

Comparaison entre le dosage de l'A2aR (récepteur à l'adénosine présents sur les lymphocytes circulants) et la troponinémie hautement sensible dans le Syndrome Coronarien Chronique

Tarik Azzi, Rémy Soto

▶ **To cite this version:**

Tarik Azzi, Rémy Soto. Comparaison entre le dosage de l'A2aR (récepteur à l'adénosine présents sur les lymphocytes circulants) et la troponinémie hautement sensible dans le Syndrome Coronarien Chronique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03408642

HAL Id: dumas-03408642

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03408642

Submitted on 29 Oct 2021

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.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Comparaison entre le dosage de l'A2aR (récepteur à l'adénosine présents sur les lymphocytes circulants) et la troponinémie hautement sensible dans le Syndrome Coronarien Chronique

T H E S E E N B I N Ô M E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 14 Octobre 2021

Par Monsieur Rémy SOTO

Né le 20 juillet 1991 à Marseille 08eme (13)

Et

Par Monsieur Tarik AZZI

Né le 3 décembre 1989 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PAGANELLI Franck	**Président**
Monsieur le Professeur GUIEU Régis	**Assesseur**
Madame le Docteur (MCU-PH) MARLINGE Marion	**Assesseur**
Monsieur le Docteur DOLLA Eric	**Directeur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

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

Assesseurs :

➢ 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

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

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

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème 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
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
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

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

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

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	VIALETTES 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

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
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	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie)
	CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
	T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.)
	Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique)
	Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
	C.GIBBS (U.S.A.)
	J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.)
	R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.)
	M. SCHOU (Danemark)
	M. AMENT (U.S.A.)
	Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
	S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.)
	KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.)
	T. MUNSAT (U.S.A.)
	LIANA BOLIS (Suisse)
	L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur — P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs — R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur — P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs — J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs — J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs — H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs — G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs — D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs — C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs — O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs — J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique)
	S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.)
	C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.)
	G. HUGUES (Grande Bretagne)
	J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada)
	K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur	T. MARRIE (Canada)
Sir	G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel Surnombre
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier Surnombre
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel

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 retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke détachement
VIVIER Eric
XERRI Luc

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITA
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

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)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

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) Surnombre

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

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

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

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

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)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAP*

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)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

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

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
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)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402CHIRURGIE INFANTILE 5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE E*

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (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)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

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

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

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

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

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 *460*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

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

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

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)

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE *4703*

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

FERON François (PR) (69ème section)

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)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

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

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

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

MEDECINE D'URGENCE *4805*

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

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

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
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/

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)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-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 (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

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)

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)

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)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PCYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *480-*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Au membre du jury

À Monsieur le Professeur Franck PAGANELLI

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider notre jury de thèse. Veuillez recevoir le témoignage de notre respectueuse considération.

À Monsieur le Docteur Eric DOLLA

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de diriger notre thèse. Soyez assuré de trouver dans notre travail le témoignage de toute notre gratitude et de notre plus profond respect.

À Monsieur le Professeur Régis GUIEU

Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury de thèse. Nous vous remercions sincèrement de vos conseils et d'avoir accepté de juger ce travail.

À Madame le Docteur Marion MARLINGE

Nous vous remercions sincèrement de vous être intéressée à notre sujet de thèse et d'avoir accepté de participer à notre jury.

Remerciements Remy

Merci à toute ma famille :

À ma fiancée, Inès, merci de ton soutien au quotidien, de tes conseils et ton aide. Merci pour ta présence, ton écoute et bien sûr ta patience. Merci pour tout.

À mes parents, maman, papa, vous êtes et avez été toujours présents pour me soutenir dans les bons comme les mauvais moments. Merci d'avoir tout fait pour que j'en sois arrivé là aujourd'hui.

À mes grands-parents, mamie Clo et papi Yvan, maminou et papi Jo, merci de votre soutien inconditionnel, de votre présence et votre disponibilité.

À mon frère Vincent, mon oncle Pierre, ma tante Elodie et mes petites cousines, merci de votre présence et de votre soutien infaillible pendant les repas de famille.

Merci à tous mes amis :

À mes amis de longue date, Solal, Baptiste, Gaëtan, Valentin, Sylvain, Ugo, Thomas, Mathias, Dario, Stéphane et Loubi, merci d'être présents, de m'avoir soutenu. Les barbecues avec vous c'est la base. Merci les bros.

À mes amis Rémy, Quentin, Flo, Théotime, David, Aline, Fanny, Charlotte, Mia, Kloé, merci pour nos voyages inoubliables ainsi qu'aux soirées « détentes max ». J'espère qu'il y'en aura d'autres. Merci à tous.

À Tarik, pour avoir partagé ce travail difficile et les moments de stress, et à Agathe de nous avoir grandement aidé à peaufiner ce travail. Merci à vous.

Une pensée pour Olivier, notre ami parti prématurément la veille de la fin de mon internat.

À mes voisins, Véronique, Gérard et Régine merci pour votre soutien et votre présence.

Merci à tous les praticiens rencontrés au cours de mon cursus médical, pour leur confiance, leur sympathie et le partage de leur savoir, en particulier au Docteur Michel CASSELY et au Docteur Dominique CAPARROS-PINON pour leur enseignement et leur soutien.

Remerciements Tarik

À toi maman, À toi papa, À toi Eddi, À toi Lilias pour votre soutien et amour indéfectible qu'importe les projets et les tempêtes. Ce moment c'est grâce à vous.

À Ma Gatchou pour ton sourire, ta joie de vivre, ta patience, ton soutien, ton amour, et ton génie informatique. La vie est douce à vos côtés (toi Sushi et Bob).

À ma Mamie de Berre, Mamie de Marseille, Nora, Rahma, Sheila, Missa, Nadège Heder, Zouli, Hocine, Slidja,, Rodouane, Nadia, Malik, Nadir, Yemene, Marine, Shanez, Sarah, Anissa, Maieul, Elodie, Nahyane, Cynthia, Adrien, Célia, Maylis, Lina, Cédric, Jaad, Laura, Tanya, Liam, Lou, Jade, Kamil, Marley et Miley .
Je me rend compte de la chance que j'ai d'avoir une famille si soudée et présente à chaque instant. Merci à vous.

À Rabiha Camil, Démé ouahiba Lila Sarah Amel Mehdi c'est possible ça!!

À Patrick, Kiki, Margaux, Damien pour votre accueil, votre simplicité et votre intelligence.

À mes amis chichid, Robin, Luzant , Yohann, Nahim, Ploum, Nas2s, L'artiste, Bourratcho, Fady, Armando, Angela, Sabri, Doumade, Benich, zouklove, Yoan, Laura, Marina, Marine, Alice Corse, Céline, Charlotte, Gori, Fatah laaziz, Ramzouze, Farouk la déglingue, Sophie, Emma, Yannis, Pr Baptiste, Rémy gitan, Gibus.
À nos vacances, nos soirées déglingues,
À votre objectivité sur les sujets, vos coups sûrs et vos comptes wina, vos calvities, Vos problèmes de poids, vos addictions. Merci à vous de faire parti de ma vie.

À Raphounel, Lenny, Manon, Léo et Louisa les petits sangs.

À marie No une enseignante hors norme devenue une amie.
À Mr Volland à vos 6/20 systématiques.
À Mme Xuereb pour votre enseignement exceptionnel.
À Zahia toi qui m'a pris par la main et expliquer les bases médicales .
À Thierry pour tes connaissances, ta science du tact et ce fameux fou rire au 2ème Est.

À Pigné merci d'avoir partager ton savoir.
À Johan, Jérémie, Morgane, Marie, Jennifer pour ce stage si prenant mais tellement formateur à vos côtés.
Au Professeur Franck PAGANELLI pour vos staffs si mémorables, votre modestie et votre soutien.
À Eric merci d'avoir accepter d'être le directeur de notre thèse, pour ta façon d'être, ton éloquence, et ta gentillesse sans mesure.

À Bene, Gillou, Camille, Adeline, Christophe, Nounou, Mitchou, Jeff, Stéphane, André merci pour tout ce que vous nous avez appris votre disponibilité et votre bienveillance.

À Alexis merci de m'avoir ouvert l'esprit sur la médecine de ville et merci pour les débriefs post match.

À Pascale, Lucile, Jessica, merci pour votre patience avec moi.

À toutes les équipes de Montfavet de sainte catherine du service PAGA, des urgences Martigues, du cabinet de Vedéne de la PMI Marignane. Merci à vous de m'avoir accueilli comme comme si j'avais toujours été des vôtres.

Merci à tous mes co internes: Sophie, Amélie, Wassim, Laurence, Camille, Geoffrey, Cécile, Morgane.

Merci à toi mon co thésard Rémy le bro pour tes capacités informatiques hors du commun et ton soutien.

Merci à Samia, Orly, Najet, Christe et Rabiha, Christian, Fatou, Ihadi, Gérard, Katia, Laurie, Corinne d'avoir été à nos côtés quand on était sous l'eau votre humour et votre folie ont été salvateurs.

À Mimi (ma pote), Annie, Débo, Sylvie pour la complexité de votre travail.

À Terre 2 coeurs des personnes avec un coeur énorme et qui redonne foi en l'humanité (Eliane, Eric, Katia, Florence, Laurence, Christophe, Marie, Patrick).

À toi Oumnia pour m’avoir pousser à continuer quand je flanchais.

À vous mes papys, À toi tonton, À toi Amine j’aurais tant donné pour que vous soyez là.

On a pas toujours l’occasion de remercier les gens qu’on aime dans une vie alors
Merci à tous.

SOMMAIRE

SOMMAIRE **1**

GLOSSAIRE **4**

PRÉAMBULE **6**

I. INTRODUCTION **9**

A. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES 9

B. LE SYNDROME CORONARIEN CHRONIQUE 10

1. LES PLAQUES STABLES 11

2. LES PLAQUES INSTABLES 12

C. MÉTHODES DIAGNOSTIQUES CONNUES DE LA MALADIE CORONARIENNE 14

1. IMAGERIE (8) 14

1.1. LA CORONAROGRAPHIE 14

1.2. L'ÉLECTROCARDIOGRAMME D'EFFORT 14

1.3. LE COROSCANNER 15

1.4. LA SCINTIGRAPHIE MYOCARDIQUE 15

1.5. L'ÉCHOGRAPHIE DE STRESS 16

1.6. L'IRM CARDIAQUE 16

2. BIOLOGIE 17

2.1. LES MARQUEURS D'ISCHÉMIE 17

2.2 LES MARQUEURS DE NÉCROSE 17

- LES TROPONINES 17
- LES TROPONINES HYPERSENSIBLES (THS) 19
- LA MYOGLOBINE 21
- L'h-FABP 22
- LES CRÉATINES KINASES ET L'ISOENZYME MB 22
- LA COPEPTINE 22

D. LE SYSTÈME ADÉNOSINERGIQUE 23

1. MÉTABOLISME DE L'ADÉNOSINE (32-48) 23
2. LES RÉCEPTEURS DE L'ADÉNOSINE 25
3. PISTE DIAGNOSTIQUE POUR LA SCC 26

3.1. ACTIVITÉ ADÉNOSINERGIQUE LORS D'UNE ISCHÉMIE 26

3.2. RÉCEPTEURS A2AR et SCC 27

3.4. LE CONCEPT DE RÉSERVE DES RÉCEPTEURS A2AR 28

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES 32

1. TYPE D'ÉTUDE 32
2. POPULATION DE L'ÉTUDE 32
3. LES DÉMARCHES ÉTHIQUES 32
4. CRITÈRES D'INCLUSION 33
5. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE 33
6. RECUEIL DE DONNÉES 34

6.1. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES 34

6.2. DONNÉES THÉRAPEUTIQUES 35

6.3. L'IMAGERIE 36

6.3.1. LA FONCTION CARDIAQUE 36

6.3.2. LE STATUT CORONARIEN 36

6.4. LES DONNÉES BIOLOGIQUES 37

6.4.1. LA TROPONINÉMIE 37

6.4.2. L'EXPRESSION DU RÉCEPTEUR A2A À L'ADÉNOSINE 38

7. ANALYSE STATISTIQUE 40

III. RÉSULTATS 41

1. ANALYSE DE LA POPULATION 41

2. ANALYSE DES CORONARIENS CHRONIQUES 42

3. LES TROPONINEMIES HYPER-SENSIBLES 44

3.1 TROPONINE IHS 44

3.2 TROPONINE THS 45

4. L'EXPRESSION DU RÉCEPTEUR A2AR 48

5. COMPLEXITE CORONARIENNE 51

IV. DISCUSSION 53

V. CONCLUSION 56

BIBLIOGRAPHIE 58

ANNEXES 65

GLOSSAIRE

A_{2A}-R :	Récepteur A_{2A} à l'Adénosine
AAP :	Antiaggrégant 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
ARAII :	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
ATP :	Adénosine triphosphate
AVK :	Anti-vitamine K
BPM :	Battement par minute
CD :	Artère coronaire droite
CHU :	Centre hospitalo-universitaire
CPP :	Comité de protection des personnes
Cx :	Artère Circonflexe
DREES :	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
ECG :	Electrocardiogramme
ESC :	European society of cardiology
ETT :	Échographie cardiaque trans-thoracique
FC :	Fréquence cardiaque
FEVG :	Fraction d'éjection du ventricule gauche

FFR : Fraction du flux de réserve.

GRACE: Global registery of acute coronary event (Score)

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

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

KO : Knock Out

LDL : Low density lipoprotein

SCC : Maladie coronarienne chronique

MmHg : Millimètre de mercure

NC : Non calculable

NSTEMI : No ST segment elevation myocardial infarction

NYHA : New-York heart association

SAH : S-Adenosyl-homocysteine

SCA : Syndrome coronarien aigu

STEMI : ST segment elevation myocardial infarction

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odd Ratio

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PBS : Phosphate buffered saline

PKA : Protéine Kinase A

RVG : Artère rétro-ventriculaire gauche

TCG : Tronc commun gauche

Tn-T_{hs} : Troponine T hypersensible

Tn-I_{hs} : Troponine I hypersensible

UA : Unité Arbitraire

WB : Western blot

PRÉAMBULE

Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les maladies neuro-cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité dans le monde.

En 2017, 17.7 millions des décès étaient imputables à une MCV. Cela représente 31% de l'ensemble des décès sur cette année. Parmi ces décès, les estimations révèlent que 7.4 millions des décès seraient dus à une maladie coronaire et 6.7 millions à un accident vasculaire cérébral (AVC).

En France, en 2018, on dénombrait 1 595 900 patients porteurs d'un syndrome coronaire chronique (SCC), dont 31% de femmes.

En termes de fréquence, le SCC représente la quatrième affection de longue durée derrière le diabète, les affections malignes et les maladies psychiatriques. La prévalence augmente avec l'âge.

Ces patients présentent fréquemment des comorbidités associées :

- Présence d'une autre MCV (38%),
- Un diabète (29%),
- Un traitement psychotrope (23%)

L'analyse des dépenses du système de santé révèle que sur les 167 milliards d'euros (tous régimes confondus), on estime que 3 239 millions d'euros (soit 1,9%) sont attribués à la prise en charge pour maladie coronaire chronique :

- 1 794 millions d'euros pour les soins de ville (55%)

- 1 105 millions d'euros pour les dépenses hospitalières (34%)

- 340 millions d'euros pour les autres prestations (indemnités journalières maladie, accident de travail/maladie professionnelle, maternité et invalidité) (11%).

Selon l'étude française de suivi de cohorte CORONOR, le taux de mortalité des patients ayant une SCC stable traitée selon les recommandations ne différerait pas de celui de la population générale et serait lié à des causes non cardiovasculaires. Le taux brut de mortalité toute cause confondue dans cette population est de 5.22%. Les âges moyens et médians au décès des personnes suivies pour une SCC, en 2017, étaient de 82 et 84 ans.

Les patients atteints du syndrome coronarien chronique présentent donc naturellement un risque plus élevé de développer des événements cardiovasculaires par rapport à la population générale.

Dans des essais cliniques récents, la mortalité annuelle due au SCC varie de 0,9 % à 2,9 % (1). Les récentes directives européennes pour la prise en charge des patients suspects de maladie coronaire soulignent l'importance de l'évaluation clinique de la probabilité pré-test (PTP) de maladie coronarienne dans l'estimation du risque (2).

