (40%)	2,91	[0,53 ; 17,98]	0,26
AVK ⁴	n = 1 (3,7 %)	n = 2 (20 %)	0,16	[0,002 ; 3,525]	0,17
Insuline	n = 3 (11,1 %)	n = 1 (10 %)	1,12	[0,08 ; 65,51]	1
Biguanides	n = 7 (25,9 %)	n = 1 (10 %)	3,07	[0,31 ; 157,37]	0,40
Statine	n = 21 (77,8 %)	n = 7 (70 %)	1,48	[0,19 ; 9,56]	0,68
IPP ⁵	n = 22 (81,5 %)	n = 7 (70 %)	1,85	[0,23 ; 12,75]	0,65
Aspirine	n = 22 (81,5 %)	n = 7 (70 %)	1,85	[0,23 ; 12,76]	0,65
Ticagrelor	n = 7 (25,9 %)	n = 1 (10 %)	3,07	[0,31 ; 157,37]	0,40
Clopidogrel	n = 13 (48,1 %)	n = 9 (90 %)	0,11	[0,002 ; 0,977]	0,03
AOD ⁶	n = 1 (3,7 %)	n = 0 (0 %)	NC	NC	1
Aucun AAP ⁷ ni AC ⁸	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)	NC	NC	1
1 AAP	n = 7 (25,9 %)	n = 1 (10 %)	3,07	[0,31 ; 157,37]	0,40
2 AAP	n = 16 (59,3 %)	n = 7 (70 %)	0,63	[0,08 ; 3,58]	0,71
Aspirine + Ticagrelor	n = 7 (43,7 %)	n = 1 (14,3 %)	4,39	[0,38 ; 244,39]	0,34
Aspirine + Clopidogrel	n = 9 (56,3 %)	n = 6 (85,7 %)	0,23	[0,004 ; 2,625]	0,34
1 AAP + 1 AC	n = 3 (11 %)	n = 2 (20 %)	0,51	[0,05 ; 7,14]	0,59
AC seul	n = 1 (3,7 %)	n = 0 (0 %)	NC	NC	1

Tableau 4. Analyse des différences de traitements lors de l'admission chez des patients ayant une aggravation fonctionnelle d'une coronaropathie chronique versus des patients n'ayant pas d'aggravation fonctionnelle.

¹ FFR : Fraction du flux de réserve ; ² IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ³ ARAII : Antagoniste du récepteur à l'Angiotensine II ; ⁴ AVK : Anti-vitamine K ; ⁵ IPP : inhibiteur de la pompe à proton ; ⁶ AOD : Anticoagulant oral direct ; ⁷ AAP : Anti-agrégant plaquettaire ; ⁸ AC : Anticoagulant

On remarque que parmi les examens non invasifs réalisés, 2 patients (10,5 % des tests réalisés chez les patients ayant une aggravation) avaient un test négatif alors qu'ils présentaient une aggravation de leur coronaropathie, tandis que 5 patients (83,3 % des tests réalisés chez les patients n'ayant pas d'aggravation) avaient un test positif alors qu'ils ne présentaient pas d'aggravation (tableau 5).

	Avec aggravation (FFR ¹ positive ou angioplastie réalisée)	Sans aggravation (FFR négative ou absence de nouvelles lésions)	OR	IC 95%	p
	Nombre de cas	Nombre de cas			
Scintigraphie	n = 14 (73,7 %)	n = 4 (66,7 %)	--	--	--
Positive	n = 13 (92,9 %)	n = 3 (75 %)	3,89	[0,04 - 364,28]	0,40
Coro-scanner	n = 1 (5,3 %)	n = 0 (0 %)	--	--	--
Positif	n = 1 (100 %)	--	NC	NC	NC
Échographie de stress	n = 5 (16,3 %)	n = 2 (33,3 %)	--	--	--
Positive	n = 4 (80 %)	n = 2 (100 %)	NC	NC	1

Tableau 5. Analyse des différences de résultat de tests d'ischémie myocardique chez des patients ayant une aggravation fonctionnelle de leur coronaropathie en comparaison à des patients n'ayant pas d'aggravation fonctionnelle.

¹ FFR : Fraction du flux de réserve

Chez 26 patients (70,3 %), il a été réalisé une analyse afin de déterminer si le récepteur A_{2A} peut être considéré comme un récepteur de réserve, dit « récepteur spare ». C'est-à-dire que son effet maximum est atteint avant que tous les récepteurs de la cellule soient occupés par le ligand. Pour cela, on calcule le rapport entre la concentration de ligand agoniste nécessaire pour occuper la moitié des récepteurs (KD), et la concentration de ligand agoniste nécessaire pour obtenir l'effet recherché chez la moitié de la population (EC₅₀).

Chez ces 26 patients, 19 (73,1 %) avaient une aggravation de leur coronaropathie, et 7 (26,9 %) n'avaient pas d'aggravation.

Il y a une différence, bien que non significative, entre ces deux populations. La population ayant une aggravation présente un rapport KD sur EC₅₀ moyen de 3,6 [0,2 - 9,0] contre 2,0 [0,5 - 7] chez les patients n'ayant pas d'aggravation (IC95 : [-0,72 ; 3,86] ; p = 0,16).

On considère que chez 8 patients (42,1 %) parmi les patients ayant une aggravation fonctionnelle, le récepteur présente un effet « spare », tandis qu'on ne retrouve que 1 patient (14,3 %) ayant un récepteur « spare » dans la population n'ayant pas d'aggravation fonctionnelle (OR 4,15 ; IC95 : [0,38 ; 225,06] ; p = 0,36) (figure 5).

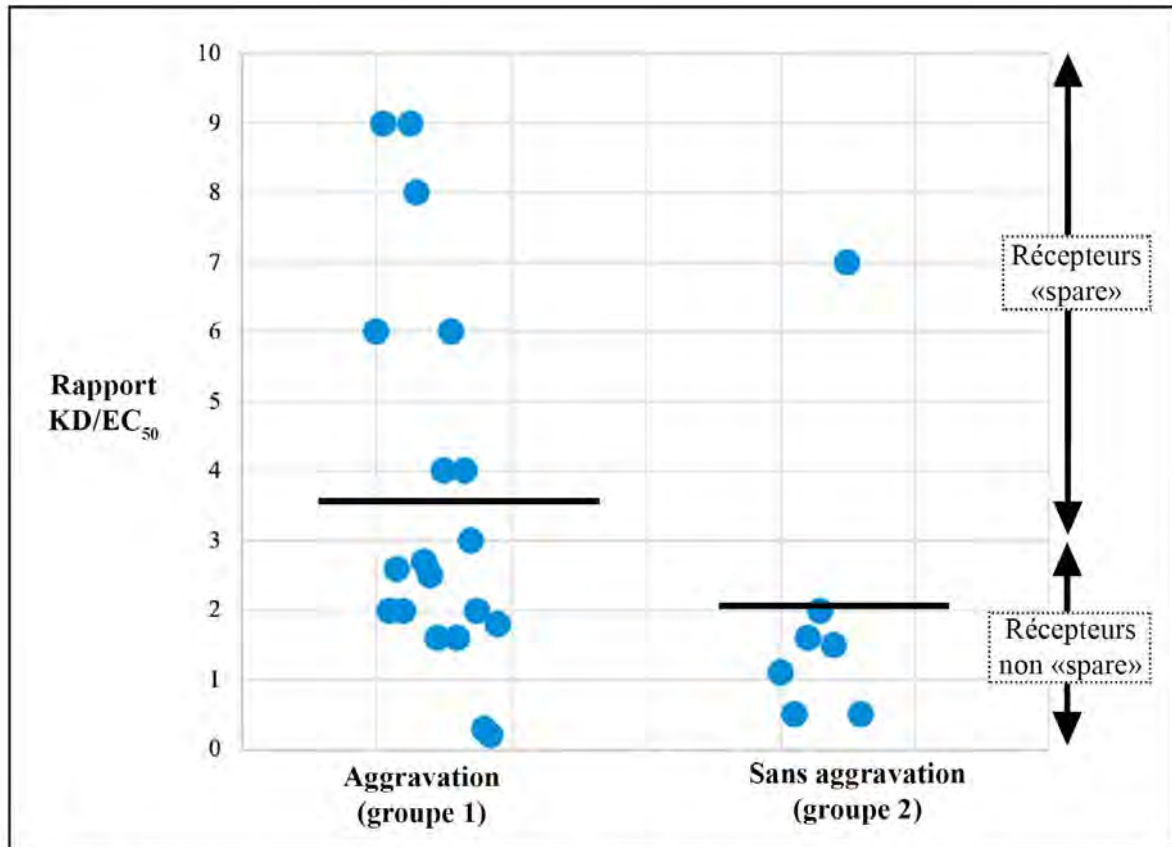


Fig. 5. Analyse du rapport KD/EC_{50} du récepteur A_{2A} chez des patients présentant une aggravation fonctionnelle ($FFR < 0,80$ ou nécessitant une revascularisation) (groupe 1) de leur maladie coronarienne chronique versus des patients ne présentant pas d'aggravation de leur maladie coronarienne chronique (groupe 2) ($p = 0,36$).

Parmi les dix patients considérés comme n'ayant pas de lésion ayant un retentissement fonctionnel, seulement 3 (30 %) n'avaient aucune lésion coronarienne visualisable. Les 7 autres (70 %), avaient des lésions visualisables mais sans retentissement fonctionnel, et 4 patients (57,1 %) parmi ceux-là ont eu une mesure de FFR qui s'est avérée négative.

3.4 Analyse de témoins sains

En parallèle, une mesure de l'expression du récepteur A_{2A} à la surface des cellules mononuclées circulantes a été réalisée chez 17 témoins sains, sans aucune maladie coronarienne chronique connue, qui sont appariés sur l'âge et le sexe.

Cette population témoin présente un âge moyen de 71,8 ans [55 – 89 ans].

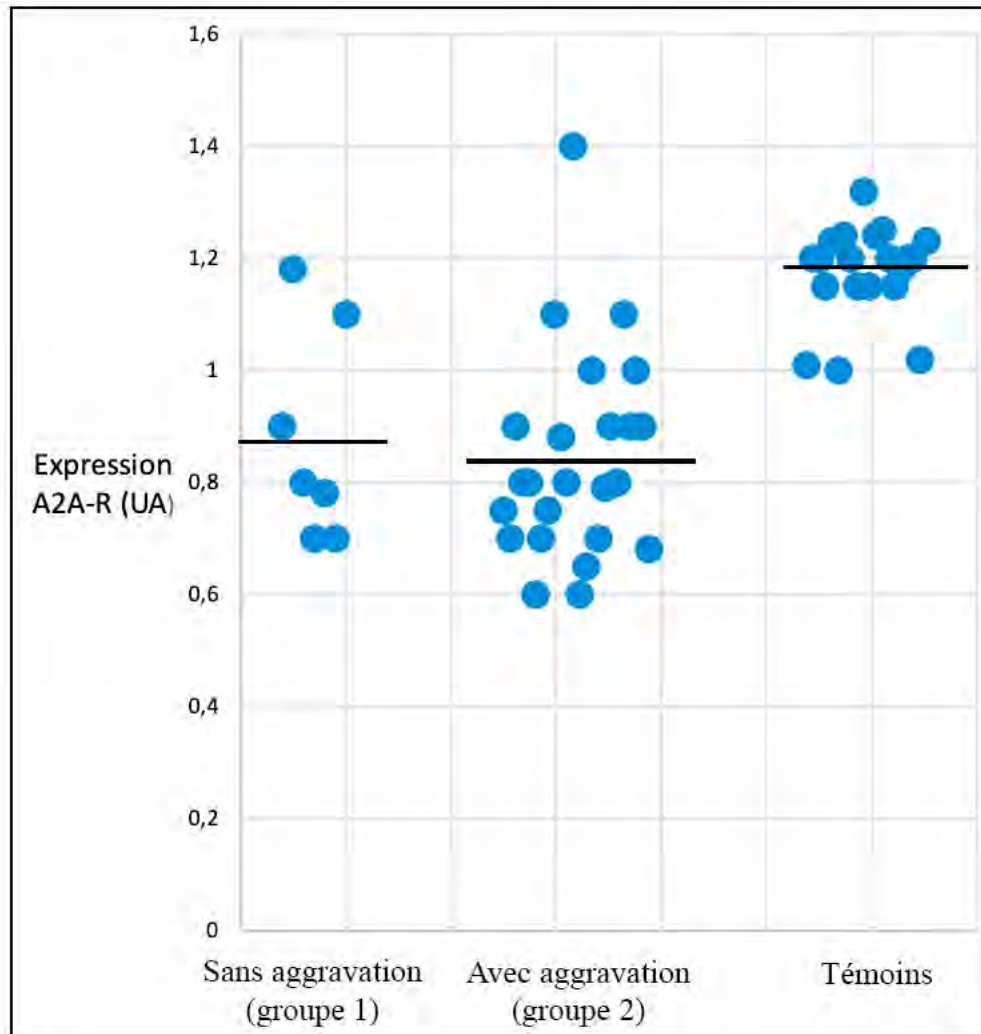


Fig. 6. Mesure de l'expression du récepteur A_{2A} à la surface des cellules mononuclées circulantes chez des patients ayant une aggravation fonctionnelle ($FFR < 0,80$ ou nécessité de revascularisation) de leur maladie coronarienne chronique (groupe 1), versus chez des patients n'ayant pas d'aggravation de leur maladie coronarienne chronique (groupe 2), versus chez des témoins sains de toute coronaropathie ($p < 0,01$).
UA : Unité arbitraire

Dans cette population, la mesure de l'expression moyenne du récepteur A_{2A} est de 1,18 UA [1,0 – 1,3 UA]. Lorsque cette mesure est mise en relation avec l'ensemble des prélèvements des patients ayant une maladie coronarienne chronique dont la moyenne de l'expression est de 0,85 UA [0,6 – 1,4 UA], on retrouve une différence significative (IC 95% : [-0,40 ; -0,25], p < 0,01) (figure 6 et 7).

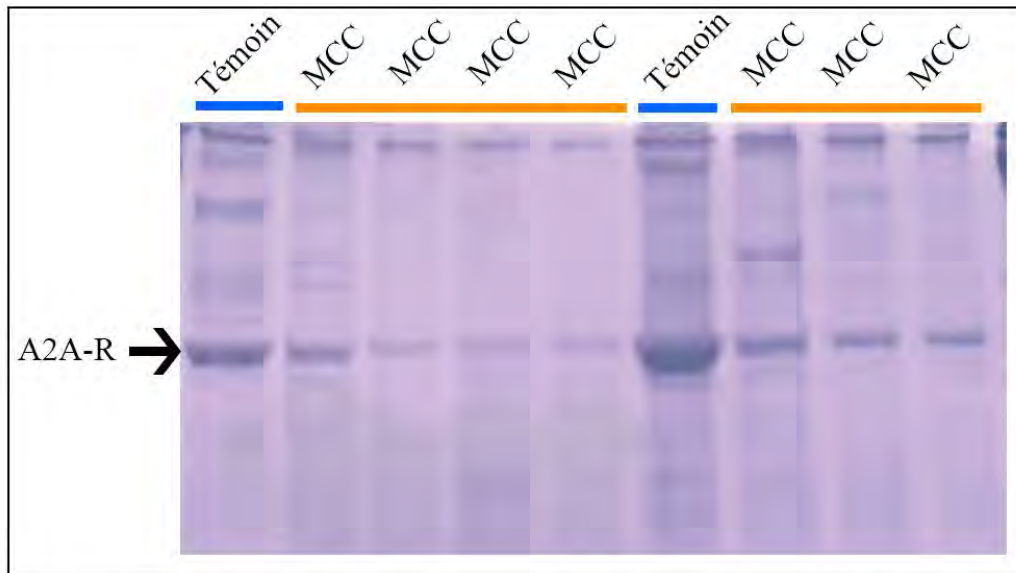


Fig. 7. Exemple de Western Blot avec analyse de l'expression du récepteur A_{2A} chez des patients ayant une maladie coronarienne chronique (MCC) et chez des témoins sains de toute coronaropathie.