À l'heure actuelle, l'**angiographie coronaire invasive** est considérée comme l'examen de référence pour diagnostiquer une coronaropathie significative. L'angiographie coronaire peut être associée à des complications rares - mais potentiellement fatales - telles que le décès, l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus aigu du myocarde iatrogène. Il a été signalé que plus de 40 % des patients atteints de SCC en Europe qui subissent une coronarographie ne présentent pas de sténose significative.

Pour éviter une coronarographie inappropriée, les recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) préconise une approche par étapes pour la prise de décision chez les patients suspect de CSS.

Des tests d'imagerie d'effort supplémentaires (3) doivent être programmés chez les patients présentant une PTP intermédiaire. La performance diagnostique des méthodes d'imagerie d'effort a été évaluée en grande partie par rapport à une norme de référence de l'angiographie coronaire, avec un taux élevé de résultats faux positifs et faux négatifs (4).

En conséquence, le scanner coronaire s'est imposé comme une stratégie alternative de test de première ligne en raison de ses performances diagnostiques élevées pour la détection et l'exclusion de la coronaropathie (5).

Ainsi, pour améliorer la stratification du risque, un test de dépistage simple, qui peut être utilisé en plus de l'évaluation clinique, est toujours nécessaire pour (6) :

a) Identifier les patients présentant une forme moins sévère de la maladie et un bon pronostic, évitant ainsi des tests invasifs et non-invasifs et des procédures de revascularisation inutiles (exclusion des patients atteints de coronaropathie significative).

b) Identifier les patients souffrant d'une coronaropathie obstructive et pouvant nécessiter une intervention percutanée ou chirurgicale (patients souffrant d'ischémie myocardique).

Sur la base des données actuelles, nous pensons que l'utilisation d'un biomarqueur est la meilleure option (6).

L'équipe du Professeur PAGANELLI, CHU Nord à Marseille, a mis au point un nouveau marqueur pour identifier le syndrome coronarien chronique : les récepteurs A2 à Adénosine ($A_{2A}R$). Ces récepteurs s'expriment à la surface des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) et le niveau d'expression de ces récepteurs pourrait aider à détecter les patients atteints de coronaropathie infra-clinique.

Dans la littérature, certaines équipes ont choisi une autre piste. Grâce à la technique du dosage Hyper sensible de la troponine, les valeurs en dessous du 99ème percentile sont accessibles. Ainsi les valeurs oscillant entre la limite de détection de la troponine (LOD limit of détection) et les valeurs en dessous du 99ème percentile (CAD le seuil décrit pour affirmer le diagnostic d'infarctus du myocarde) pourraient correspondre à une coronaropathie débutante.

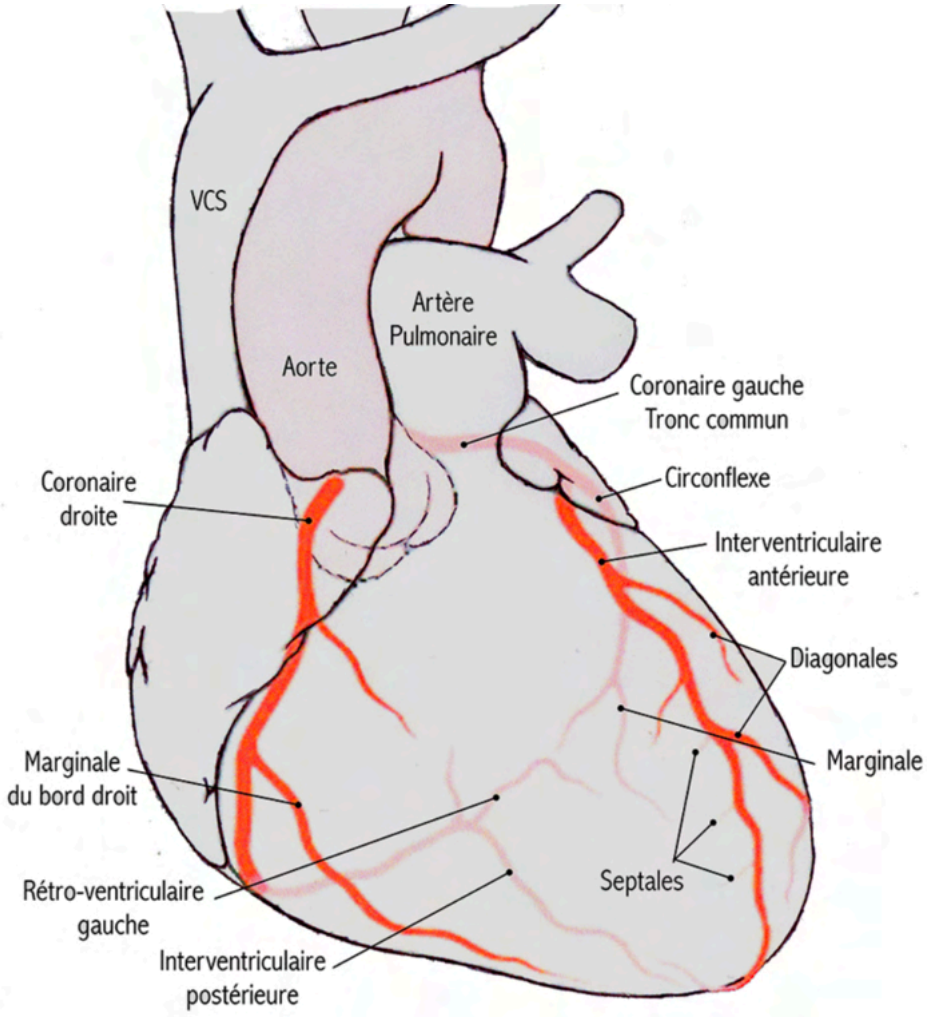
L'objectif de notre étude est donc d'évaluer la précision diagnostique de l'expression de l' $A_{2A}R$ de la *Troponine I* et de la *Troponine T hypersensibles* pour le dépistage d'une coronaropathie significative chez les patients suspects de syndrome coronarien chronique.

I. INTRODUCTION

A. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Les artères coronaires sont les artères qui irriguent le cœur et qui lui permettent de fonctionner. Elles émergent de la partie initiale de l'aorte, juste après la valve aortique et cheminent à la surface du cœur.

Elles sont au nombre de deux (la **droite** et la gauche), mais on parle souvent de trois troncs coronaires principaux car l'artère coronaire gauche, après une courte portion (tronc commun), se divise en deux branches importantes : l'**artère inter-ventriculaire antérieure** et l'**artère circonflexe**. C'est pourquoi, en fonction du nombre de troncs concernés, on parlera d'atteinte du tronc commun, d'atteinte mono, bi ou tri-tronculaire.



Chacun de ces troncs va donner différentes branches, en nombre variable selon les individus : branches inter-ventriculaire postérieure et rétro-ventriculaire gauche pour la coronaire droite, branches diagonales pour l'inter-ventriculaire antérieure et branches marginales pour l'artère circonflexe.

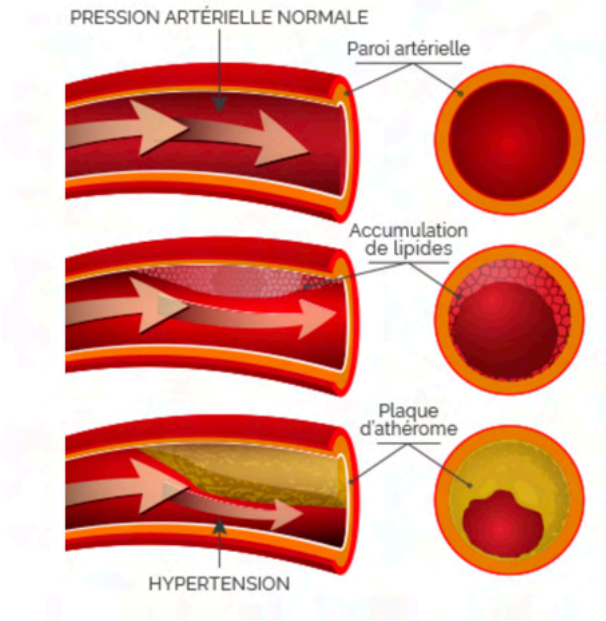
Pour assurer la contraction des cellules musculaires (myocytes) qui le composent, le cœur (myocarde) a besoin d'être alimenté. La production de l'énergie nécessaire à cette contraction se fait à partir de différents substrats (65 % d'acides gras et 35 % de glucides) et nécessite de l'oxygène (on dit que c'est un métabolisme aérobie).

Ce sont les artères qui vont assurer cet apport d'oxygène et des différents substrats nécessaires et qui par leur débit vont adapter les apports à la demande. La diminution de cet apport sanguin est nommée ischémie et va survenir lorsque les artères sont rétrécies. La traduction clinique en est une douleur thoracique nommée angine de poitrine ou angor.
L'occlusion complète de l'artère aboutit le plus souvent à l'infarctus du myocarde qui est une nécrose (mort des cellules) d'une partie du muscle cardiaque secondaire à l'ischémie.

B. LE SYNDROME CORONARIEN CHRONIQUE

Le syndrome coronarien chronique est l'expression clinique de la maladie coronaire chronique (SCC), qui est la manifestation d'une ischémie myocardique secondaire à une altération anatomique athérosclérotique des vaisseaux épicardiques et/ou de la micro-circulation (7).

Dans la plupart des cas, l'insuffisance coronaire est la conséquence de sténoses par des dépôts athéromateux.



La maladie évolue de façon linéaire, partant de simples stries lipidiques et évoluant au fil des années sous l'influence de plusieurs facteurs, notamment :

- Les facteurs de risques non modifiables : l'âge, le sexe masculin et l'hérédité.
- Les facteurs de risques modifiables : le tabagisme, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète et l'insuffisance rénale chronique.

Le processus aboutit à une occlusion plus ou moins complète de la lumière vasculaire et par conséquence à un retentissement sur le flux sanguin responsable de la symptomatologie.

Cette occlusion peut se produire *via* deux différentes catégories de plaques : stables et instables.

1. LES PLAQUES STABLES

Elles ont une composition fibro-musculaire, et progressent de manière lente et régulière.

- Dans un premier temps, la plaque et la sténose sont peu développées, et la progression de la lésion entraîne la création physiologique d'une circulation collatérale qui permet de suppléer la baisse du débit.

  Il n'y a pas d'ischémie myocardique du fait de la compensation par la circulation collatérale. La progression de la SCC est dite *"silencieuse".*

- Dans un second temps, le développement de la circulation collatérale ne permet plus de pallier le manque d'apport en oxygène et en énergie nécessaires au bon fonctionnement des cellules en aval de la lésion : il apparaît alors une ischémie myocardique.

  La séquence des évènements se produisant en cas d'ischémie myocardique est appelée la *"cascade ischémique".*

Il survient en premier lieu une dysfonction diastolique puis systolique, entraînant des pressions élevées de remplissage, puis des modifications électrographiques.

La douleur angineuse est l'évènement final de la cascade ischémique et n'est, en ce sens, pas un indicateur sensible de l'ischémie.

La SCC peut alors être révélée par un évènement coronaire aigu (syndrome coronarien aigu (SCA), mort subite ou troubles du rythme).

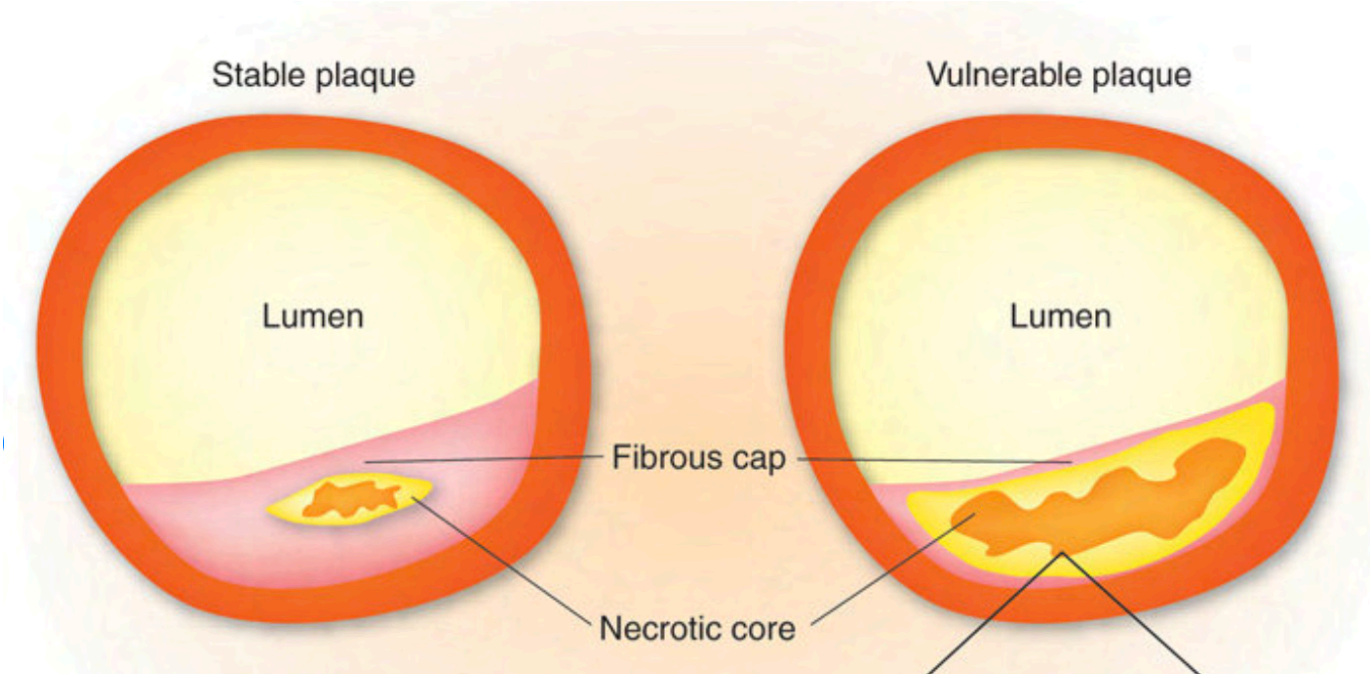
2. LES PLAQUES INSTABLES

Elles sont de composante histologique hétérogène, avec :

- au centre : le “cœur” lipidique mou
- Autour : une couche cellulo-conjonctivale rigide, la “chape fibreuse”

La plaque instable peut se rompre, s’ulcérer ou s’éroder soit du fait :

- D'un stress mécanique comme une vasoconstriction ou une élévation brusque de la pression artérielle.
- De la composition de la plaque en elle-même : l’épaisseur de la plaque et de sa composante cellulaire ont un rôle majeur dans la stabilité de celle-ci.



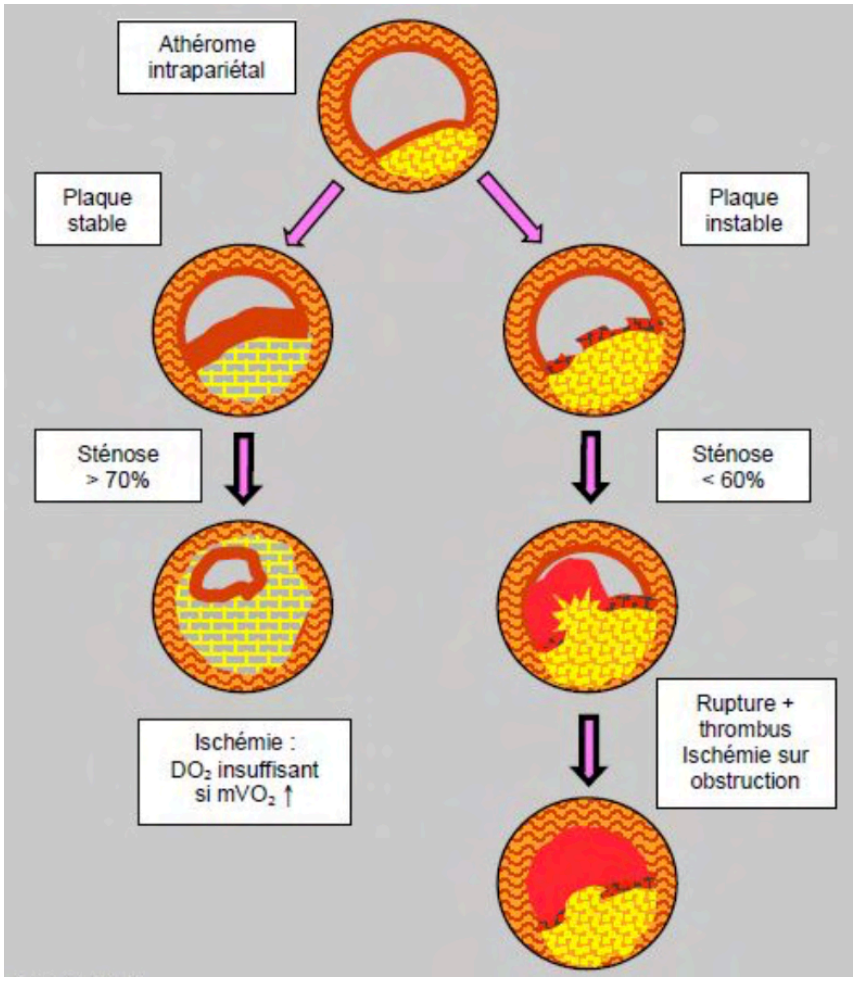
Les plaques dont la chape fibreuse est plus fine ont plus tendance à se rompre. Lors de la rupture, le cœur lipidique est exposé aux plaquettes circulantes et se produit, du fait du caractère thrombogène de celui-ci, une thrombose in situ en quelques minutes.

Cette thrombose diminue davantage le débit coronarien et cela se traduit cliniquement par une douleur thoracique (angor) prolongée, révélant l'ischémie myocardique.

L'évolution dépend de la durée de l'occlusion et de la qualité du réseau collatéral :

- Lorsque l'occlusion et l'ischémie restent de courte durée (environ < 30 minutes) : le tableau clinique est celui d'un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage persistant du segment ST.
- Lorsque l'occlusion et l'ischémie persistent plus de 30 minutes : le processus de nécrose myocardique irréversible se produit. Le tableau clinique est celui du syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST.

Les conséquences du processus de nécrose est la destruction de cellules myocardiques avec libération d'enzymes et autres protéines dont les conséquences sur le myocarde dans sa globalité sera l'évolution vers un infarctus sous-endocardique s'étendant en sous-épicardique et du centre de la zone non perfusée vers la périphérie.



C. MÉTHODES DIAGNOSTIQUES CONNUES DE LA MALADIE CORONARIENNE

1. IMAGERIE (8)

1.1. LA CORONAROGRAPHIE

Dans le cadre du syndrome coronarien chronique, la coronarographie est indiquée en cas de :

- Diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) lors des échographies de suivi,
- Présence d'un haut risque de coronaropathie décelée lors d'un test d'ischémie non invasif,
- Plainte du patient évoquant une symptomatologie angineuse sévère.

Elle permet la visualisation de l'arbre coronaire, notamment les segments distaux (une résolution spatiale de 0.1 à 0.2 mm) et la mesure de la fraction du flux de réserve coronaire (FFR selon l'acronyme anglophone).

Cet examen demeure l'examen de référence pour le diagnostic et le traitement éventuel d'une sténose coronaire par angiosplastie avec ou sans pose de stents, malgré son caractère invasif.

1.2. L'ÉLECTROCARDIOGRAMME D'EFFORT

Concernant les différents examens non invasif, l'électrocardiogramme (ECG) d'effort est le moins contributif avec une sensibilité de 58% et une spécificité de 62%.

Il présente plusieurs limites :

- Fiabilité liée à une probabilité pré-test d'une coronaropathie sous-jacente bien définie : soit très faible (< 20%), soit très élevée (>80%).
- Risque de syndrome coronarien aigu et/ou de troubles du rythme au cours du test.
- Nécessité d'atteindre la fréquence cardiaque maximale théorique (définie comme étant de 220 – l'âge du patient).

Il est désormais recommandé par la Société Européenne de Cardiologie de réaliser un autre examen d'imagerie non invasif pour compléter le bilan diagnostique.

1.3. LE COROSCANNER

La tomodensitométrie cardiaque, notamment la technique du coroscanner (coro-TDM), permet de visualiser la morphologie des artères coronaires afin de dépister une SCC, sans permettre d'évaluer le caractère fonctionnel de la lésion.

Le coro-TDM a une excellente sensibilité (97%) et une spécificité correcte (78%). Il a une bonne valeur prédictive négative (VPN) et donc utile pour les patients présentant une probabilité pré-test faible.

L'inconvénient principal est l'irradiation liée à l'utilisation des rayons X.

1.4. LA SCINTIGRAPHIE MYOCARDIQUE

La tomoscintigraphie par émission mono-photonique myocardique (TEMP), en terme d'anomalies anatomiquement significatives, a une sensibilité de 87% et une spécificité de 70%. Elle permet grâce à la synchronisation à l'ECG d'analyser la cinétique cardiaque avec la mesure de la fraction d'éjection et des paramètres ventriculaires.

Elle semble efficace pour déterminer l'ischémie tissulaire lorsqu'elle est comparée à la mesure de la FFR, avec une sensibilité de 72% et une spécificité de 83%.

Cette technique est cependant coûteuse, irradiante du fait de l'utilisation des produits radiopharmaceutiques émettant un rayonnement de photons γ.

1.5. L'ÉCHOGRAPHIE DE STRESS

L'échocardiographie de stress a une sensibilité, sur le plan d'une anomalie anatomique, de 85% et une spécificité de 75%. Sur le plan fonctionnel, la sensibilité est à 77% et la spécificité à 75%.

Bien qu'elle soit moins performante, cette technique bénéficie d'une facilité d'accès et ne nécessite pas un plateau technique important.
Elle a également l'avantage de ne pas irradier le patient.

1.6. L'IRM CARDIAQUE

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque semble être un excellente alternative avec une bonne fiabilité sur le plan fonctionnel et morphologique :

- Etude de la perfusion myocardique : localisation anatomique d'infarctus sous-endocardique grâce à son excellente résolution spatiale.
- Etude de la cinétique myocardique couplée à une épreuve de stress myocardique pharmacologique.
- Etude de la viabilité myocardique via l'analyse de la cinétique segmentaire à faible dose de dobutamine et l'analyse du réhaussement tardif des chélates de gadolinium.

2. BIOLOGIE

2.1. LES MARQUEURS D'ISCHÉMIE

L'ischémie myocardique traduit la souffrance myocardique et une inadéquation entre les besoins en oxygène du myocarde et la demande du myocarde.

Trois marqueurs ont récemment été étudiés (9):

- Le FFAu (unbound free fatty acid)
- La choline
- L'Ischemia Modified Albumin (IMA) : La sérum-albumine possède une séquence d'acides aminés spécifiques de l'homme à sa partie N-terminal avec la propriété de fixer le cobalt. Les radicaux libres libérés au cours de l'ischémie altèrent transitoirement la conformation de cette séquence N-terminale et sa capacité à fixer le cobalt. L'IMA est dosé par le test albumin cobalt binding (ACB).

Cependant, aucun de ces trois marqueurs ne semblent être utilisables en pratique courante.

2.2 LES MARQUEURS DE NÉCROSE

• LES TROPONINES

Ce sont des protéines structurelles du système contractile myocardique qui régulent l'activité des myocytes en fonction du calcium intracellulaire.

Elles sont exprimés presque exclusivement au niveau cardiaque.

Elles sont composées de trois sous-unité (9):

- La Troponine T
- La Troponine I
- La Troponine C

La troponine T comporte deux isoformes de localisation tissulaire spécifique : une au niveau des muscles striés et une au niveau cardiaque (la cTnT).

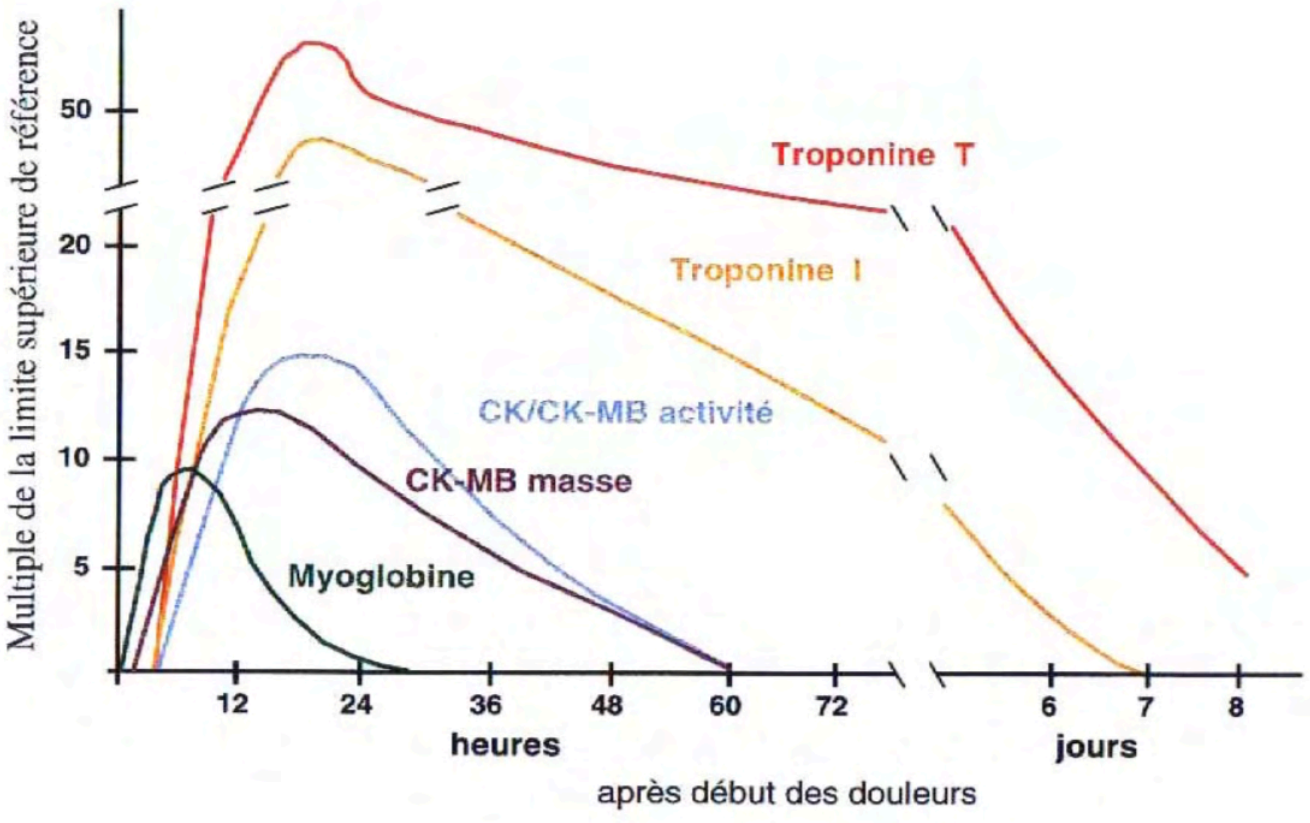
Il en est de même pour la troponine I qui comprend trois isoformes dont l'une spécifique du myocarde (la cTnI).

L'intérêt du dosage de la troponinémie est de confirmer ou d'infirmer un infarctus du myocarde (IDM) : elles sont le témoin de la nécrose des myocytes.

En effet, lorsqu'un IDM se produit : les taux de cTnT et de cTnI s'élèvent entre deux et quatre heures après le début de la symptomatologie.

Le pic plasmatique est atteint vers la 14ème heure et les taux restent élevés pendant 75 à 140 heures pour la cTnI et plus de 10 jours pour la cTnT (10).

La cinétique de la cTnT est biphasique : le second pic s'observe 4 jours environ après l'IDM. Celui-ci sera moins important que le premier pic mais durera plus longtemps. La cinétique de la cTnI est plus brève, en général monophasique.



L'élévation du taux sanguin de troponine se rencontre dans d'autres pathologies, notamment :

- L'insuffisance ventriculaire aiguë,
- Les péricardites et myocardites,
- Les contusions myocardiques,
- Les troubles du rythmes sévères,
- Le coeur pulmonaire aigu,
- La toxicité médicamenteuse, notamment certaines chimiothérapies,
- Le polytraumatisme,
- L'insuffisance rénale chronique.

- **<u>LES TROPONINES HYPERSENSIBLES</u> (THS)**

La troponine est le marqueur de référence de la nécrose cardiaque (11)
On utilise comme seuil décisionnel la valeur cible du 99ème percentile d'une population normale :

- en dessous de ce seuil se situe 99% des sujets sains ;
- au-delà on ne trouvera qu'un pour cent des sujets sains.

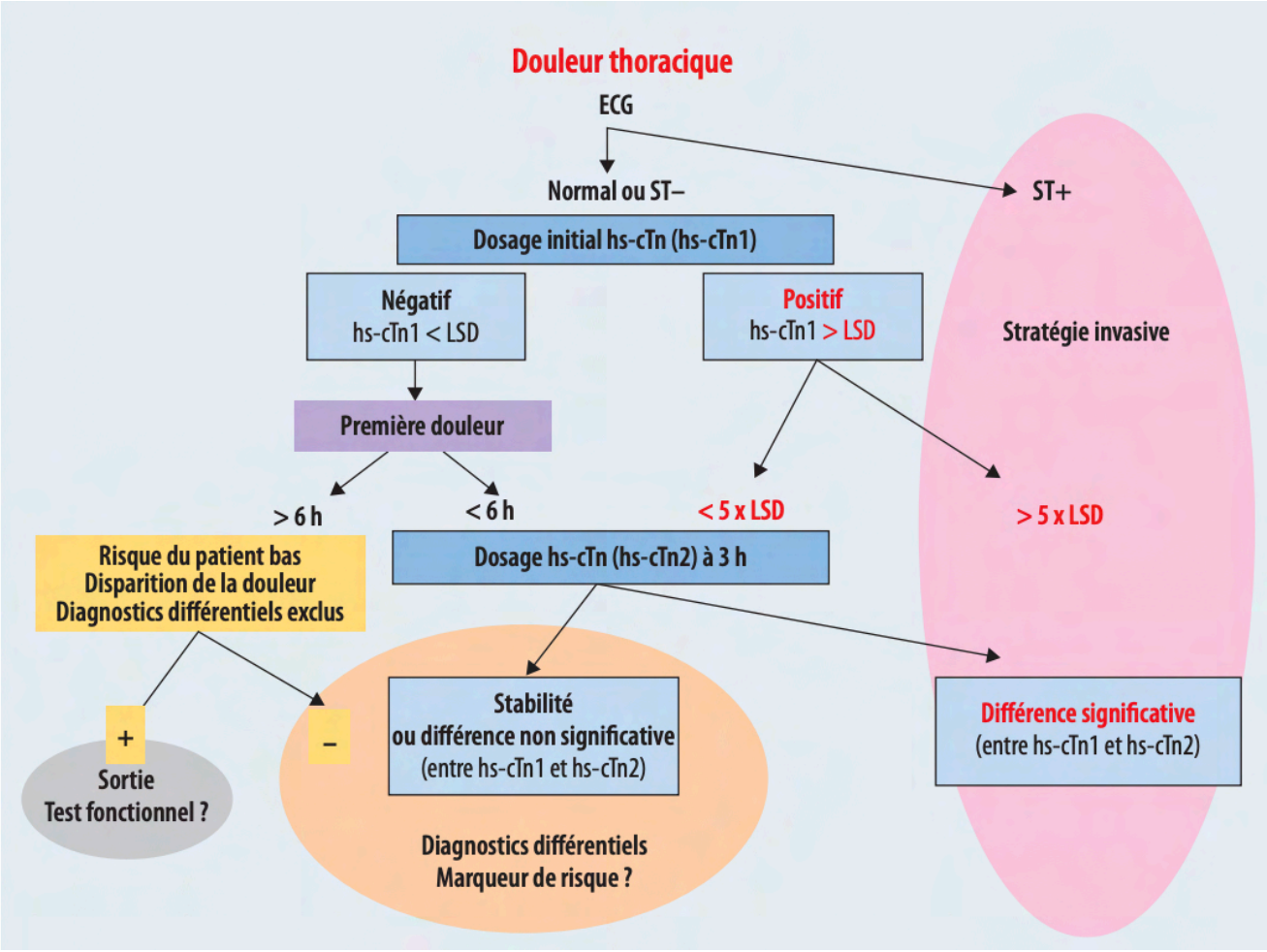
Il s'agit d'une exception dans le domaine de la biologie puisque la plupart des autres tests ont comme seuil décisionnel le 97,5ème percentile. L'imprécision concernant le 99ème percentile doit être ≤ 10 %.