4. Discussions

4.1 L'expression du récepteur A_{2A} à la surface des cellules mononuclées circulantes

Bien que l'échantillon soit limité quantitativement, il ne semble pas y avoir de différence concernant la mesure de l'expression du récepteur A_{2A} à la surface des cellules mononuclées circulantes à un taux basal entre les patients présentant une aggravation de leurs coronaropathies avec présence coronarographique de lésions fonctionnellement significatives, et les patients ne présentant pas de nouvelles lésions fonctionnellement significatives.

Ce résultat est bien évidemment discutable du fait de l'inclusion des patients sur des critères d'intérêt coronarographiques. Autrement dit, inclus sur des critères de suspicion clinique ou paraclinique d'une ischémie myocardique.

Le fait que ces deux populations aient des résultats proches, voire similaires, s'explique. Étant donné que l'expression basale du récepteur A_{2A} est diminuée lors d'un test d'ischémie non invasif positif (71), que cette diminution est liée à une augmentation des quantités de récepteurs transportés dans des vésicules extracellulaires (73), et que l'on sait que l'Adénosine est présente en grande quantité lors d'un stress ischémique (45), il est possible que l'expression du récepteur A_{2A} soit corrélée directement à la présence d'une lésion vasculaire coronarienne, et non à son retentissement fonctionnel ischémique. Ce qui serait le cas pour notre population test.

Si l'on regarde plus profondément, parmi les résultats des coronarographies chez les patients atteints de maladie coronaire chronique, et ayant eu une mesure de l'expression du récepteur A_{2A} réalisée, seul 1 patient n'avait aucune lésion coronaire visualisée. Son résultat de l'expression (1,1 UA) est supérieur à la moyenne des deux populations pathologiques réunies (0,85 UA), et est proche de la moyenne de la population saine (1,18 UA).

Par ailleurs, une précédente étude a montré que la concentration plasmatique intracoronaire en Adénosine, prélevée en aval d'une lésion sténosante est corrélée à l'intensité de cette dernière, et que cette concentration se normalise lors de la revascularisation de la lésion de façon pratiquement immédiate (70). Nous pouvons nous demander si cette normalisation est corrélée à une normalisation simultanée ou presque de l'expression du récepteur A_{2A}.

Varani (2002) dans une étude sur des patients bénéficiant d'une transplantation cardiaque pour des motifs d'insuffisance cardiaque toutes causes confondues, indique que les patients présentent une normalisation du taux de l'expression du récepteur A_{2A} membranaire plusieurs mois après la transplantation (87). L'augmentation de l'expression du récepteur A_{2A} avant la transplantation identifiée par Varani, ne concorde pas avec les résultats d'autres études portant sur le même sujet (70,72,88,89). De ce fait, la question de l'évolutivité des mesures de l'expression du récepteur A_{2A} dans le temps fait débat.

L'analyse secondaire dans ce travail montre, chez les patients ayant une coronaropathie chronique avec ou sans aggravation, une diminution significative de l'expression des récepteurs A_{2A} à la surface des cellules mononuclées circulantes en comparaison à des témoins sains de toute coronaropathie connue. Ce résultat corrobore ceux obtenus dans des études précédentes (70–72) et appuie l'argument de cette différence entre ces deux populations.

Cependant, comme le montre ce travail, il ne semble pas y avoir de différence entre une population ayant une coronaropathie chronique stable et une population présentant une aggravation fonctionnelle de cette pathologie. Par conséquent, une analyse avec l'étude de plusieurs mesures dans le temps de l'expression du récepteur A_{2A} chez des patients ayant une coronaropathie chronique mis en corrélation avec des témoins sains, peut sembler intéressante. D'autant plus que dans ce travail, il n'a pas été analysé le délai entre la dernière revascularisation coronarienne et le dosage de l'expression A_{2A}-R.

Nous pouvons supposer que ce délai est ici relativement court, étant donné la fréquence de patients ayant un bi-antiagrégation plaquettaire, qui est le traitement classiquement mis en place dans les premiers mois suivants l'implantation d'une endoprothèse vasculaire (90).

Dans une étude récente conduite auprès de patients ayant une maladie coronarienne chronique, Deharo (2019) trouve des résultats similaires qui font apparaître une diminution de la production de A_{2A}-R, ainsi qu'une diminution de son activité visualisée par une diminution de la production d'AMPc intracellulaire (74). Cette diminution tant sur le plan de la production que de l'efficacité des A_{2A}-R, semble être liée à un effet inhibiteur exercé par l'homocystéine, qui est augmentée dans cette pathologie (91,92). Ceci peut participer, par l'intermédiaire de la diminution de l'effet vasodilatateur et anti-inflammatoire du récepteur A_{2A}, à un des mécanismes favorisant la pathogénicité de la maladie coronarienne chronique.

Un biais non négligeable de notre étude est à mettre au compte que la réalisation d'une mesure de la FFR n'est pas systématique, mais laissée à l'appréciation du coronarographe (93). Pour cette raison, il est possible que certaines lésions significativement fonctionnelles n'aient pas été appréciées comme telles, et inversement (94). Lors des résultats des coronarographies, chez les patients considérés comme n'ayant pas de lésion ayant un retentissement fonctionnel, uniquement 4 patients parmi les 7 ayant une lésion coronarienne visualisable ont eu une mesure de FFR qui s'est avérée négative. Les autres n'ont pas eu de mesure de FFR réalisée.

De nombreux patients présentent des occlusions chroniques des artères coronaires, qui ne sont pas revascularisées. Ces patients pourraient avoir une perturbation des résultats du fait d'une probable ischémie chronique sous-jacente (95,96), nécessitant des mécanismes adaptatifs faisant probablement intervenir l'Adénosine et son récepteur A_{2A} .

Pour finir, plusieurs facteurs influent sur l'expression du récepteur A_{2A} , notamment le diabète (97) où l'expression A_{2A} -R semble augmenter dans un contexte d'état pro-inflammatoire. Or il s'agit de pathologies fréquemment associées à des maladies coronariennes chroniques, ce qui peut d'autant plus perturber les résultats.

4.2 Le rôle des récepteurs « spare » ?

L'étude de l'effet « spare » du récepteur A_{2A} semble fournir des résultats intéressants avec une nette augmentation du rapport KD/EC_{50} chez les patients ayant une aggravation fonctionnelle de leur statut coronaire et qui, de ce fait, présentent plus de récepteurs « spare » que les patients n'ayant pas d'aggravation fonctionnellement significative.

La mise en relation de ces résultats avec les mesures de l'expression A_{2A} -R réalisées chez les mêmes patients, semble montrer une différence entre la valeur de l'expression et la quantité de récepteurs A_{2A} de type spare.

Cette augmentation de récepteur « spare » se produit alors que l'expression de A_{2A} -R à la surface des cellules est basse (98).

Il semble que les patients atteints de maladie coronarienne chroniques ayant des récepteurs A_{2A} spares aient de moins bonnes performances d'adaptation à un stress hypoxique, du fait d'une production d'AMPc basale déjà maximale avant le début de l'hypoxie (58). Dans cette situation, le nombre de récepteurs A_{2A} activés à l'état basal est déjà maximal, de même pour la production d'AMPc intracellulaire, et par cet intermédiaire il n'y a pas de vasodilatation adaptative à un stress hypoxique. Cette absence de vasodilatation entraîne une diminution des flux sanguin et donc un déséquilibre entre l'apport d'oxygène et les besoins cellulaires, ce qui entraîne une répercussion fonctionnelle, telle qu'une symptomatologie angineuse.

Comme évoqué dans l'étude de Fenouillet & all. (58), il est possible que l'apparition de cette forme spare du récepteur A_{2A} associée à une diminution de son expression à la surface cellulaire soit liée à une oligomérisation du récepteur.

Des études montrent qu'en effet ce récepteur est capable de s'associer à d'autres structures, notamment dans un milieu hydrophobe telle qu'une membrane cellulaire, par l'intermédiaire de sa cinquième hélice transmembranaire (99,100).

Cette oligomérisation du récepteur A_{2A} -R peut-être une des méthodes adaptatives à un besoin d'oxygène accru via une réponse à l'Adénosine sécrétée dans un but vasodilatateur, en compensation d'un manque d'expression de ces récepteurs, chez les patients ayant une maladie coronarienne fonctionnellement significative.