Les valeurs du 99ème percentile, appelées les limites supérieures de détection (LSD), sont définies par les fabricants, déterminant ainsi les seuils de positivité pour évoquer le diagnostic de nécrose myocardique. L'inconvénient concernant l'utilisation du dosage conventionnel de la troponine est qu'il est impossible d'obtenir avec précisions les valeurs en dessous du 99ème percentile. La précision du dosage dans les valeurs basses est telle que l'on ne peut pas faire de distinction entre la valeur 0 et les valeurs positives.

Cependant il existe une nouvelle méthode pour doser les troponines, appelée *méthode ultrasensible ou hypersensible (THS ou TUS)* permettant d'améliorer davantage la sensibilité et la spécificité du diagnostic de la nécrose myocardique par rapport aux troponines conventionnelles, notamment à la phase précoce. Cela permet ainsi d'augmenter la rapidité de la prise en charge afin de diminuer la morbi-mortalité de la maladie coronarienne aiguë. La précision du dosage dans les valeurs basses est telle que l'on peut alors faire la distinction entre les valeurs détectables (LOD) et les valeurs < 99ème percentile.

Deux critères de bases définissent la technique HS:

1. La limite du seuil de positivité : correspondant au 99ème percentile qui permet d'évoquer le diagnostic d'infarctus du myocarde.
2. La limite de détection (LOD *limit of detection*) qui est la plus petite concentration que la méthode analytique est capable de doser avec un bon niveau de confiance.



Si les valeurs de la THS supérieures au 99ème percentile sont largement utilisées dans le syndrome coronaire aigu, certains auteurs soulignent l'apport du dosage de la troponine HS dans l'évaluation du syndrome coronaire chronique en étudiant les valeurs de le troponine THS comprises entre la LOD et le 99ème percentile.

Il a été demontré par *Tanglay et al.* chez 714 patients ne souffrant pas de coronaropathie connue, une corrélation entre SCC et le dosage de la troponine IHS ($Tn\text{-}I_{hs}$). Le diagnostic de SCC était porté par un examen tomographique par émission de photons. En effet au delà d'un seuil de 1,54 ng/L, la $Tn\text{-}I_{hs}$ présentait une sensibilité de 95 %, une spécificité de 18 % avec une valeur prédictive positive (VPP) de 26 %, et une valeur prédictive négative (VPN) de 92 % (12).

Concernant la troponine THS ($Tn\text{-}T_{hs}$), elle a également été étudiée pour le diagnostic de la maladie coronarienne chronique insidieuse (13).

Dans une étude cas-témoins incluant 904 patients souffrant de SCC (définis comme des sténoses coronaires avec une obstruction de ≥50% de la lumière dans ≥1 des 3 artères coronaires majeures) et 412 patients souffrant de douleurs thoraciques mais ne présentant pas de coronaropathie (témoins), *Ndrepepa et al.* ont établi une corrélation entre l'augmentation de la $Tn\text{-}T_{hs}$ et la gravité de l'état coronarien du patient (14).

Enfin dans une analyse transversale de 408 patients, *Yamazaki et al.* ont aussi déterminé une corrélation entre la concentration de la de $Tn\text{-}T_{hs}$ et la complexité de la coronaropathie chez des patients indemnes de coronaropathie, déterminée par le score SYNTAX (15).

- **LA MYOGLOBINE**

La myoglobine (9) est une protéine héminique de petite taille présente dans le cytoplasme des cellules musculaires. Elle apparaît précocement entre 2 à 3 h après le début de l'atteinte myocardique avec un pic entre 6 et 9 h puis disparaît après la 24e heure.

Toutefois la myoglobine est aspécifique du myocarde et s'élève dans les atteintes musculaires et l'insuffisance rénale.

- **L'h-FABP**

La *heart-Fatty Acid Binding Protein* (h-FABP) est une protéine de bas poids moléculaire localisée dans les myocytes cardiaques et relarguée dans la circulation 30 minutes après le début d'une nécrose myocardique (9). On la trouve également dans d'autres tissus et elle s'élève dans les insuffisances cardiaques congestives. Le pic de concentration est entre la 6e et la 8e heure et son taux revient à la normale dans les 24h à 36h.

- **LES CRÉATINES KINASES ET L'ISOENZYME MB**

Les créatines kinases ont longtemps été le marqueur biologique de référence pour le diagnostic d'IDM mais ont été supplantées par la troponine du fait de leur manque de spécificité. Elles se trouvent dans les muscles squelettiques et l'isoenzyme Mb est plus spécifique du myocarde (9).

Après nécrose cardiaque, leur taux s'élèvent dans le sang à partir de la 4e heure avec un pic à la 9e heure et un retour à la normal plus tardif que la troponine entre la 48e et la 72e heure. Leur sensibilité est moindre que celle de la troponine et une élévation est constatée dans de nombreuses pathologies (myocardique, rhabdomyolyse, activité musculaire intense, hyperthermie, hypo- thyroïdie...).

- **LA COPEPTINE**

La copeptine est la partie C-terminale de la prohormone de la vasopressine et est beaucoup plus stable que l'arginine vasopressine (9). Ce sont des marqueurs de stress reconnus qui s'élèvent dans l'insuffisance cardiaque ou les états de choc.

Elle semble être un marqueur de nécrose myocardique intéressant, derrière la troponine, du fait d'une forte sensibilité et d'une valeur prédictive négative à 99,7%.

⇢ **Au total,** la troponine à ce jour est le marqueur de nécrose myocardique le plus sensible, le plus spécifique et le plus facile d'accès. Son utilité pour le diagnostic de SCC fait encore débat (13).

D. LE SYSTÈME ADÉNOSINERGIQUE

Le système adénosinergique est crucial pour l'adaptation de l'organisme au manque d'oxygène. Son rôle dans la régulation du système cardiovasculaire a été décrit dès 1929 et son action vasodilatatrice sur les artères coronaires par Berne dans les années 1960 (16, 17).

L'adénosine est utilisée en cardiologie tant sur le plan diagnostique que thérapeutique (notamment en électrophysiologie), notamment pour son action vagomimétique rapide et de courte durée (18-23).

1. MÉTABOLISME DE L'ADÉNOSINE (32-48)

L'adénosine est un nucléotide ubiquitaire dérivé de l'adénosine tri-phosphate (ATP).

L'adénosine est le produit de la déphosphorilation de l'ATP que ce soit dans le milieu intra ou extracellulaire par des voies métaboliques différentes.

Dans le milieu intra-cellulaire, une partie de l'adénosine est le produit de l'hydrolyse de la S-adenosine homocystéine. Il y a alors relargage dans le milieu extracellulaire d'homocystéine et d'adénosine, ce qui signifie qu'il y a une corrélation entre les taux d'adénosine et d'homocystéine.
L'adénosine est excrétée via les transporteurs ENT (equilibrative nucleoside transporters). (24 - 26)

Dans le milieu extra cellulaire, l'adénosine peut être produite via l'ecto-apyrase (CD39) et la 5'-nucléotidase (CD73) qui sont des enzymes présentes à la surface de la plupart des cellules (22, 27, 28).

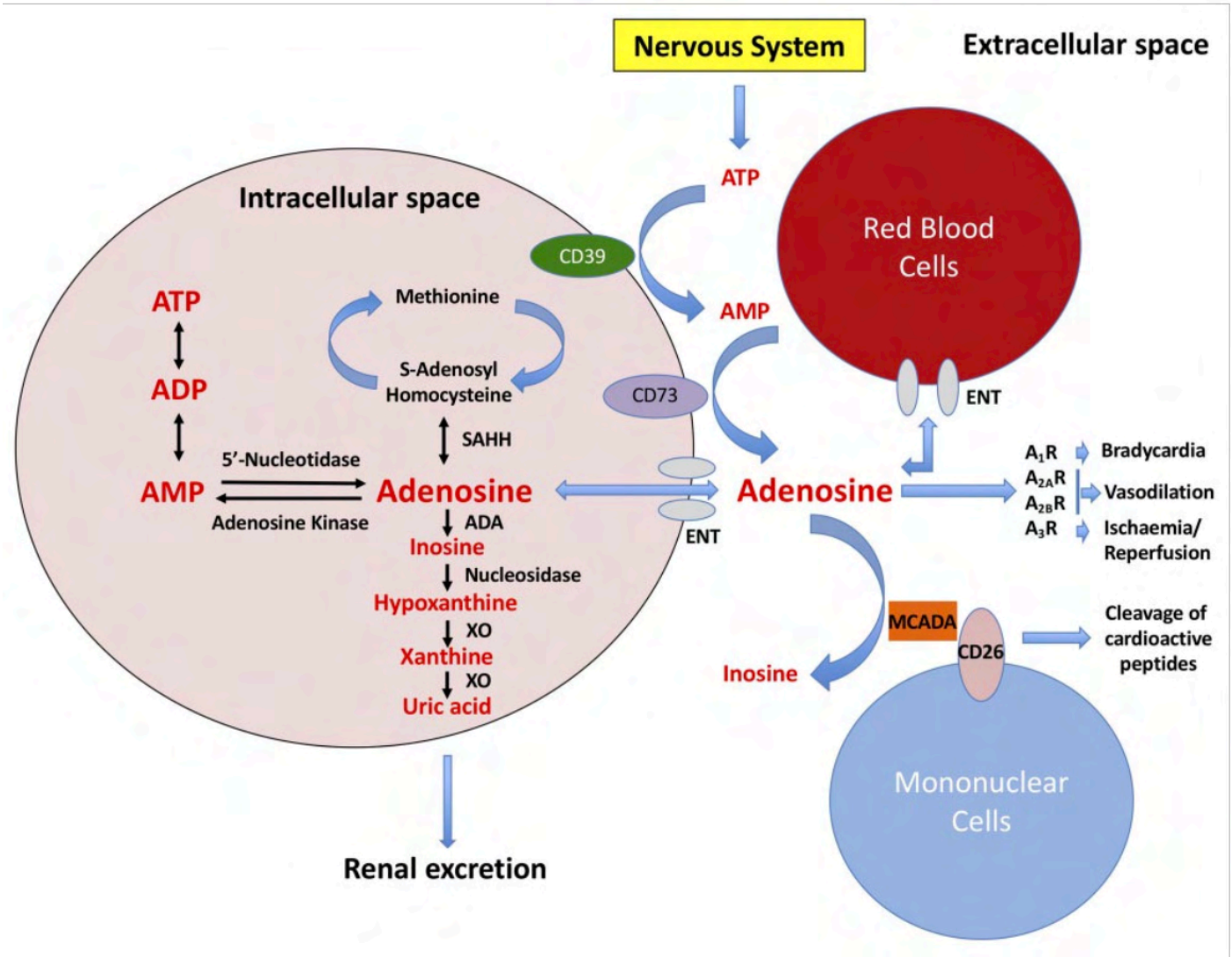
A noter, qu'il existe également une 5'-nucléotidase soluble, qui est relarguée avec de l'ATP par la stimulation du système nerveux sympathique et qui participe à l'hydrolyse de l'ATP en adénosine (29).

Une fois dans le milieu extra-cellulaire, l'adénosine va être captée par les hématies via les transporteurs ENT. Puis, il sera rapidement désaminée en inosine par l'adénosine désaminase (ADA).

Cet enzyme est ubiquitaire mais présent en particulier dans les hématies et à la surface des cellulles mononucléées : la MCADA est liée au dipeptidyl peptidase-4 (CD26) et prévient l'accumalation d'adénosine qui est toxique pour les lymphocytes (30).

CD26 participe au métabolisme de nombreux peptides impliqués dans la régulation du système cardiovasculaire (notamment le neuropeptide Y ou le BNP) (31).

Une fois dégradée en inosine, celle-ci rejoindra le cycle de l'acide urique : il y a donc une certaine corrélation entre les taux d'acide urique et d'adénosine (25).



2. LES RÉCEPTEURS DE L'ADÉNOSINE

Les molécules d'adénosine, n'ayant pas été captées par les hématies ou dégradées par les ADA, se lient aux récepteurs de l'adénosine sur de nombreuses cellules cibles et jouent un rôle sur la régulation du système cardiovasculaire.

Ce sont des récepteurs couplés à la protéine G, de quatre types :

- A_1R
- $A_{2A}R$
- $A_{2B}R$
- A_3R

Ils diffèrent les uns des autres, de part leur séquence primaire et leurs propriétés pharmacologiques :

- A_1R et $A_{2A}R$ ont une affinité forte pour l'adénosine, à l'inverse d'$A_{2B}R$ et d'A_3R.
- A_1R et A_3R sont liés à des protéines G inhibitrices : elles diminuent l'activité de l'adénylyl-cyclase et entraînent, par conséquent, une diminution du taux d'AMPc intracellulaire (20, 22, 24, 32).
- $A_{2A}R$ et $A_{2B}R$ sont liés à des protéines G activatrices et entraînent une augmentation des taux d'AMPc intracellulaire.
- Les récepteurs $A_{2A}R$ ont une action sur le système β-adrénergique, l'inflammation, le rythme cardiaque, et l'aggrégation plaquettaire. Ils sont également essentiels dans le processus de vasodilatation de l'ensemble des artères systémiques. Ce phénomène se produit par l'activation des canaux potassiques (K_{ATP}, K_V) et l'inhibition concomitante des canaux calciques. Ces récepteurs contribuent à la vasodilatation coronaire en cas d'ischémie myocardique (23, 24, 26, 30).

3. PISTE DIAGNOSTIQUE POUR LA SCC

3.1. ACTIVITÉ ADÉNOSINERGIQUE LORS D'UNE ISCHÉMIE

Les concentrations en adénosine sont variables, dans des conditions physiologiques normales, selon les tissus mais peuvent atteindre un taux élevé en cas d'ischémie.

En effet, les concentrations intracellulaires en ATP sont élevées (4-8 $mmol.L^{-1}$), ce qui entraîne des taux élevés d'adénosine extracellulaire (via l'activation des CD39 et CD73). De plus, il a été montré que les concentrations en adénosine extracellulaire, dans des conditions expérimentales d'ischémie, pouvait atteindre 20 fois le taux basal, et ainsi activer les différents récepteurs. (18,19,20,21)

L'adénosine aurait un effet cardioprotecteur contre les séquelles ischémiques via l'activation :

- Des récepteurs A_1R et A_3R qui participent au développement d'une circulation collatérale.
- Des récepteurs $A_{2A}R$ et $A_{2B}R$ qui entraînent une vasodilatation.

Les épisodes ischémiques à répétition entraînent le développement d'une résistance à l'infarctus myocardique après une occlusion coronaire prolongée. En effet, il a été montré, dans une étude expérimentale et clinique, que la sécrétion d'adénosine lors d'une ischémie brève active les récepteurs à l'adénosine et protège le myocarde. Ce phénomème appelé « pré-conditionnement myocardique à l'adénosine » a été envisagé pour préserver la fonction myocardique, notamment lors d'un syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST persistant, en diminuant l'extension des zones nécrosées. Ce concept n'a cependant pas été appliqué dans la pratique clinique courante.

Malheureusement, tous les effets bénéfiques observés chez l'animal ou in vitro sur cultures cellulaires n'ont pas été retrouvés dans les études cliniques.

Il a été rapporté que les concentrations intra-coronaire d'adénosine varient en fonction du degré de sténose :

- Plus la sténose est serrée plus la concentration d'adénosine intra coronaire est élevée.
- Après angioplastie, dès que l'ischémie disparait, la concentration intra-coronaire d'adénosine chute de manière significative (28).

Il a été rapporté que les patients souffrant d'une SCC sévère, présentant une épreuve d'effort positive ont un taux d'adénosine plasmatique élevé et particulièrement au pic de l'épreuve d'effort (26,27).