5. Conclusion

Dans cette étude, nous avons interrogé le rôle de la mesure de l'expression du récepteur A_{2A} à l'Adénosine à la surface de cellules mononuclées circulantes, lors de prélèvements veineux périphérique comme moyen de diagnostic de l'évolutivité de la maladie coronarienne chronique pour résoudre les problèmes liés aux techniques actuelles que rencontrent ces patients.

Les résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence significative de l'expression du récepteur à l'Adénosine de type A_{2A} à la surface des cellules mononuclées circulantes, chez des patients présentant une dégradation fonctionnellement significative de leur maladie coronarienne chronique, en comparaison à des patients ne présentant pas de nouvelle lésion coronarienne fonctionnellement significative. La mesure de l'expression A_{2A} -R chez ces patients est même relativement similaire. Cette mesure est, dans les deux populations, nettement inférieure à la mesure de l'expression A_{2A} -R chez des témoins sains.

On retrouve ainsi une diminution de l'expression de A_{2A} -R chez les patients ayant une coronaropathie chronique, en comparaison à une population saine, sans présager de l'évolutivité de cette maladie coronarienne chronique.

Cette diminution d'expression peut être un des phénomènes physiopathologiques même de la maladie coronarienne chronique en elle-même.

Les résultats indiquent également que la présence de récepteurs de réserve (récepteurs « spare ») est corrélée à la présence d'une lésion coronarienne fonctionnellement significative.

L'augmentation du nombre des récepteurs A_{2A} spare retrouvée chez les patients présentant une aggravation fonctionnelle de leur maladie coronarienne chronique, nécessitant une revascularisation par angioplastie coronarienne transluminale percutanée, ou par la réalisation chirurgicale d'un pontage coronarien, indique que les récepteurs A_{2A} spares favorisent l'impact fonctionnel d'une lésion coronarienne, du fait d'une efficacité optimale à l'état basal ne laissant pas de recours à une vasodilatation médiée via l'AMPc, lors d'un stress hypoxique tel qu'un effort physique.

Il serait ainsi intéressant de poursuivre les études dans ce domaine, avec un échantillon de population plus large. Ceci contribuerait à spécifier le champ de connaissance sur l'évolution de la maladie coronarienne et la prise en charge des patients.

6. Références

1. Tuppin P, Rivière S, Rigault A, Tala S, Drouin J, Pestel L, et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Arch Cardiovasc Dis.* juin 2016;109(6-7):399-411.
2. Fourcade N, Von Lennep F, Gremy I, Bourdillon F, Luciano L, Rey S, et al. L'état de santé de la population en France. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques; 2017.
3. Global health estimates 2016 summary tables: Deaths by cause, age and sex, by WHO region, 2000-2016. World Health Organization; 2018.
4. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Jüni P, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ.* 21 févr 2018;k504.
5. Banerjee A, Newman DR, Van den Bruel A, Heneghan C. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies: Exercise stress testing and coronary artery disease. *Int J Clin Pract.* mai 2012;66(5):477-92.
6. F M, M H, P M. Pose de stents coronariens en France et estimation du risque de réintervention, à partir des bases nationales PMSI 2005-2007. *Prat Organ Soins.* 2010;41(1):81.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* oct 2018;72(18):2231-64.
8. Malota Z, Glowacki J, Sadowski W, Kostur M. Numerical analysis of the impact of flow rate, heart rate, vessel geometry, and degree of stenosis on coronary hemodynamic indices. *BMC Cardiovasc Disord.* déc 2018;18(1):132.
9. Ahmadi A, Stone GW, Leipsic J, Serruys PW, Shaw L, Hecht H, et al. Association of Coronary Stenosis and Plaque Morphology With Fractional Flow Reserve and Outcomes. *JAMA Cardiol.* 1 juin 2016;1(3):350.
10. Zhang J-M, Zhong L, Luo T, Huo Y, Tan SY, Wong ASL, et al. Numerical Simulation and Clinical Implications of Stenosis in Coronary Blood Flow. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1-10.
11. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome: An Evidence-Based Update. *J Am Board Fam Med.* 1 mars 2015;28(2):283-93.

12. Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, Kloner RA, Nijveldt R, van Geuns R-JM, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1 mars 2020;116(4):787-805.
13. Sami S, Willerson JT. Contemporary treatment of unstable angina and Non-ST-segment-elevation Myocardial Infarction. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(2):141-8.
14. Saraste A, Knuuti J. ESC 2019 guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: Recommendations for cardiovascular imaging. *Herz.* août 2020;45(5):409-20.
15. Nelson AJ, Ardissino M, Psaltis PJ. Current approach to the diagnosis of atherosclerotic coronary artery disease: more questions than answers. *Ther Adv Chronic Dis.* janv 2019;10:204062231988481.
16. Mori S, Tretter JT, Spicer DE, Bolender DL, Anderson RH. What is the real cardiac anatomy?: Living Cardiac Anatomy. *Clin Anat.* avr 2019;32(3):288-309.
17. Anderson RH, Yanni J, Boyett MR, Chandler NJ, Dobrzynski H. The anatomy of the cardiac conduction system. *Clin Anat.* janv 2009;22(1):99-113.
18. Wu J, Liu G, Huang W, Ghista DN, Wong KKL. Transient blood flow in elastic coronary arteries with varying degrees of stenosis and dilatations: CFD modelling and parametric study. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 10 déc 2015;18(16):1835-45.
19. Chen C, Wei J, AlBadri A, Zarrini P, Bairey Merz CN. Coronary Microvascular Dysfunction — Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy —. *Circ J.* 2017;81(1):3-11.
20. Russell R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 1999;12.
21. Steinberg D. Low Density Lipoprotein Oxidation and Its Pathobiological Significance. *J Biol Chem.* 22 août 1997;272(34):20963-6.
22. Khoo JC, Miller E, Pio F, Steinberg D, Witztum JL. Monoclonal antibodies against LDL further enhance macrophage uptake of LDL aggregates. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol.* nov 1992;12(11):1258-66.
23. Steinbrecher UP, Zhang H, Loughheed M. Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* janv 1990;9(2):155-68.
24. Salisbury D, Bronas U. Inflammation and Immune System Contribution to the Etiology of Atherosclerosis: Mechanisms and Methods of Assessment. *Nurs Res.* 2014;63(5):375-85.
25. de Castellarnau C, Bancells C, Benítez S, Reina M, Ordóñez-Llanos J, Sánchez-Quesada JL. Atherogenic and inflammatory profile of human arterial endothelial cells (HUAEC) in response to LDL subfractions. *Clin Chim Acta.* févr 2007;376(1-2):233-6.

26. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 29 avr 1993;362:801-9.
27. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. janv 2015;385(9963):117-71.
28. Revel N. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : Propositions de l'Assurance Maladie pour 2020. Caisse nationale de l'Assurance Maladie; 2019 juill.
29. Eisen A, Bhatt DL, Steg PG, Eagle KA, Goto S, Guo J, et al. Angina and Future Cardiovascular Events in Stable Patients With Coronary Artery Disease: Insights From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. :24.
30. Mordi I, Badar A, Irving R, Weir-McCall J, Houston G, Lang C. Efficacy of noninvasive cardiac imaging tests in diagnosis and management of stable coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag*. nov 2017;Volume 13:427-37.
31. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 14 sept 2018;39(35):3322-30.
32. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, de Roos A, van der Wall EE, et al. Prognostic Value of Multislice Computed Tomography Coronary Angiography in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. janv 2007;49(1):62-70.
33. Levsky JM, Haramati LB, Spevack DM, Menegus MA, Chen T, Mizrachi S, et al. Coronary Computed Tomography Angiography Versus Stress Echocardiography in Acute Chest Pain. *JACC Cardiovasc Imaging*. sept 2018;11(9):1288-97.
34. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, et al. Multislice Computed Tomographic Characteristics of Coronary Lesions in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. juill 2007;50(4):319-26.
35. Sand NPR, Veien KT, Nielsen SS, Nørgaard BL, Larsen P, Johansen A, et al. Prospective Comparison of FFR Derived From Coronary CT Angiography With SPECT Perfusion Imaging in Stable Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. nov 2018;11(11):1640-50.
36. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, Nørgaard BL, Zarins CK, Knaapen P, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2 mai 2016;ehw095.