Malheureusement une étude clinique à grande échelle n'a pas permis d'établir la relation entre coronaropathie et taux d'adénosine plasmatique élevé. Ces résultats apparemment contradictoires peuvent s'expliquer par le fait que la libération et la concentration d'adénosine (< 30 secondes) dans le milieu interstitiel semble jouer un rôle fondamental.

Il a été rapporté que l'adénosine était sécrétée localement dans plusieurs tissus lésés pendant une hypoxie modérée mais qu'il n'existe pas de corrélation entre cette production tissulaire et les taux plasmatiques (31).

La demi vie courte et la dilution de l'adénosine dans les 7 litres de plasma rendent le dosage de l'adénosine plasmatique obsolète. Le taux plasmatique ne semble pas refléter correctement son action dans les tissus.

3.2. RÉCEPTEURS $A_{2A}R$ et SCC

Si la concentration d'adénosine circulante plasmatique n'a que peu d'intérêt en pratique courante, le rôle des récepteurs $A_{2A}R$ dans la vasodilatation coronaire semble plus important. Le Pr Régis GUIEU et son équipe ont mis au point un anticorps (*ADONIS*) qui permet d'étudier le nombre de récepteurs à la surface de la paroi artérielle (dosage de l'expression) mais aussi la fonctionnalité de ce récepteur c'est à dire la capacité à

induire une vasodilatation coronaire. La dilatation coronaire est induite par la libération AMPc dans l'adventice. L'ADONIS nous a permis de quantifier la concentration d'AMPc.

Il est très difficile d'explorer la paroi artérielle des artères coronaires des patients. En utilisant des greffons d'artères coronaires lors de pontage aorto-coronarien, nous avons pu corréler le nombre de récepteurs présents à la surface du lymphocyte circulant au nombre de récepteurs présents au niveau des artères coronaires. C'est un phénomène déjà décrit dans de nombreux mécanismes physiopathologiques. Lorsque le lymphocyte circule au niveau de l'artère coronaire, la cellule endothéliale et le lymphocyte échange des exocytomes remplis de récepteurs à adénosine.

Ainsi, étudier le nombre de récepteurs à la surface du lymphocyte permet de savoir combien de récepteurs à adénosine sont présents au niveau des artères coronaires. La membrane lymphocytaire est donc le reflet de ce qui se passe au niveau de la paroi artérielle coronaire.

Les équipes du Professeur PAGANELLI et du Professeur GUIEU ont démontré que le nombre de récepteurs à l'adénosine $A_{2A}R$ (appelé « *expression* ») est abaissé à la surface des lymphocytes, chez les patients porteurs d'un SCC (41, 42, 48).

Il est donc paradoxal que les patients présentant un SCC et donc une ischémie myocardique chronique présentent un système compensateur plus faible que les patients ne présentant pas d'ischémie.

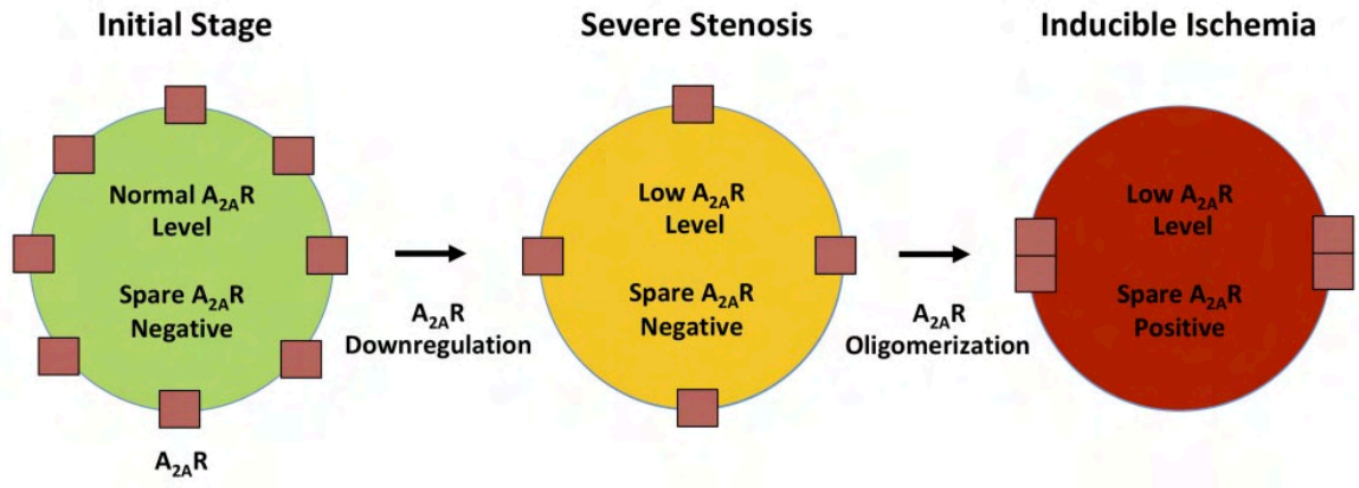
3.4. LE CONCEPT DE RÉSERVE DES RÉCEPTEURS $A_{2A}R$

Comme vous le verrez sur le schéma ci-après, l'ischémie chronique entraine une sécrétion accrue d'adénosine in situ dans l'espace interstitiel.

Un phénomène de rétrocontrôle négatif survient en diminuant le nombre de récepteurs mais pour maintenir le même effet biologique (sécrétion d'AMPc nécessaire pour effectuer une vasodilatation) une **oligomérisation des récepteurs** se produit.

Ainsi le nombre de récepteur diminue mais la quantité de sécrétion d'AMPc persiste.

C'est un phénomène adaptatif qui a été décrit il y a plusieurs années sous le nom de « *récepteur de réserve* » ou « S*pare Receptor* ». (45)



Ces S*pare Receptors* ont été précédemment décrit chez l'animal, et ont montré qu'une activation de seulement 5% de ces récepteurs de réserve entraînait une réponse biologique maximale.

Chez les patients porteurs d'une SCC, la présence de récepteurs Spare est suspectée lors d'une réponse biologique maximale, elle-même reflétée par la production d'AMPc. Elle est mesurée par la concentration efficace médiane de l'AMPc (EC_{50}), en présence d'un agoniste au récepteur $A_{2A}R$ et peut être obtenue alors qu'une proportion faible de ces récepteurs est saturée, évaluée par l'étude de la capacité de liaison et mesurée par l'affinité du ligand au récepteur (K_D).

Le modèle de récepteur Spare proposé dans les différentes études propose un aspect innovant dans la prise en charge de la SCC.
Selon ces études, le récepteur Spare est présent lorsqu'un ratio K_D/EC_{50} élevé est observé. En effet alors que le K_D pour l'$A_{2A}R$ est similaire dans le groupe patients porteur d'une SCC et le groupe témoins, l'EC_{50} est plus faible dans le groupe patients.

De plus, alors que l'EC_{50} est plus élevé que le K_D chez les sujets sains, les résultats inverses se produisent avec un EC_{50} significativement plus faible que le K_D, chez les patients porteurs d'une SCC et dont la majorité présentait une épreuve de stress myocardique ou une FFR < 0,8.

Le point marquant de ces différentes études est qu'un ratio K_D/EC_{50} élevé, révélant la présence des récepteurs de réserve, est corrélé avec une ischémie myocardique induite. En effet, le seuil estimé de positivité du ratio K_D/EC_{50} est environ de 2 chez les patients porteurs d'une SCC pour la suspicion d'une ischémie myocardique.

⇢ On peut donc supposer à ce stade, que si 50% des récepteurs sont libres, et la réserve de récepteurs est >50%, il existe une corrélation entre l'ischémie myocardique et ce ratio, confirmée par la mesure de la **FFR**. (41, 42, 56)

Afin d'expliquer la présence de récepteur de réserve alors même que le nombre de récepteur à la surface des cellules est faible, dans le contexte d'une SCC, l'hypothèse d'un **rétro-contrôle négatif entraînant une internalisation des récepteurs $A_{2A}R$** pour être ensuite dégradés ou sécrétés dans le milieu extra-cellulaire via des vésicules fut avancée par les auteurs.
Les récepteurs se présentent à la surface des cellules, sous forme d'oligomères, afin d'obtenir la réponse maximale lorsqu'un seul de ces récepteurs est saturé parmi l'oligomère et donc en laissant des sites de liaison libres (la réserve) qui correspond à une théorie alternative concernant le concept de réserve de récepteurs (59).

Dans le cas d'une ischémie myocardique, ces oligomères sont trop peu nombreux à la surface des cellules pour entraîner une vasodilatation efficace (60).

La présence de cette réserve de récepteurs $A_{2A}R$ semble être un mécanisme de réponse afin de compenser la baisse des taux de ces récepteurs à la surface cellulaire ou des taux d'adénosine ou les deux. (41)
Les patients présentant une artériopathie distale ont également des taux diminués de récepteurs et la présence de récepteurs de réserve est uniquement observée chez les patients porteur d'un SCC . (41, 42, 56)

Le sytème adénosinergique et notamment le concept de réserve de récepteurs pourrait être une alternative pour le dépistage voire le diagnostic biologique d'une SCC chez les patients suspects d'une MCV avec une ECG non contributif, à la place de l'imagerie couplée à l'épreuve d'effort (mécanique ou induit chimiquement).

⇢ Il permettrait une réduction des coûts, des comorbités et d'hospitalisation liées aux différentes techniques invasives employées.

L'objectif de cette étude est d'étudier l'expression des récepteurs $A_{2A}R$, la Tn-I_{hs} et la Tn-T_{hs} chez des patients suspects de SCC afin d'évaluer son efficacité diagnostique.

L' hypothèse principale:

L'Expression du récepteur à l'A_{2A} devrait présenter une corrélation négative (*spare receptor*) avec l'apparition d'un SCC.

Les hypothèses secondaires:

- Les Troponines T et I hypersensibles inférieures au 99ème percentile devraient montrer une tendance à la corrélation positive avec le diagnostic de SCC selon les données de la littérature .

- On devrait pouvoir aussi retrouver une corrélation entre les différents dosages de ces biomarqueurs et la complexité coronarienne.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective, mais dont le recrutement a été effectué sur trois centres hospitaliers :

- le centre hospitalo-universitaire Nord, à Marseille,
- le centre hospitalier de Salon,
- le centre hospitalier de Martigues.

2. POPULATION DE L'ÉTUDE

La période d'inclusion s'étend du 11 novembre 2017 au 12 avril 2019, 323 patients sont sélectionnés.

3. LES DÉMARCHES ÉTHIQUES

Un accord pour la promotion de l'étude a été obtenu par le Pr Paganelli, chef de service de cardiologie de l'Hôpital Nord auprès de la Direction de la recherche clinique et de l'innovation le 14 juin 2017.

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.

Chaque patient éligible à l'inclusion s'est vu remettre un formulaire de consentement (cf annexe 1).

4. CRITÈRES D'INCLUSION

- Homme ou femme, âgé(e) de ≥ 18 ans et < 90 ans
- Ne doit pas être en âge de procréer (≥ 1 an post-ménopausique)
- Symptômes suggestifs du SCC et non pas de symptômes de SCA
- Subi au moins un test d'imagerie par stress avec la recommandation d'effectuer une coronarographie avec FFR dans toutes les lésions intermédiaires
- ECG non contributif (repos de 18 leads)
- Écho-cardiographie normale avec fraction ventriculaire gauche d'éjection (FEVG) > 50%
- Niveau de troponine cardiaque < 99ème percentile
- Destiné à une stratégie invasive pour le SCC
- Signature d'un consentement éclairé écrit.

5. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Le recrutement concerne tous les patients admis pour suspicion de SCC.
Chaque patient bénéficie d'une évaluation clinique, biologique et d'un ECG.

Les patients sont sélectionnés dans le service des urgences de Martigues, Salon et au CHU Nord de Marseille.

Ce sont des patients chez qui toute suspicion de SCA est écartée :
- cycle de troponinémie < 99ème percentile,
- ECG non contributif,
- FEVG > 50%.

A l'arrivée dans le service le patient bénéficie d'une information claire loyale et appropriée sur le déroulé de l'étude :

- Dans un premier temps le prélèvement sanguin est réalisé : un contrôle de troponinémie par dosage de Tn-T_{hs} ou Tn-I_{hs} et un dosage de l'$A_{2A}R$.
- Dans un deuxième temps une coronarographie est réalisée avec FFR pour les lésions intermédiaires.

Le consentement signé est alors recueilli si l'approbation du patient est obtenue.
Le patient est informé qu'il peut se retirer de l'étude à tout moment.

Une augmentation de la troponinémie avant la coronarographie ne permettra pas d'inclure le patient dans l'étude.

Le moment de l'angiographie, les thérapeutiques médicamenteuses et les angioplasties potentielles pour les patients suspect de SCC sont déterminés par le médecin selon les recommandations des sociétés savantes.

6. RECUEIL DE DONNÉES

6.1. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'âge, le sexe, le poids, la taille sont recueillis, l'IMC est calculé.

Les antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires suivants sont eux aussi recueillis.

- Le tabagisme
- L'hypercholestérolémie,
- L'hypertension artérielle,
- Le diabète,

- L'hérédité coronarienne,
- Les antécédents personnels d'infarctus du myocarde,
- L'insuffisance rénale ainsi que l'éventualité d'une dialyse
- Artériopathie
- Les Accidents vasculaires cérébraux
- Les antécédents de coronarographie, d'angioplastie coronaire ou de pontage aorto-coronarien.

6.2. DONNÉES THÉRAPEUTIQUES

Dans notre recueil de données on note les thérapeutiques médicamenteuses en rapport avec la prise en charge de maladies et facteurs de risques cardiovasculaires.

Les médicaments que l'on répertorie sont:

- Les Béta-bloquants
- Les inhibiteurs calciques
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARAII),
- Les anti-vitamine K (AVK)
- L' ASPIRINE
- Le TICAGRELOR,
- Le CLOPIDOGREL,
- Les anticoagulants oraux direct (AOD).
- Les dérivés nitrés,

- supplémentation potassique
- INSULINE,
- BIGUANIDES,
- STATINES,
- inhibiteurs de la pompe à proton (IPP),

6.3. L'IMAGERIE

6.3.1. LA FONCTION CARDIAQUE

Les patients sont donc soit suspectés d'être porteurs d'une maladie coronarienne chronique soit déjà porteur d'une SCC mais qui semble s'être aggravée.

Afin de statuer sur une évolution ou une éventuelle apparition d'une SCC on réalise une échographie trans thoracique systématiquement à chaque patient afin d'évaluer le fonction cardiaque au repos de ce dernier.

6.3.2. LE STATUT CORONARIEN

Le statut coronarien des patients est évalué par coronarographie.

Les modalités de voie d'abord, fémorale ou radiale, sont choisies par le coronarographiste du fait des caractéristiques propres de chaque patient.

Si la lésion coronaire est intermédiaire, une mesure de la fraction du flux de réserve coronarien FFR est réalisée en vue de statuer sur la prise en charge de la lésion (mise en place d'une endoprothèse vasculaire ou non), en évaluant le retentissement fonctionnel de la lésion. La FFR est calculée en mesurant la différence de pression en amont et en aval de la lésion.

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 :

- Groupe 1 : Les patients 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.
- Groupe 2 : Les patients ne présentant pas de lésion fonctionnelle, soit par une FFR négative (≥ 0,80), soit par l'absence d'évolutivité de leur statut coronaire.

Les lésions coronariennes sont répertoriées par patient par réseau coronaire :

- Coronarographie angiographiquement normale = pas de vaisseau atteint
- Lésion mono-tronculaire = un vaisseau atteint
- Lésion bi-tronculaire = deux vaisseaux atteints
- Lésion tri-tronculaire = trois vaisseaux atteints

Lorsqu'elle est recommandée, la mise en place d'une endoprothèse coronarienne est réalisée (conformément aux recommandations actuelles des sociétés savantes et dans l'intérêt du patient).

6.4. LES DONNÉES BIOLOGIQUES

6.4.1. LA TROPONINÉMIE

Tous les patients ont été inclus via les services de cardiologie des trois différents hôpitaux.

Deux Troponinémies Hypersensibles *T ou I* sont réalisées à six heures d'intervalle avec une valeur < 99ème percentile pour éliminer le diagnostic de SCA ou de souffrance myocardique.