37. Broch OJ, Ueland PM. Regional and Subcellular Distribution of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase in the Adult Rat Brain. *J Neurochem.* août 1980;35(2):484-8.
38. Schubert P, Komp W, Kreutzberg GW. Correlation of 5'-nucleotidase activity and selective transneuronal transfer of adenosine in the hippocampus. *Brain Res.* mai 1979;168(2):419-24.
39. Eltzschig HK, Faigle M, Knapp S, Karhausen J, Ibla J, Rosenberger P, et al. Endothelial catabolism of extracellular adenosine during hypoxia: the role of surface adenosine deaminase and CD26. *Blood.* 1 sept 2006;108(5):1602-10.
40. Plagemann PGW. Transport and metabolism of adenosine in human erythrocytes: Effect of transport inhibitors and regulation by phosphate. *J Cell Physiol.* sept 1986;128(3):491-500.
41. Park J, Gupta RS. Adenosine Metabolism, Adenosine Kinase, and Evolution. In: Masino S, Boison D, éditeurs. *Adenosine* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [cité 6 sept 2020]. p. 23-54. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-3903-5_2
42. Boison D. Adenosine Kinase: Exploitation for Therapeutic Gain. Alexander SPH, éditeur. *Pharmacol Rev.* juill 2013;65(3):906-43.
43. Decking UKM, Schlieper G, Kroll K, Schrader J. Hypoxia-Induced Inhibition of Adenosine Kinase Potentiates Cardiac Adenosine Release. *Circ Res.* août 1997;81(2):154-64.
44. Harrison GJ, Willis RJ, Headrick JP. Extracellular adenosine levels and cellular energy metabolism in ischemically preconditioned rat heart. *Cardiovasc Res.* oct 1998;40(1):74-87.
45. Fredholm BB, Sollevi A. Cardiovascular effects of adenosine. *Clin Physiol.* févr 1986;6(1):1-21.
46. Dawicki DD, Agarwal KC, Parks RE. Potentiation of the antiplatelet action of adenosine in whole blood by dipyridamole or diltiazem and the camp phosphodiesterase inhibitor, RA 233. *Thromb Res.* juill 1986;43(2):161-75.
47. Fuentes E, Pereira J, Mezzano D, Alarcón M, Caballero J, Palomo I. Inhibition of Platelet Activation and Thrombus Formation by Adenosine and Inosine: Studies on Their Relative Contribution and Molecular Modeling. Brody JP, éditeur. *PLoS ONE.* 13 nov 2014;9(11):e112741.
48. Costanzi S, Ivanov A, Tikhonova I, Jacobson K. Structure and function of G protein-coupled receptors studied using sequence analysis, molecular modeling, and receptor engineering: adenosine receptors. *Front Drug Des Discov Struct-Based Drug Des 21st Century.* 1 mars 2007;63-79.
49. Trincavelli ML, Daniele S, Martini C. Adenosine receptors: what we know and what we are learning. *Curr Top Med Chem.* 2010;10:860-77.

50. Grenz A, Homann D, Eltzschig HK. Extracellular Adenosine: A Safety Signal That Dampens Hypoxia-Induced Inflammation During Ischemia. *Antioxid Redox Signal*. 15 oct 2011;15(8):2221-34.
51. Kobayashi S, Millhorn DE. Stimulation of expression for the Adenosine A_{2A} receptor gene by hypoxia in PC12 cells : A potential role in cell protection. *J Biol Chem*. 1999;274(29):20358-65.
52. Cheng RKY, Segala E, Robertson N, Deflorian F, Doré AS, Errey JC, et al. Structures of Human A₁ and A_{2A} Adenosine Receptors with Xanthines Reveal Determinants of Selectivity. *Structure*. août 2017;25(8):1275-1285.e4.
53. Berwick ZC, Payne GA, Lynch B, Dick GM, Sturek M, Tune JD. Contribution of Adenosine A_{2A} and A_{2B} Receptors to Ischemic Coronary Dilation: Role of KV and KATP Channels: A₂ Receptor Subtypes in Ischemic Coronary Dilation. *Microcirculation*. nov 2010;17(8):600-7.
54. Shryock JC, Belardinelli L. Adenosine and Adenosine Receptors in the Cardiovascular System: Biochemistry, Physiology, and Pharmacology. *Am J Cardiol*. juin 1997;79(12):2-10.
55. Monahan TS, Sawmiller DR, Fenton RA, Dobson JG. Adenosine A_{2a}-receptor activation increases contractility in isolated perfused hearts. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 oct 2000;279(4):H1472-81.
56. Hein TW, Wang W, Zoghi B, Muthuchamy M, Kuo L. Functional and Molecular Characterization of Receptor Subtypes Mediating Coronary Microvascular Dilation to Adenosine. *J Mol Cell Cardiol*. févr 2001;33(2):271-82.
57. Shryock JC, Snowdy S, Baraldi PG, Cacciari B, Spalluto G, Monopoli A, et al. A_{2A} - Adenosine Receptor Reserve for Coronary Vasodilation. *Circulation*. 18 août 1998;98(7):711-8.
58. Fenouillet E, Mottola G, Kipson N, Paganelli F, Guieu R, Ruf J. Adenosine Receptor Profiling Reveals an Association between the Presence of Spare Receptors and Cardiovascular Disorders. *Int J Mol Sci*. 27 nov 2019;20(23):5964.
59. Takeyasu K, Uchida S, Wada A, Maruno M, Lai RT, Hata F, et al. Experimental evidence and dynamic aspects of spare receptor. *Life Sci*. nov 1979;25(20):1761-71.
60. Komaru T, Lamping KG, Dellsperger KC. Role of Adenosine in Vasodilation of Epimyocardial Coronary Microvessels During Reduction in Perfusion Pressure: *J Cardiovasc Pharmacol*. sept 1994;24(3):434-42.
61. Duncker DJ, Koller A, Merkus D, Canty JM. Regulation of Coronary Blood Flow in Health and Ischemic Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. mars 2015;57(5):409-22.
62. Jones CJH, Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Regulation of coronary blood flow: coordination of heterogeneous control mechanisms in vascular microdomains. *Cardiovasc Res*. mai 1995;29(5):585-96.

63. Jones CJH, Kuo L, Davis MJ, DeFily DV, Chilian WM. Role of Nitric Oxide in the Coronary Microvascular Responses to Adenosine and Increased Metabolic Demand. *Circulation*. 15 mars 1995;91(6):1807-13.
64. Goodwill AG, Dick GM, Kiel AM, Tune JD. Regulation of Coronary Blood Flow. In: Terjung R, éditeur. *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2017 [cité 27 juill 2020]. p. 321-82. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c160016>
65. Boknik P, Drzewiecki K, Eskandar J, Gergs U, Grote-Wessels S, Fabritz L, et al. Phenotyping of Mice with Heart Specific Overexpression of A_{2A}-Adenosine Receptors: Evidence for Cardioprotective Effects of A_{2A}-Adenosine Receptors. *Front Pharmacol*. 22 janv 2018;9:13.
66. Ely SW, Berne RM. Protective effects of adenosine in myocardial ischemia. *Circulation*. mars 1992;85(3):893-904.
67. Yang Z, Day Y-J, Toufektsian M-C, Ramos SI, Marshall M, Wang X-Q, et al. Infarct-Sparing Effect of A_{2A}-Adenosine Receptor Activation Is Due Primarily to Its Action on Lymphocytes. *Circulation*. 3 mai 2005;111(17):2190-7.
68. Yang Z, Day Y-J, Toufektsian M-C, Xu Y, Ramos SI, Marshall MA, et al. Myocardial Infarct-Sparing Effect of Adenosine A_{2A} Receptor Activation Is due to Its Action on CD4⁺ T Lymphocytes. *Circulation*. 7 nov 2006;114(19):2056-64.
69. Takahashi HK, Iwagaki H, Hamano R, Wake H, Kanke T, Liu K, et al. Effects of adenosine on adhesion molecule expression and cytokine production in human PBMC depend on the receptor subtype activated. *Br J Pharmacol*. mars 2007;150(6):816-22.
70. Paganelli, Saadjian, Sampol, Maixent, Levy, Guieu. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty on coronary adenosine concentrations in humans. *Eur J Clin Invest*. févr 2000;30(2):105-10.
71. Guieu R, Kipson N, Ruf J, Fournier N, Laine M, Foucher MC, et al. Low basal expression of A_{2A} adenosine receptors and increase in adenosine plasma concentration are associated with positive exercise stress testing. *Int J Cardiol*. 1 févr 2015;180:15-7.
72. Gariboldi V, Vairo D, Guieu R, Marlingue M, Ravis E, Lagier D, et al. Expressions of adenosine A_{2A} receptors in coronary arteries and peripheral blood mononuclear cells are correlated in coronary artery disease patients. *Int J Cardiol*. mars 2017;230:427-31.
73. Ruf J, Vairo D, Paganelli F, Guieu R. Extracellular vesicles with ubiquitinated adenosine A_{2A} receptor in plasma of patients with coronary artery disease. *J Cell Mol Med*. oct 2019;23(10):6805-11.
74. Deharo P, Marlinge M, Guiol C, Vairo D, Fromonot J, Mace P, et al. Homocysteine concentration and adenosine A_{2A} receptor production by peripheral blood mononuclear cells in coronary artery disease patients. *J Cell Mol Med*. août 2020;24(16):8942-9.

75. Fromonot J, Deharo P, Bruzzese L, Cuisset T, Quilici J, Bonatti S, et al. Adenosine plasma level correlates with homocysteine and uric acid concentrations in patients with coronary artery disease. *Can J Physiol Pharmacol.* mars 2016;94(3):272-7.
76. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *ARCH INTERN MED.* 2003;163:9.
77. Pieper KS, Gore JM, FitzGerald G, Granger CB, Goldberg RJ, Steg G, et al. Validity of a risk-prediction tool for hospital mortality: The Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J.* juin 2009;157(6):1097-105.
78. Fabijanovic D, Milicic D, Cikes M. Left Ventricular Size and Ejection Fraction. *Heart Fail Clin.* avr 2019;15(2):147-58.
79. Udelson JE, Konstam MA. Relation Between Left Ventricular Remodeling and Clinical Outcomes in Heart Failure Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Card Fail.* 2002;8(6):465-71.
80. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J.* 28 sept 2015;10.
81. Hurst JW, Morris DC, Alexander RW. The use of the New York Heart Association's classification of cardiovascular disease as part of the patient's complete problem list. *Clin Cardiol.* juin 1999;22(6):385-90.
82. By Y, Durand-Gorde J-M, Condo J, Lejeune P-J, Mallet B, Carayon P, et al. Production of an agonist-like monoclonal antibody to the human A_{2A} receptor of adenosine for clinical use. *Mol Immunol.* janv 2009;46(3):400-5.
83. Coughlan JJ, MacDonnell C, Arnous S, Kiernan TJ. Fractional flow reserve in 2017: current data and everyday practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 3 juin 2017;15(6):457-72.
84. Stegehuis VE, Wijntjens GW, Piek JJ, van de Hoef TP. Fractional Flow Reserve or Coronary Flow Reserve for the Assessment of Myocardial Perfusion: Implications of FFR as an Imperfect Reference Standard for Myocardial Ischemia. *Curr Cardiol Rep.* sept 2018;20(9):77.
85. Jerabek S, Kovarnik T. Technical aspects and limitations of fractional flow reserve measurement. *Acta Cardiol.* 2 janv 2019;74(1):9-16.
86. Jeremias A, Stone GW. Fractional Flow Reserve for the Evaluation of Coronary Stenoses: Limitations and Alternatives. *Catheter Cardiovasc Interv.* mars 2015;85(4):602-3.
87. Varani K, Laghi-Pasini F, Camurri A, Capecchi PL, Maccherini M, Diciolla F, et al. Changes of peripheral A_{2A} adenosine receptors in chronic heart failure and cardiac transplantation. *FASEB J.* févr 2003;17(2):280-2.

88. Van Wylen DG, Schmit TJ, Lasley RD, Gingell RL, Mentzer RM. Cardiac microdialysis in isolated rat hearts: interstitial purine metabolites during ischemia. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 juin 1992;262(6):H1934-8.
89. Asakura M, Asanuma H, Kim J, Liao Y, Nakamaru K, Fujita M, et al. Impact of Adenosine Receptor Signaling and Metabolism on Pathophysiology in Patients with Chronic Heart Failure. *Hypertens Res*. 2007;30(9):781-7.
90. Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, Kastrati A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39:213-54.
91. McCully KS. Vascular Pathology of Homocysteinemia: Implications for the Pathogenesis of Arteriosclerosis. :18.
92. Schaffer A, Verdoia M, Casseti E, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. *Thromb Res*. août 2014;134(2):288-93.
93. Shantouf RS, Mehra A. Coronary Fractional Flow Reserve. *Am J Roentgenol*. mars 2015;204(3):261-5.
94. Tonino PAL, Siebert U, Manoharan G, MacCarthy PA. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med*. 2009;12.
95. Kandzari DE, Karpaliotis D, Kini AS, Moses JW, Tummala PE, Grantham JA, et al. Late-term safety and effectiveness of everolimus-eluting stents in chronic total coronary occlusion revascularization: Final 4-year results from the evaluation of the XIENCE coronary stent, *Per*formance, and *T*echnique in *C*hronic *T*otal *O*ccclusions (EXPERT CTO) multicenter trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. oct 2019;94(4):509-15.
96. Kahyaoglu M, Gecmen C, Candan O, İzgi IA, Kirma C. The duration of early systolic lengthening may predict ischemia from scar tissue in patients with chronic coronary total occlusion lesions. *Int J Cardiovasc Imaging*. oct 2019;35(10):1823-9.
97. Guzman-Flores JM, Cortez-Espinosa N, Cortés-García JD, Vargas-Morales JM, Cataño-Cañizalez YG, Rodríguez-Rivera JG, et al. Expression of CD73 and A2A receptors in cells from subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Immunobiology*. août 2015;220(8):976-84.
98. Ruf J, Paganelli F, Bonello L, Kipson N, Mottola G, Fromonot J, et al. Spare Adenosine A2a Receptors Are Associated with Positive Exercise Stress Test in Coronary Artery Disease. *Mol Med*. janv 2016;22(1):530-6.
99. Robinson CR. Oligomerization of the fifth transmembrane domain from the adenosine A2A receptor. *Protein Sci*. 2005;14:2177-86.

100. Vecchio EA, Baltos J-A, Nguyen ATN, Christopoulos A, White PJ, May LT. New paradigms in adenosine receptor pharmacology: allostery, oligomerization and biased agonism: New paradigms in adenosine receptor pharmacology. *Br J Pharmacol.* nov 2018;175(21):4036-46.

ANNEXES

Annexe 1 – Score de Grace (76, 77)

	Points
Age (années)	
< 30 ans	0
30 - 39	8
40 - 49	25
50 - 59	41
60 - 69	58
70 - 79	75
80 - 89	91
≥ 90 ans	100
Pression artérielle systolique (mmHg)	
< 80	58
80 - 99	53
100 - 119	43
120 - 139	34
140 - 159	24
160 - 199	10
≥ 200	0
Fréquence cardiaque (bpm)	
< 50	0
50 - 69	3
70 - 89	9
90 - 109	15
110 - 149	24
150 - 199	38
≥ 200	46
Classe Killip	
I	0
II	20
III	39
IV	59
Créatininémie (µmol/mL)	
< 34	1
35 - 70	4
71 - 105	7
106 - 140	10
141 - 176	13
177 - 353	21
≥ 354	28
Événements à l'admission	
Arrêt cardiaque	39
Augmentation des enzymes cardiaques	14
Modification du segment ST	28

Annexe 2 – Accord CPP de Paris

Boulogne, le 8 septembre 2017



Médecin Investigateur Coordinateur
Professeur Franck PAGANELLI
Hôpital Nord – Service de Cardiologie
Chemin des Bourrely
13915 – MARSEILLE cedex 20

Promoteur
Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille
Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
Madame Alexandra GIULIANI
80, rue Brochier
13354 – MARSEILLE cedex 05

Réf CPP : 17 07 45 (*A rappeler dans toutes vos correspondances*)

Réf. Protocole : 2017-36

N° ID RCB : 2017-A01836-47

Documents Transmis	
Dossier Administratif Courrier de demande d'avis, signé et daté du 21 juin 2017 Réponse à la délibération : courrier signé et daté du 20 juillet 2017 et courrier électronique daté du 6 septembre 2017 Formulaire de demande d'avis au CPP pour une recherche mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1, signé et daté du 21 juin 2017 Document additionnel, daté du 20 juillet 2017 Bordereau d'enregistrement à l'ANSM, daté du 20 juin 2017.	Dossier de la Recherche Protocole de recherche, version française 2 du 20 juillet 2017 Résumé du protocole, version 2 du 20 juillet 2017 Justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques, datée du 30 juin 2017 Liste des investigateurs, version 1 du 20 juin 2017 CV des médecins investigateurs, signés et datés Attestation d'assurance, signée et datée du 23 juin 2017 Notice d'information et formulaire de consentement pour les patients, version 2 du 20 juillet 2017.