Le contrôle du dosage de la Troponinémie *T ou I HS* est réalisé systématiquement lors de l'entrée en hospitalisation dans le service de cardiologie de l'hôpital Nord.

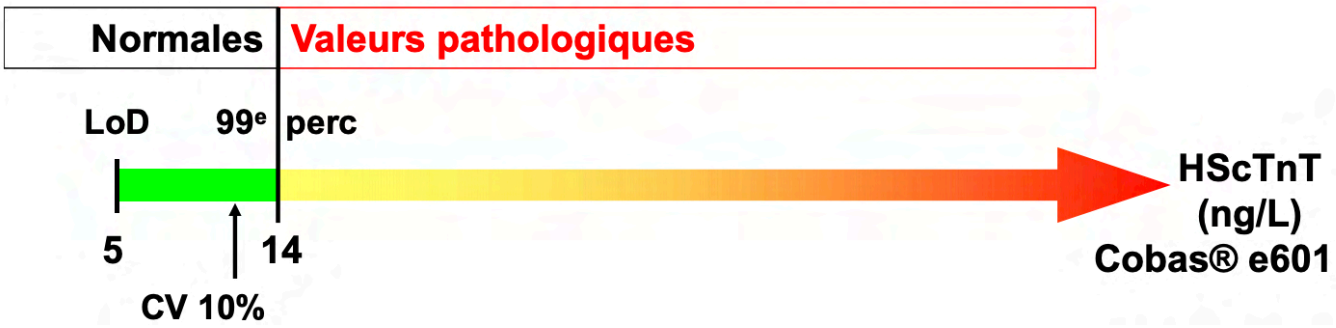
Si sa valeur est supérieure au 99ème percentile, le patient ne sera pas inclus.

On note qu'au cours de l'étude, le laboratoire de l'hôpital Nord a changé d'automate :

- Du 11/11/2017 au 11/7/2018 : dosage de la troponine *I HS*
- Du 12/7/2018 au 12/04/2019 : dosage de la troponine *T HS*

La valeur du 99ème percentile pour la troponine I HS était fixée à 47ng/Let la LOD à 1,6ng/L

La valeur du 99ème percentile pour la troponine T HS était fixée à 14ng/L et la LOD à 5ng/L



6.4.2. L'EXPRESSION DU RÉCEPTEUR A_{2A} À L'ADÉNOSINE

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.

Les techniques biochimiques:

Les cellules mononuclées circulantes sont séparées du reste des éléments sanguins par centrifugation. La première centrifugation est réalisée sur les tubes Ficolls, 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 déterminée 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}.

7. ANALYSE STATISTIQUE

Les variables qualitatives seront décrites par leur effectif et pourcentage. Les valeurs quantitatives seront décrites par leur moyenne, écart-type, médiane, premier et troisième quartile.

Les variables qualitatives seront comparées par un test du Chi-2, ou par un test de Fischer en fonction des conditions de validité. Les variables quantitatives seront comparées par un test de Student, ou par un test de Mann-Whitney en fonction des conditions de validité.

Les tests statistiques seront en situation bilatérale et seront considérés comme significatifs pour $P \leq 0,05$. Les analyses seront réalisées avec le logiciel R® (version 3.0.2 et versions ultérieures).

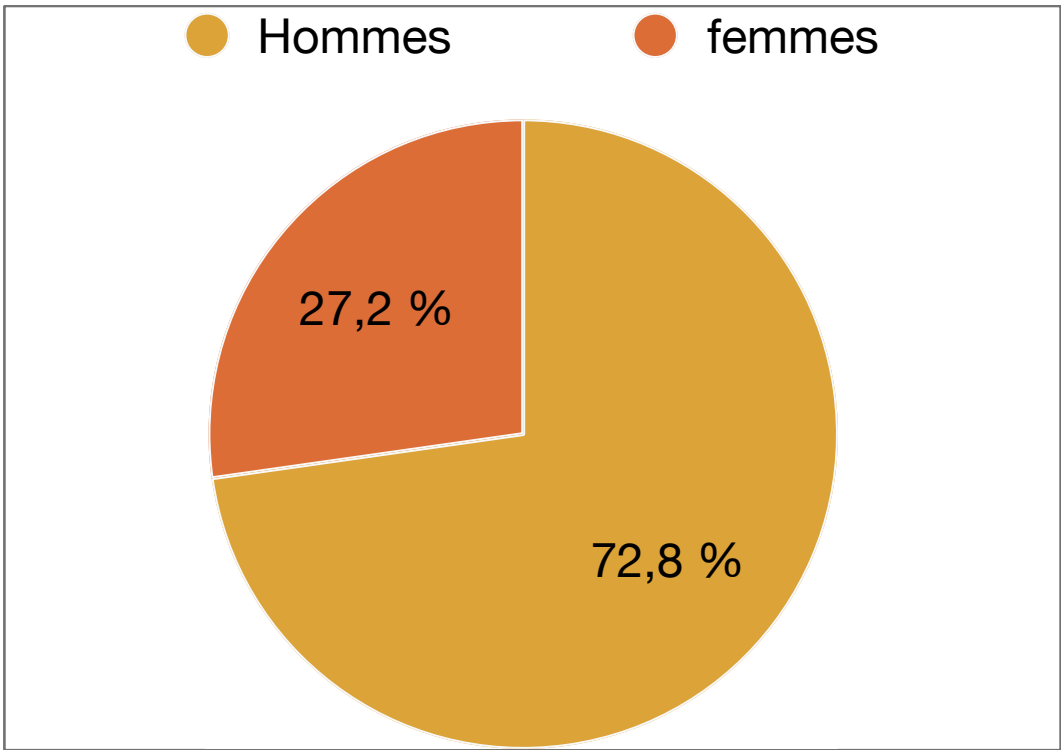
Cette étude vise donc à évaluer la performance du dosage de l'expression des récepteurs à adénosine A2R, de la troponine IHS et de la troponine THS comme indicateur du SCC .

III. RÉSULTATS

1. ANALYSE DE LA POPULATION

Dans cette étude, on a pu inclure entre novembre 2017 et avril 2019, 323 patients âgés en moyenne de 69,4 ans.

La population de l'échantillon est constituée en majorité de personnes de sexe masculin (235 hommes contre 88 femmes) sans différence significative.



2. ANALYSE DES CORONARIENS CHRONIQUES

Tous les patients inclus ont bénéficié d'une coronarographie.

On a retenu le diagnostic de SCC chez 246 patients, soit 76,16 % de la population de l'échantillon.

Le diagnostic de SCC est retenu devant tout patient présentant au moins une lésion coronarienne significative :

- soit via la FFR ≤ 0,80
- soit à l'appréciation du coronarographiste.

	EFFECTIFS	FRÉQUENCE
AUCUNE	77	23,8 %
MONOTRONCULAIRE	99	30,7 %
BITRONCULAIRE	79	24,5 %
TRITRONCULAIRE	68	21,5 %
TOTAL	323	

Le nombre de patient ne présentant aucune lésion coronarienne s'élève à 77 et constitue donc le groupe contrôle de notre étude.

On note qu'il y a 246 patients porteurs d'au moins une lésion coronarienne sur ces patients :

- 99 sont mono-tronculaires,
- 79 sont bi-tronculaires,
- 68 patients sont tri-tronculaires.

Concernant le tableau comparatif (annexe 2) entre les deux groupes « patients non SCC / patients SCC », on note quelques différences significatives :

- Sur le plan démographique :

  Les patients porteurs d'un SCC ont en moyenne 4 ans de plus que les patients non porteurs d'un SCC.

  → 70,4 contre 66,04 ans

- Sur le plan de la fonction cardiaque :

  Les patients porteurs d'un SCC ont une FEVG significativement diminuée en comparaison avec celle du groupe contrôle.

  → 56,76% contre 60,4%

- Sur le plan thérapeutique :

  La seule différence statistiquement significative est sur la prise de BIGUANIDE. En effet les patients porteurs d'un SCC consomment significativement plus de BIGUANIDE que les patients non porteurs d'un SCC.

- Sur le plan biologique :

  Il existe des différences significatives entre les deux groupes sur les dosages de l'expression de l'$A_{2A}R$ et le dosage de la Tn-T_{hs} que nous analyseront par la suite.

3. LES TROPONINEMIES HYPER-SENSIBLES

On rappelle que l'AP-HM a changé d'automate pendant la période d'inclusion, donc :

→ 242 (75%) patients ont bénéficié du dosage de la Tn-I_{hs}

→ 81 patients (25%) du dosage de la *Tn-T_{hs}*

3.1 TROPONINE IHS

On note que sur les 242 patients ayant bénéficié du dosage de la Tn-I_{hs} :

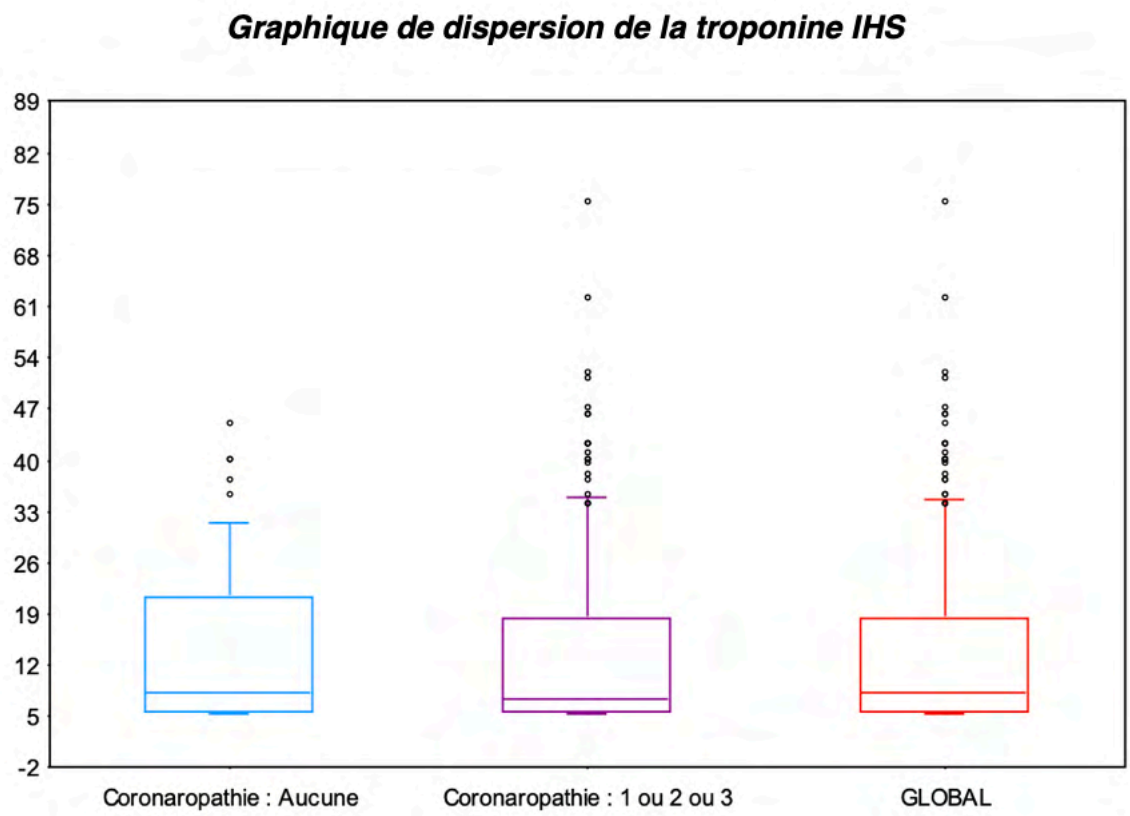
- 53 (22%) ne sont pas porteurs d'un SCC,
- 189 (78%) sont porteurs d'un SCC.

Analyse en sous population du dosage de la Tn-I_{hs}

	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard	Variance	Minimum	Maximum	Etendue	Nombre	Intervalle de confiance à 95 %
ABSENCE DE SCC	14,17	11,379	1,563	129,49	5	46	41	53	3,064
SCC	14,004	13,175	0,958	173,582	5	76	71	189	1,878
GLOBAL	14,04	12,781	0,822	163,353	5	76	71	242	1,61

On constate que chez les patients sans atteinte coronarienne décelée, la moyenne de la Tn-I_{hs} est de 14,17 contre 14,004 chez les 189 patients porteurs d'une nouvelle atteinte coronarienne.

Dans ce graphique de dispersion ci-dessous, on peut visualiser qu'il n'existe aucune différence significative avec le dosage de la Tn-I_{hs}, entre les patients porteurs d'un SCC et ceux qui ne le sont pas.



3.2 TROPONINE THS

Chez les 81 patients qui ont bénéficié d'un dosage de la Tn-T_{hs},

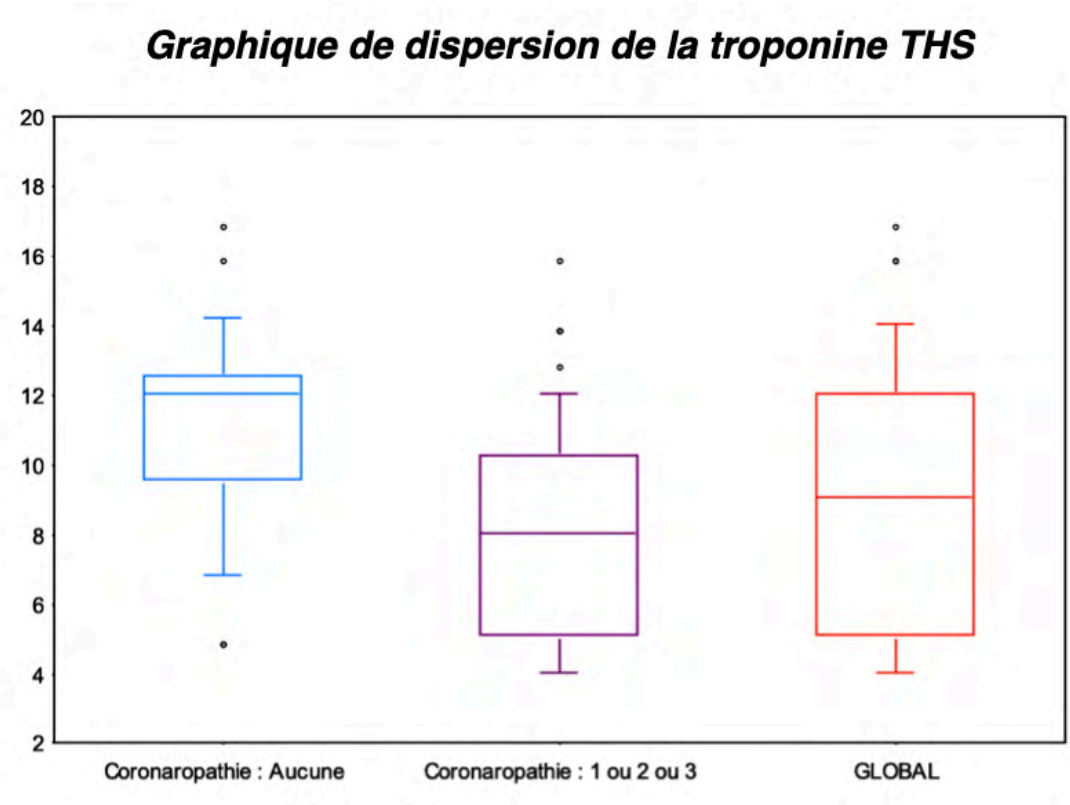
- 57 présentent un SCC,
- 24 ne sont pas porteurs d'un SCC.

Analyse par sous population du dosage de la Tn-T_{hs}

	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard	Variance	Coef. de variation	Minimum	Maximum	Etendue	Nombre	Intervalle de confiance à 95 %
ABSENCE DE SCC	11,21	2,95	0,6	8,69	0,26	5	17	12	24	1,18
SCC	7,86	3,36	0,44	11,27	0,43	4	16	12	57	0,87
GLOBAL	8,85	3,57	0,4	12,75	0,4	4	17	13	81	0,78

La moyenne de la Tn-T_{hs} chez les patients non porteurs d'un SCC est de 11,21 et de 7,86 chez les patients coronariens chroniques.

Il existe une différence significative avec une corrélation négative entre le dosage de la Tn-T_{hs} < 99ème percentile et le diagnostic de SCC.



Le graphique de dispersion permet de dégager une valeur seuil de la Tn-T_{hs} à **9 ng/L.**

On remarque qu'il existe une différence hautement significative entre le groupe SCC et le groupe contrôle selon que la valeur de la Tn-T_{hs} soit supérieure ou inférieure à 9 ng/L dans le tableau de significativité ci dessous.

Khi2=12,1 ddl=1 p=0,001 (Très significatif)

	Tn-THS <9	Tn-THS ≥9	Total
ABSENCE DE SCC	3	20	23
SCC	34	24	58
Total	37	44	81

En effet, 13% (= 3) des patients non porteurs d'un SCC contre 58,2% (= 34) des patients porteurs d'un SCC ont une valeur de Tn-T_{hs} < 9 ng/L.

Et 87% (= 20) des patients indemne de coronaropathie contre 41,8% (= 24) porteurs d'un SCC ont une valeur de Tn-T_{hs} ≥ 9 ng/L.

Devant ces différences très significatives un tableau de contingence est réalisé.

Tableau de contingence entre Tn-THS < 9 et le SCC

	Coronaropathie chronique	**Pas de coronaropathie**	
THS < 9	34	3	**VPP = 91,89 %**
THS ≥ 9	23	21	**VPN = 47,73 %**
	Se = 59,65 %	**Sp = 87,5 %**	

Ce tableau de contingence permet de déterminer la valeur de la spécificité et de la sensibilité de la Tn-T_{hs} inférieure ou supérieure à 9 ng/L dans le diagnostic du SCC.

- Pour une valeur de Tn-T_{hs} < 9 ng/L, on obtient une valeur prédictive positive à 91,89%.
- Pour une valeur d'expression de la Tn-T_{hs} ≥ 9 ng/L, on note une valeur prédictive négative à 47,73%.
- La spécificité de la Tn-T_{hs} est de 87,5%.
- La sensibilité de la Tn-T_{hs} est de 59,65%.

4. L'EXPRESSION DU RÉCEPTEUR $A_{2A}R$

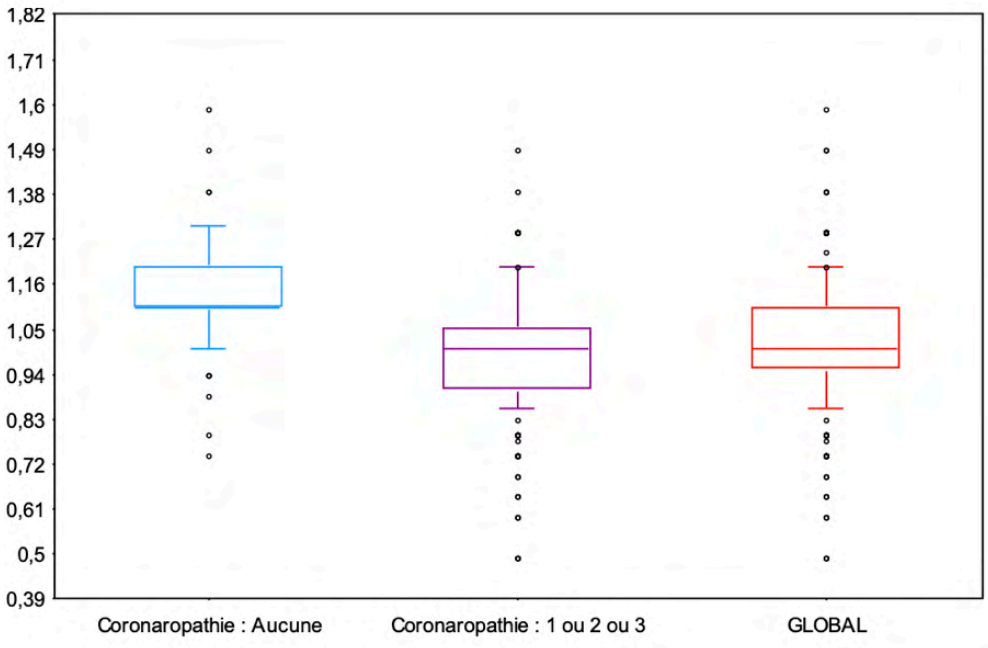
La mesure de l'expression du récepteur A_{2A} à la surface des cellules mononuclées circulantes a été réalisée chez les 323 patients inclus dans l'étude.

Analyse par sous population sur l'expression de $A_{2A}R$

	Moy	E.Type	Variance	CoeffV	Min	Max	Etendue	Nbre	IC 95
ABSENCE DE SCC	1,149	0,1437	0,0206	0,1251	0,75	1,6	0,85	77	0,0321
SCC	0,9834	0,1444	0,0208	0,1468	0,5	1,5	1	246	0,018
GLOBAL	1,0229	0,1604	0,0257	0,1568	0,5	1,6	1,1	323	0,0175

Dans le tableau ci-dessus, on remarque que la moyenne des valeurs du dosage de l'expression des récepteurs A_{2A} est significativement plus basse chez les patients présentant un SCC par rapport au groupe contrôle : 0,983 versus 1,149 ($p < 0,01$).

Graphique de dispersion de l'expression $A_{2A}R$



Dans le graphique de dispersion de l'expression $A_{2A}R$, une zone de chevauchement des valeurs chez les non SCC et chez les porteurs d'un SCC est mise en évidence. Cette zone se situe pour une valeur d'expression du récepteur A_{2A} fixée à 1UA.

Khi2=38,5 ddl=1 p=0,001 (Très significatif)

	EXPRESSION < 1UA	EXPRESSION ≥ 1UA	Total
ABSENCE DE SCC	6	71	77
SCC	118	128	246
Total	124	199	323

Dans ce tableau décrivant la relation entre l'expression A_{2AR} (< 1 UA ou ≥ 1 UA) et la présence ou non d'un SCC, on constate que :

- Pour une expression < 1UA :
  Il y a 6 patients sans atteinte coronarienne, soit 8,45% de la population du groupe contrôle, et 118 patients porteurs d'un SCC correspondant à 47,9% de la population porteuse d'un SCC .
- Pour une expression ≥ 1UA :
  Il y a 71 patients sans atteinte coronarienne, soit 91,55% de la population du groupe contrôle, et 128 patients porteurs d'un SCC correspondant à 52,1% de la population porteuse d'un SCC .

Des différences très significatives entre les deux sous-populations (porteuse d'un SCC et indemne de coronaropathie) sont observées selon que la valeur de l'expression de l'$A_{2A}R$ soit inférieure ou supérieure à 1UA.

Devant ces différences très significatives un tableau de contingence est réalisé.

Tableau de contingence entre l'expression A2AR (avec pour valeur seuil 1UA) et SCC

	Coronaropathie chronique	**Absence de coronaropathie chronique**	
Expression A_2AR <1	118	6	*VPP = 95,16 %*
Expression A_2AR ≥1	128	71	*VPN = 35,68%*
	Se = 47,97 %	*Sp = 92,21 %*	

Ce tableau de contingence permet de déterminer la valeur de la spécificité et de la sensibilité de l'expression inférieure ou supérieure à 1UA dans le diagnostic du SCC.

- Pour une valeur d'expression < 1UA : on obtient une valeur prédictive positive à 95,19%.
- Pour une valeur d'expression ≥ 1UA : on note une valeur prédictive négative à 35,68%.
- La spécificité de l'expression $A_{2A}R$ est de 92,21%.
- Sa sensibilité est de 47,97%.

5. COMPLEXITE CORONARIENNE

Nous avons interrogé les différents biomarqueurs sur une éventuelle corrélation entre ces derniers et la complexité coronarienne.

En ce qui concerne le dosage de l'expression du récepteur $A_{2A}R$, on remarque une corrélation négative non significative entre cette expression et la complexité coronarienne.

En effet, la moyenne de l'expression d'$A_{2A}R$ chez les patients porteurs d'une lésion coronarienne est de 0,994 UA *versus* 0,9528 UA chez les patients porteurs de trois vaisseaux pathologiques (*cf. Tableau ci-après*)

Expression $A_{2a}R$	Aucun vaisseau pathologique	1 vaisseau pathologique	2 vaisseaux pathologiques	3 vaisseaux pathologiques	GLOBAL
Moyenne	1,149	0,994	0,9965	0,9528	1,0229
Ecart-type	0,1437	0,1297	0,1441	0,1615	0,1604
Minimum	**0,75**	0,5	0,7	0,5	0,5
Maximum	**1,6**	1,4	1,5	1,3	1,6
Nombre	**77**	**99**	**79**	**68**	**323**
Intervalle de confiance à 95 %	0,0321	0,0256	0,0318	0,0384	0,0175

`

Dans le tableau ci-dessous, on s'intéresse à la Tn-I_{hs}.
On note qu'il n'existe pas de corrélation entre le dosage de la Tn-I_{hs} et la complexité coronarienne.

Tn-I_{hs}	Aucun vaisseau pathologique	1 vaisseau pathologique	2 vaisseaux pathologiques	3 vaisseaux pathologiques	GLOBAL
Moyenne	14,17	13,82	15,094	13,044	14,04
Ecart-type	11,379	13,337	12,591	13,733	12,781
Minimum	5	5	5	5	5
Maximum	46	**63**	**53**	**76**	76
Nombre	**53**	**70**	**62**	**57**	**242**
Intervalle de confiance à 95 %	3,064	3,124	3,134	3,565	1,61

Cependant, il existe une tendance à l'augmentation de la Tn-T_{hs} et la complexité coronarienne.

En effet, comme on peut le constater dans le tableau ci-dessous, le taux moyen de Tn-T_{hs} croît en fonction du nombre de vaisseaux pathologiques, il n'existe cependant aucune différence significative.

Tn-T_{hs}	Aucun vaisseau pathologique	1 vaisseau pathologique	2 vaisseaux pathologiques	3 vaisseaux pathologiques	GLOBAL
Moyenne	11,21	7,69	7,71	8,55	8,85
Ecart-type	2,95	3,13	3,44	4,01	3,57
Minimum	5	4	4	4	4
Maximum	17	14	14	16	17
Nombre	**24**	**29**	**17**	**11**	**81**

IV. DISCUSSION

L'hypothèse principale selon laquelle l'expression du récepteur A_{2A} présente une corrélation négative avec l'existence d'une coronaropathie s'avère vérifiée dans notre étude.

En effet, la moyenne de l'expression chez les patients présentant une atteinte coronaire évoquant le diagnostic de SCC est de 0,98 contre 1,14 chez les patients sains. Cette différence significative est en accord avec les données de la littérature et l'étude princeps (*Guieu R. Et al, 48*).

Un seuil d'une valeur d'expression de l' $A_{2A}R$ à 1 UA semble se dégager dans notre étude.

On trouve pour une expression < 1 U.A une spécificité 92,2% et une sensibilité diagnostique de 47,8% dans la population de notre étude, ce qui corrobore les résultats de l'étude princeps (48).

Les hypothèses secondaires selon lesquelles les Tn-T_{hs} et Tn-I_{hs} inférieures au 99ème percentile devraient être corrélées positivement à l'apparition de lésions coronariennes, ne sont quant à elles pas vérifiées.

La Tn-I_{hs} ne montre aucune tendance corrélative avec le diagnostic de SCC. Dans notre étude, la moyenne de la Tn-I_{hs} chez les patients porteurs d'au moins une lésion coronarienne est de 14,17 contre une moyenne de 14,007 chez les patients indemnes de nouvelles lésions coronariennes, ce qui ne montre aucune différence significative contrairement à l'étude de *Tanglay et al.* (12).

La Tn-T_{hs} montre quant à elle une corrélation négative significative. En effet une Tn-T_{hs} diminuée, et plus précisément < 9ng/L, est en faveur d'un SCC avec une spécificité de 87,5 % et une sensibilité de 59,7, ce qui est discordant avec l'étude de *Ndrepepa et al*. Nous pouvons difficilement conclure sur cette tendance là, du fait que l'effectif ayant bénéficié d'un dosage de Tn-T_{hs} semble être trop faible et n'est pas assez puissant.

Sur le plan de la complexité coronarienne:

- On note une tendance entre la diminution de l'expression $A_{2A}R$ et la complexité coronarienne comme le rapporte les précédents travaux (41,42,43). Cependant dans notre étude cette tendance est non significative.

- On ne retrouve pas dans notre étude de corrélation entre complexité coronarienne et le dosage de la Tn-T_{hs}, contrairement aux travaux de *Yamazaki et al.* qui, dans une analyse transversale de 408 patients, ont déterminé une corrélation entre la concentration de la Tn-T_{hs} et la complexité de la coronaropathie, déterminée par le score SYNTAX.

- Aucune corrélation n'est révélée dans notre étude entre le dosage de la Tn-I_{hs} et la complexité coronarienne, contrairement aux données de la littérature (12).

Ce travail a concerné 323 patients suspectés atteints d'un SCC, ce qui constitue la force principale de cette étude.
L'expression $A_{2A}R$ semble être un biomarqueur spécifique dans le diagnostic du SCC, et présente plusieurs avantages :

- Il s'avère être rapide et facile à mesurer et interpréter (technique ADONIS).
- Il est associé de manière reproductible à des facteurs de risques traditionnels.
- Il est informatif au-delà des moyens cliniques habituels.
- Son coût est nettement plus faible que les autres examens d'imagerie utilisés dans le diagnostic de SCC.
- Il permet une réduction de la iatrogénie liée aux techniques d'exploration invasives.

Les résultats de notre étude, bien que nettement encourageants, comportent malgré tout certaines faiblesses.

En effet, il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique mais avec un recrutement sur plusieurs établissements hospitaliers.

On rapporte un biais de sélection évident devant le fait que notre échantillon soit constitué :

- majoritairement d'hommes,
- Et d'un nombre de patients suspects de présenter un SCC, supérieur à celui de la population générale.

Dans notre étude, le diagnostic de SCC est porté par la réalisation du gold standard qu'est la coronarographie. Il est à noter que cet examen reste opérateur-dépendant, notamment dans le choix ou non par le cororonarographiste de réaliser la FFR, afin de diagnostiquer une lésion coronarienne significative, ce qui constitue un biais de subjectivité.

Concernant le groupe contrôle, il présente un nombre de patients qui est nettement inférieur à celui des patients présentant un SCC.

Sur le plan du dosage des Tn-T_{hs} et Tn-I_{hs} on peut rapporter un changement en cours d'étude de technique de dosage.

De plus le laboratoire fixe la valeur du 99ème percentile : celle ci faisant toujours débat.

Il faut souligner que dans la population générale, les concentrations des troponines hypersensibles sont souvent plus élevées avec l'âge, le sexe, l'élévation de la pression artérielle systolique, l'insuffisance rénale et l'augmentation de la masse ventriculaire gauche.

En effet nous n'avons pas tenu compte des éventuelles variations du taux basal des troponines hypersensibles.

Concernant le dosage de l'expression, on peut noter la non réalisation d'un double dosage avec le calcul d'un coefficient de variation entre ces derniers.

V. CONCLUSION

Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé, les maladies neuro-cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. La prise en charge précoce de ces maladies cardiovasculaires, dont le SCC, représente un enjeu majeur sur le plan sanitaire et économique.

Dans cette étude multicentrique rétrospective, nous nous sommes interrogé sur le rôle de la troponine T_{hs}, la troponine I_{hs} ainsi qu'un nouveau biomarqueur l' $A_{2A}R$ dans le diagnostic de la maladie coronarienne chronique.

Les résultats indiquent qu'il existe une corrélation négative significative de l'expression du récepteur à l'A_{2A} à la surface des cellules mononuclées circulantes dans le diagnostic du SCC. Cette diminution de l'expression $A_{2A}R$ lors d'une ischémie s'explique par le phénomène des « *Spares Receptors* ».

Une valeur seuil fixée à 1 UA permettrait d'affirmer avec une VPP de 95,16 % que le patient est porteur d'un SCC, s'il présente une expression $A_{2A}R < 1UA$.
La spécificité de l 'expression de l' $A_{2A}R$ pour une valeur strictement inférieure à 1UA est de 92,21% et une sensibilité de 47,97%.

Nous avons donc pu démontrer que l'expression de l' $A_{2A}R$, à partir d'un seul prélèvement sanguin, peut prétendre à aider les médecins dans l'affirmation diagnostique du syndrome coronarien chronique.