Dossier transmis également par voie électronique.

La valeur diagnostique (sensibilité et spécificité) du dosage du récepteur à adénosine A2R dans un contexte d'ischémie myocardique à troponine négative (angor instable ou suspect de coronaropathie) en comparaison avec la méthode de référence (Coronarographie et FFR) Etude prospective pluricentrique.

Le Comité restreint s'est réuni en séance le **4 juillet 2017** et a examiné votre projet de recherche mentionnée au **2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du même code**, ci-dessus référencé. Compte tenu de :

- La protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- L'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites ainsi que la procédure suivie pour obtenir le consentement ;
- L'interdiction de participer simultanément à une autre recherche et la période d'exclusion fixée à 7 jours ;
- La pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
- L'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- La qualification des investigateurs au vu du CV des médecins transmis par le promoteur ;
- L'absence d'indemnisation des participants ;
- Les modalités de recrutement des participants ;
- La justification, dans les lieux de recherche, des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent (*conformément à l'article L. 1121-13 du code de la santé publique*) ;
- Le recours à la collecte et au traitement de données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche ;
- La justification sur l'absence de constitution d'un Comité de surveillance indépendant ;

Comité de Protection des Personnes Ile de France VIII
Hôpital Ambroise Paré - 9, avenue Charles de Gaulle
92100 Boulogne-Billancourt

Président : Bertrand MUSSETTA
Secrétariat : Catherine Avanzini
Tél. 01 49 09 58 14 - Fax 01 49 09 53 52
www.cppidf8.fr cppidf8@orange.fr
Agrément Arrêté Ministériel du 31 mai 2012

Boulogne, le 8 septembre 2017



- Des précisions et modifications apportées dans le protocole, la note d'information et le formulaire de consentement, en réponse à la délibération du 4 juillet 2017,

Notre Comité émet un **avis favorable** sur votre projet de recherche, conformément aux dispositions du Code de la santé publique.

Violette LECLERC
Vice-Présidente du C.P.P. Ile de France VIII.

PJ : Liste des personnes ayant participé à la délibération.



Séance du mardi 4 juillet 2017

Comité restreint

Ont participé à la délibération

Collège 1

Madame JOLY-TESTAULT	<i>Infirmière (suppléante)</i>
Monsieur LE MERCIER	<i>Pharmacien (titulaire)</i>
Madame MARTINS	<i>Infirmière (titulaire)</i>
Monsieur MICHELON	<i>Qualifié en Matière de Recherche Biomédicale (titulaire)</i>
Monsieur MUSSETTA	<i>Biostatisticien / épidémiologiste (titulaire)</i>

Collège 2

Madame AGAR	<i>Psychologue (titulaire)</i>
Madame BURRE-CASSOU	<i>Travailleur Social (titulaire)</i>
Madame LECLERC	<i>Représentante des associations agréées d'usagers du système de santé (titulaire)</i>
Monsieur RADET	<i>Représentant des associations agréées d'usagers du système de santé (titulaire)</i>

Étaient Excusé(e) s

Collège 1

Docteur AUBERT-FOURMY	<i>Médecin Généraliste (titulaire)</i>
Docteur BARTHOD	<i>Qualifiée en Matière de Recherche Biomédicale (titulaire)</i>
Docteur MOULIAS	<i>Qualifiée en Matière de Recherche Biomédicale (titulaire)</i>

Collège 2

Madame de MONTEBELLO	<i>Qualifiée en raison de sa compétence juridique (titulaire)</i>
Madame BISSON	<i>Qualifiée en raison de sa compétence juridique (titulaire)</i>

Comité de Protection des Personnes Ile de France VIII
Hôpital Ambroise Paré 9, avenue Charles de Gaulle
92100 Boulogne-Billancourt

Président : Bertrand MUSSETTA
Secrétariat : Catherine Avanzini
Tél. 01 49 09 58 14 - Fax 01 49 09 53 52
www.cppidf8.fr cppidf8@orange.fr
Agrément Arrêté Ministériel du 31 mai 2012

A.P. – H. M. – CPP 17 07 45.

Annexe 3 – Lettre d'acceptation de promotion

DELEGATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET DE L'INNOVATION



Pr Franck PAGANELLI
Service de CARDIOLOGIE
Hôpital NORD

Marseille le 14 juin 2017

V/correspondant : Alexandra GIULIANI

Objet : Evaluation du projet déposé pour obtention d'une promotion simple.

Nom du projet : «la valeur diagnostique (sensibilité et spécificité) du dosage du récepteur à adénosine A2R dans un contexte d'ischémie myocardique à troponine négative (angor instable ou suspect de coronaropathie) en comparaison avec la méthode de référence (Coronarographie et FFR).

Monsieur le Professeur,

Nous avons le plaisir de vous informer que le projet pour lequel vous avez sollicité la Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation, afin que l'établissement en assure la promotion, a été retenu.

Nous souhaitons également vous sensibiliser sur le fait que votre protocole représente un coût pour la DRCI de 15 568 € (cf annexe financière en pièce jointe). Ce surcoût est pris en charge par l'AP-HM au travers de sa mission d'aide à la recherche clinique mais nous souhaiterions que dans l'avenir, ce surcoût puisse être intégré dans l'évaluation budgétaire des projets de recherche afin que l'institution puisse pleinement mener à bien sa mission d'aide et de promotion.

Vous allez être contacté prochainement par un chef de projet de la DRCI afin d'être accompagné dans la mise en œuvre des démarches administratives et réglementaires de votre étude. Nous veillerons à ce que ces démarches soient initiées dans les 6 mois à réception de ce courrier sans quoi la DRCI se déchargera de la promotion de votre projet.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Professeur, en l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Le Directeur de la Recherche Clinique
et de l'Innovation

Urielle DESALBRES

Le Président de la Délégation à la Recherche
Clinique et à l'Innovation

Pr Pascal AUQUIER

Annexe 4 - Consentement et notice d'information remis aux patients

N°2017-A01836-47

Version n°2 du 20/07/2017

Notice d'Information pour les Patients

Valeur diagnostique (sensibilité et spécificité) du dosage du récepteur à adénosine A2R dans un contexte d'ischémie myocardique à troponine négative (angor instable ou suspect de coronaropathie) en comparaison avec la méthode de référence (Coronarographie et FFR) Etude prospective pluricentrique

Promoteur : Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (APHM)
80 rue Brochier
13654 MARSEILLE cedex 05

Investigateur Principal : Pr Franck PAGANELLI
Hôpital Nord - Service de Cardiologie
13915 Marseille cedex 20

Madame, Monsieur,

Le Docteur _____ vous propose de participer à une étude « impliquant la personne humaine », intitulée **« la valeur diagnostique (sensibilité et spécificité) du dosage du récepteur à adénosine A2R dans un contexte d'ischémie myocardique à troponine négative (angor instable ou suspect de coronaropathie) en comparaison avec la méthode de référence (Coronarographie et FFR) Etude prospective pluricentrique »**

Cette notice d'information est destinée à vous fournir les précisions nécessaires afin que vous puissiez donner votre accord de participation, si vous le souhaitez, en toute connaissance de cause et sans obligation de votre part.

Vous bénéficiez d'un délai de réflexion pour donner votre consentement. Aucune indemnisation n'est prévue pour ce protocole de recherche. Enfin, vous ne pouvez pas participer à un autre protocole de recherche pendant toute la durée de participation à cette étude.

Vous avez été admis(e) aux soins intensifs de cardiologie, aux urgences ou vous avez contacté le SAMU et votre médecin suspecte une ischémie myocardique.

Les ischémies myocardiques (déficit d'apport en oxygène par le sang au niveau des artères du cœur) sont des pathologies fréquentes caractérisées par une obstruction des artères coronaires entraînant une insuffisance d'apport sanguin au cœur.

L'identification précoce des patients souffrant d'une maladie coronaire est essentielle, afin de permettre une prise en charge adaptée précoce et une orientation optimale. Un traitement adapté et précoce est aussi essentiel pour le pronostic.

Actuellement, outre l'examen médical, l'identification d'une cause coronarienne de la douleur s'appuie sur l'ECG et des marqueurs biologiques de nécrose myocardique. Or, dans près de la moitié des cas, l'ECG au moment de l'intervention, n'est pas discriminant et les marqueurs

biologiques actuels les plus précoces ne sont pas tous informatifs car il s'agit de marqueurs de nécrose myocardique et non d'ischémie, ce qui rend leur capacité diagnostique faible chez les patients suspects de coronaropathie (c'est-à-dire les patients suspectés de présenter une artère du cœur rétrécie). L'ischémie myocardique est un déficit en apport d'oxygène (artère du cœur rétrécie), la nécrose myocardique (appelée communément infarctus du myocarde) est une rupture complète en apport d'oxygène (artère du cœur occluse) .

Le médecin investigateur vous propose de participer à une étude dont le but est d'étudier de nouveaux marqueurs biologiques permettant un diagnostic précoce d'ischémie myocardique et donc une mise en œuvre d'un traitement et d'une orientation adaptée améliorant le pronostic clinique.

(Le médecin investigateur est un médecin qualifiée en recherche clinique qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique)

Déroulement de l'étude

Votre participation à cette étude consiste à accepter un prélèvement sanguin au début de la coronarographie.

Au total 24 mL de sang pour l'unique prélèvement vous seront prélevés.

Enfin votre participation à cette étude consiste à accepter que soient recueillies de façon systématique des données concernant votre état clinique. Ces informations seront recueillies lors de votre prise en charge aux soins intensifs de cardiologie, aux urgences ou par le SAMU, de votre hospitalisation.

Bénéfices / Risques

Il n'existe pas de bénéfice individuel direct. L'analyse des paramètres innovants mesurant l'ischémie myocardique ne peut vous bénéficier directement car ils seront traités en différé. Les risques liés à votre participation à cette recherche peuvent être considérés comme faibles, puisque se limitant à une prise de sang avant la mise en place d'une voie veineuse (cette dernière procédure faisant partie du protocole du SAMU).

Droits et engagements

Votre participation à cette étude est entièrement libre et volontaire. Votre décision de participer ou non n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins que vous êtes en droit d'attendre.

En cas de refus, vous n'aurez pas à apporter de justification. Ce document vous appartient et nous vous invitons à en discuter avec votre médecin et/ou vos proches.

Vous pourrez, à tout moment, retirer votre consentement sans avoir à expliquer les raisons de ce choix, vos échantillons de sang seront alors détruits, une fois qu'ils n'auront plus d'utilité pour vos soins.

Le fait de ne pas ou de ne plus participer à cette étude ne portera pas atteinte, non plus, à vos relations avec votre médecin.

A l'issue de cette recherche, si vous le souhaitez et à votre demande, vous serez informé(e) par votre médecin des résultats globaux obtenus au cours de cette étude (article L 1122-1 du Code de la Santé Publique).

Vous pouvez, à tout moment, demander des informations supplémentaires à votre médecin ou à l'investigateur principal de l'étude :

Le **Pr PAGANELLI**, service de Cardiologie, Hôpital Nord Chemin des Bourrely, 13015 Marseille au 04 91 96 86 83.

Cette recherche a été soumise à avis auprès **du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France 8** qui a donné son avis favorable le 8 septembre 2017

L'avis favorable et le résumé de l'étude seront transmis à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)

Si vous estimez avoir subi un préjudice du fait de votre participation à l'étude, vous pouvez contacter immédiatement le médecin investigateur

L'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille a contracté, en tant que promoteur de cette recherche et conformément à la loi, une **assurance auprès de la SHAM**, contrat n° **145 166**

Les données médicales et sociodémographiques vous concernant, nécessaires à cette recherche, feront l'objet **d'un traitement informatisé** par les organisateurs de la recherche.

Ce traitement informatisé est conforme aux dispositions de la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Ces données seront anonymisées et identifiées par un numéro et vos initiales.

Elles demeureront strictement confidentielles et ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur et éventuellement par les représentants des Autorités Compétentes.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles et d'un droit d'opposition à la transmission de ces données, couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales (article L 1111-7 du Code de la Santé Publique).

La participation à cette étude nécessite la signature du formulaire ci-après nommé « Formulaire de recueil du consentement »

Pour participer à cette étude, **vous devez être affilié(e) à ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale ou assimilé.**

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

la valeur diagnostique (sensibilité et spécificité) du dosage du récepteur à adénosine A2R dans un contexte d'ischémie myocardique à troponine négative (angor instable ou suspect de coronaropathie) en comparaison avec la méthode de référence (Coronarographie et FFR) Etude prospective pluricentrique

Promoteur : Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (APHM)
DRCI 80 rue Brochier 13354 MARSEILLE cedex 05

Investigateur Principal : Pr Franck PAGANELLI
Hôpital Nord - Service de Cardiologie
13915 Marseille cedex 20

Je, Madame, Monsieur, _____ (nom, prénom)

Reconnais :

1. Avoir accepté librement ma participation à la recherche biomédicale intitulée « **la valeur diagnostique (sensibilité et spécificité) du dosage du récepteur à adénosine A2R dans un contexte d'ischémie myocardique à troponine négative (angor instable ou suspect de coronaropathie) en comparaison avec la méthode de référence (Coronarographie et FFR) Etude prospective pluricentrique** » sans que cela ne dégage de leurs responsabilités les organisateurs de la recherche
2. Avoir compris que je bénéficie d'un délai de réflexion entre le moment où l'information m'a été donnée et le moment de la signature de ce document,
3. Avoir été informé(e) que j'ai la possibilité de retirer mon accord de participation à tout moment, sans justification aucune et sans que cela ne modifie mes relations avec le personnel soignant, ni ma prise en charge,
4. Avoir été informé(e) que je conserve tous mes droits garantis par la loi (La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé) / Code de la Santé Publique ; titre II du livre premier relatif aux recherches impliquant la personne humaine),
5. Avoir été informé(e) que cette recherche a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France 8 (le 8 septembre 2017.)
6. Avoir été informé(e) de l'objectif, du déroulement, des bénéfices et des risques relatifs à cette étude, et avoir été informé(e) que cette étude se déroulera selon les Bonnes Pratiques Cliniques définies dans le Bulletin Officiel publiée par le Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi,
7. Avoir pu poser toutes les questions que je voulais et avoir reçu des réponses adaptées que j'ai clairement comprises, et avoir noté que je pouvais compléter ces renseignements tout au long de l'étude auprès de mon médecin ou du Pr Franck PAGANELLI, investigateur coordonnateur, à l'Hôpital NORD, Marseille, service de Cardiologie, tél : 04 91 96 86 83
8. Etre affilié(e) à un régime de sécurité sociale,
9. Avoir compris que le promoteur ou l'investigateur peuvent décider à tout moment d'interrompre l'étude,
10. Avoir compris que si j'accepte de participer à cette recherche, je dois signer ce document.

J'accepte de participer à cette étude, dans les conditions précisées ci-dessus

Fait à

Le

Nom et Signature du sujet	Nom et Signature du médecin investigateur

Si besoin :

En l'absence d'autonomie de lecture ou d'écriture, une tierce personne, totalement indépendante de l'investigateur et du promoteur, atteste avoir lu ce document au patient et recueilli son accord pour signer en son nom :

Nom : _____ Prénom : _____

Lien avec le (la) patient(e) : _____

Signature :

Fait en deux exemplaires. (Un pour l'investigateur et un pour le patient)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.