Les potentiels autres avantages du dosage de l'expression $A_{2A}R$ sont une prise en charge précoce ainsi qu'une nette diminution de la iatrogénie et une baisse des coûts liés aux différentes techniques diagnostiques conventionnelles de SCC.
En effet, un patient présentant un taux d'expression inférieur à 1UA devra d'emblée bénéficier d'une coronarographie sans autre examen au préalable.

À ce jour les recommandations des sociétés savantes ne préconisent pas le dosage systématique de ce biomarqueur dans la pratique clinique pour le diagnostic du SCC.

Cependant pour affirmer les conclusions tirées de notre étude, il semblerait judicieux de réaliser une étude avec un effectif constituant le groupe contrôle comparable au groupe porteur d'un SCC. On peut aussi imaginer la réalisation d'une étude randomisée en double aveugle qui inclurait des patients non suspects de SCC.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, and al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503-1516.

2. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.

3. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010;31:2501-2555.

4. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, and al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. Eur Heart J 2011;32:1316-1330.

5. Neglia D, Rovai D, Caselli C, and al. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. Circ Cardiovasc Imaging 2015;8.

6. McCarthy CP, McEvoy JW, Januzzi JL, Jr. Biomarkers in stable coronary artery disease. Am Heart J 2018;196:82-96

7. Ischémie myocardique I Précis d'Anesthésie Cardiaque 5 [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur:

8. Imagerie cardiaque [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974453/fr/imagerie-cardiaque

9. Charpentier S, Lauque D, Ducassé JL. Biologie dans le syndrome coronaire aigu. 2010;18

10. Falfoul PNB. Interprétation des troponines en réanimation. :70.

11. Solecki K, Lattuca B, Roubille F. Utilisation pratique des troponines hypersensibles. MISE AU POINT. :5.

12. Tanglay Y, Twerenbold R, Lee G, et al. Incremental value of a single high-sensitivity cardiac troponin I measurement to rule out myocardialischemia. Am J Med 2015;128:638-46.

13. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin t assay in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2009;361:2538-47.

14. Ndrepepa G, Braun S, Schulz S, et al. High-sensitivity troponin t level and angiographic severity of coronary artery disease. Am J Cardiol 2011;108:639-43.

15. Yamazaki K, Iijima R, Nakamura M, et al. High-sensitivity cardiac troponin t level is associated with angiographic complexity of coronary artery disease: a cross-sectional study. Heart Vessels 2016;31:890-6.

16. Drury AN, Szent-Györgyi A. The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. J Physiol 1929;68: 213–237

17. Berne RM. Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. Am J Physiol 1963;204:317–322.

18. Mubagwa K, Mullane K, Flameng W. Role of adenosine in the heart and circulation. Cardiovasc Res 1996;32:797–813.

19. Headrick JP, Peart JN, Reichelt ME, Haseler LJ. Adenosine and its receptors in the heart: regulation, retaliation and adaptation. Biochim Biophys Acta 2011;1808: 1413–1428

20. Headrick JP, Ashton KJ, Rose'Meyer RB, Peart JN. Cardiovascular adenosine receptors: expression, actions and interactions. Pharmacol Ther 2013;140:92–111.

21. Burnstock G, Pelleg A. Cardiac purinergic signalling in health and disease. Purinergic Signal 2015;11:1–46.

22. Burnstock G. Purinergic signaling in the cardiovascular system. Circ Res 2017;120: 207–228.

23. Borea PA, Gessi S, Merighi S, et al. Pharmacology of adenosine receptors: the state of the art. Physiol Rev 2018;98:1591–1625

24. Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, et al. International union of basic and clinical pharmacology. LXXXI. nomenclature and classification of adenosine receptors–an update. Pharmacol Rev 2011;63:1–34

25. Fromonot J, Deharo P, Bruzzese L, et al. Adenosine plasma level correlates with homocysteine and uric acid concentrations in patients with coronary artery disease. Can J Physiol Pharmacol 2016;94:272–277.

26. Flood A, Headrick JP. Functional characterization of coronary vascular adenosine receptors in the mouse. Br J Pharmacol 2001;133:1063–1072.

27. Dunwiddie TV, Diao L, Proctor WR. Adenine nucleotides undergo rapid, quantitative conversion to adenosine in the extracellular space in rat hippocampus. J Neurosci 1997;17:7673–7682

28. Zimmermann H, Braun N, Kegel B, Heine P. New insights into molecular structure and function of ectonucleotidases in the nervous system. Neurochem Int 1998;32: 421–425

29. Todorov LD, Mihaylova-Todorova S, Westfall TD, Sneddon P, Kennedy C, Bjur RA, Westfall DP. Neuronal release of soluble nucleotidases and their role in neurotransmitter inactivation. Nature 1997;387:76–79.

30. Uberti J, Lightbody JJ, Johnson RM. The effect of nucleosides and deoxycoformycin on adenosine and deoxyadenosine inhibition of human lymphocyte activation. J Immunol 1979;123:189–193.

31. Lei Y, Hu L, Yang G, Piao L, Jin M, Cheng X. Dipeptidyl peptidase-IV inhibition for the treatment of cardiovascular disease – recent insights focusing on angiogenesis and neovascularization. Circ J 2017;81:770–776.

32. Jacobson KA, Tosh DK, Jain S, Gao Z-G. Historical and current adenosine receptor agonists in preclinical and clinical development. Front Cell Neurosci 2019;13:124

33. Bowser JL, Lee JW, Yuan X, Eltzschig HK. Eltzschig HK The hypoxia-adenosine link during inflammation. J Appl Physiol 2017;123:1303–1308

34. Eltzschig HK, Bonney SK, Eckle T. Attenuating myocardial ischaemia by targeting A2B adenosine receptors. Trends Mol Med 2013;19:345–354.

35. Grenz A, Homann D, Eltzschig HK. Extracellular adenosine: a safety signal that dampens hypoxia-induced inflammation during ischaemia. Antioxid Redox Signal 2011; 15:2221–2234.

36. Harrison GJ, Willis RJ, Headrick JP. Extracellular adenosine levels and cellular energy metabolism in ischaemically preconditioned rat heart. Cardiovasc Res 1998;40:74–87

37. Liu GS, Thornton J, van Winkle DM, Stanley AW, Olsson RA, Downey JM. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. Circulation 1991;84:350–356.

38. Liu GS, Richards SC, Olsson RA, Mullane K, Walsh RS, Downey JM. Evidence that the adenosine A3 receptor may mediate the protection afforded by preconditioning in the isolated rabbit heart. Cardiovasc Res 1994;28:1057–1061.

39. By Y, Jacquin L, Franceschi F, et al. Fall in oxygen tension of culture medium stimulates the adenosinergic signalling of a human T cell line. Purinergic Signal 2012;8:661–667

40. Paganelli F, Saadjian A, Sampol JJ, Maixent J, Levy S, Guieu R. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty on coronary adenosine concentrations in humans. Eur J Clin Invest 2000;30:105–110.

41. Gariboldi V, Vairo D, Guieu R, and al. Expressions of adenosine A2A receptors in coronary arteries and peripheral blood mononuclear cells are correlated in coronary artery disease patients. Int J Cardiol 2017;230:427–431.

42. Ruf J, Paganelli F, Bonello L, et al. Spare adenosine A2a receptors are associated with positive exercise stress test in coronary artery disease. Mol Med 2016;22:530–536

43. Simard T, Jung R, Labinaz A, et al. Evaluation of plasma adenosine as a marker of cardiovascular risk: analytical and biological considerations. J Am Heart Assoc 2019;8:e012228

44. Marlinge M, Vairo D, Marolda V, et al. Rapid measurement of adenosine concentration in human blood using fixed potential amperometry: comparison with mass spectrometry and high-performance liquid chromatography. J Anal Bioanal Tech 2017;08:4.

45. 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 2019;20:5964.

46. Kiers D, Wielockx B, Peters E, and al. Short-term hypoxia dampens inflammation in vivo via enhanced adenosine release and adenosine 2B receptor stimulation.

EBioMedicine 2018;33:144–156.

47. Saito H, Nishimura M, Shinano H, et al. Plasma concentration of adenosine during normoxia and moderate hypoxia in humans. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1014–1018

48. Guieu R, Kipson N, Ruf J, et al. Low basal expression of A2A adenosine receptors and increase in adenosine plasma concentration are associated with positive exercise stress testing. Int J Cardiol 2015;180:15–17

49. Varani K, Laghi-Pasini F, Camurri A, et al. Changes of peripheral A2A adenosine receptors in chronic heart failure and cardiac transplantation. FASEB J 2003;17:280–282

50. Gaudry M, Marlinge M, Deharo P, et al. Pharmacological profile of adenosine A2A receptors in patients with lower extremity peripheral artery disease and associated coronary artery disease: a pilot study. Int J Cardiol 2019;285:121–127.

51. Bruzzese L, Fenouillet E, Fromonot J, et al. High homocysteine levels prevent via H2S the CoCl2-induced alteration of lymphocyte viability. J Cell Mol Med 2016;20: 1411–1419.

52. Deharo P, Marlinge M, Guiol C, et al. Homocysteine concentration and adenosine A2A receptor production by peripheral blood mononuclear cells in coronary artery disease patients. J Cell Mol Med 2020;24:8942–8949.

53. Emmanuele VBR, Mitidieri E, di Minno MN, et al. Hydrogen sulphide pathway contributes to the enhanced human platelet aggregation in hyperhomocysteinemia. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110:15812–15817.

54. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, and al. Executive group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/ American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of

myocardial infarction. Circulation 2018;138: e618–e651.

55. Vials AJ, Burnstock G. Effects of pyrimidines on the guinea-pig coronary vasculature. Br J Pharmacol 1993;110:1091–1097.

56. Paganelli F, Resseguier N, Marlinge M, and al. Specific pharmacological profile of A2A adenosine receptor predicts reduced fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. J Am Heart Assoc 2018;7: e008290.

57. Stephenson RP. A modification of receptor theory. Br J Pharmacol 1997;120: 106–120.

58. Shryock JC, Snowdy S, Baraldi PG, et al. A2A-adenosine receptor reserve for coronary vasodilation. Circulation 1998;98:711–718.

59. Ruf J, Vairo D, Paganelli F, Guieu R. Extracellular vesicles with ubiquitinated adenosine A2A receptor in plasma of patients with coronary artery disease. J Cell Mol Med 2019;23:6805–6811.

60. Marunaka Y, Niisato N, Miyazaki H. New concept of spare receptors and effectors. J Membr Biol 2005;203:31–39.

61. Cushing DJ, Brown GL, Sabouni MH, Mustafa SJ. Adenosine receptor-mediated coronary Artery relaxation and cyclic nucleotide production. Am J Physiol 1991;261: H343–H348.

62. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407–477.

ANNEXES

ANNEXE 1 : COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES

Boulogne, le 8 septembre 2017

CPP Ile de France 8

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	Dossier de la Recherche
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 transmis également par voie électronique.*	*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.*

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.

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

Présidente : 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.

CPP Ile de France 8

Séance du mardi 4 juillet 2017

Comité restreint

Ont participé à la délibération

Collège 1

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

Collège 2

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

Étaient Excusé(e) s

Collège 1

Docteur AUBERT-FOURMY	*Médecin Généraliste (titulaire)*
Docteur BARTHOD	*Qualifiée en Matière de Recherche Biomédicale (titulaire)*
Docteur MOULIAS	*Qualifiée en Matière de Recherche Biomédicale (titulaire)*

Collège 2

Madame de MONTEBELLO	*Qualifiée en raison de sa compétence juridique (titulaire)*
Madame BISSON	*Qualifiée en raison de sa compétence juridique (titulaire)*

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

ANNEXE 2 : TABLEAU COMPARATIF DES SOUS POPULATIONS SCC ET NON SCC

	Patients atteints d'un SCC (n= 246)		Patients non porteurs d'un SCC (n=77)		Global (n=323)		
	MOYENNE	ECART-TYPE	MOYENNE	ECART-TYPE	MOYENNE	ECART-TYPE	
Age	70,46	10,67	66,04	11,92	69,4	11,13	F=9,48 p=0,002 Discriminant
"Taille (cm)"	168,38	8,67	167,73	9,63	168,22	8,89	F=0,31 p=0,417 Non discriminant
"Poids(kg)"	77,33	15,03	79,27	14,56	77,8	14,92	F=0,99 p=0,679 Non discriminant
"IMC(kg/m²)"	26,83	4,98	27,74	4,95	27,05	4,98	F=1,95 p=0,16 Non discriminant
Tabac	0,39	0,49	0,3	0,46	0,37	0,48	F=2,11 p=0,143 Non discriminant
cholesterol	0,62	0,49	0,58	0,5	0,61	0,49	F=0,27 p=0,393 Non discriminant
HTA	0,67	0,47	0,65	0,48	0,66	0,47	F=0,08 p=0,223 Non discriminant
Diabete	0,41	0,49	0,38	0,49	0,4	0,49	F=0,28 p=0,396 Non discriminant
Hérédité	0,1	0,3	0,16	0,37	0,11	0,32	F=2,01 p=0,153 Non discriminant
Infarctus	0,35	0,48	0,36	0,48	0,36	0,48	F=0,03 p=0,132 Non discriminant
Pontage	0,09	0,28	0	.	0,07	0,25	F=7,14 p=0,008 Discriminant
Angioplastie	0,4	0,49	0,42	0,5	0,4	0,49	F=0,07 p=0,215 Non discriminant
Nb de vx pathologique	1,87	0,82	0	.	1,43	1,07	F=405,34 p=0,001 Discriminant
FEVG (%)	56,76	11,63	60,4	7,18	57,63	10,84	F=6,72 p=0,01 Discriminant
Insuffisance rénale	0,14	0,35	0,06	0,25	0,12	0,33	F=2,97 p=0,082 Non discriminant
Si oui, dialyse	0,11	0,32	0	.	0,09	0,29	F=0,83 p=0,63 Non discriminant
ATCD Artériopathie	0,2	0,4	0,12	0,32	0,18	0,38	F=2,7 p=0,097 Non discriminant
ATCD AVC	0,05	0,22	0,05	0,22	0,05	0,22	F=0 p=0,026 Discriminant
B -	0,43	0,5	0,29	0,45	0,4	0,49	F=5,5 p=0,019 Discriminant
Ca-	0,26	0,44	0,25	0,43	0,26	0,44	F=0,05 p=0,19 Non discriminant
TNT	0,05	0,22	0,03	0,16	0,04	0,2	F=0,73 p=0,603 Non discriminant
IEC/ARA	0,61	0,49	0,56	0,5	0,6	0,49	F=0,64 p=0,57 Non discriminant
AVK	0,04	0,19	0,06	0,25	0,04	0,2	F=1,13 p=0,288 Non discriminant

	Patients atteints d'un SCC (n= 246)		Patients non porteurs d'un SCC (n=77)		Global (n=323)		
Insuline	0,13	0,34	0,13	0,34	0,13	0,34	F=0 p=0,008 Discriminant
Biguanides	0,26	0,44	0,3	0,46	0,27	0,45	F=0,35 p=0,438 Non discriminant
Statines	0,66	0,48	0,61	0,49	0,65	0,48	F=0,59 p=0,552 Non discriminant
IPP	0,52	0,5	0,51	0,5	0,51	0,5	F=0,02 p=0,124 Non discriminant
Aspirine	0,59	0,49	0,6	0,49	0,59	0,49	F=0,02 p=0,103 Non discriminant
Ticagrelor	0,08	0,27	0,17	0,38	0,1	0,3	F=5,57 p=0,018 Discriminant
Clopidogrel	0,22	0,42	0,31	0,47	0,24	0,43	F=2,47 p=0,113 Non discriminant
1, bi ou tritronculaire	1,86	0,81	0,05	0,22	1,43	1,05	F=370,2 p=0,001 Discriminant
Tronc commun	0,16	0,37	0	.	0,12	0,33	F=14,49 p=0,001 Discriminant
IVA	0,71	0,45	0,04	0,19	0,55	0,5	F=159,42 p=0,001 Discriminant
CX	0,5	0,5	0	.	0,38	0,49	F=75,29 p=0,001 Discriminant
CD	0,57	0,5	0,03	0,16	0,44	0,5	F=87,66 p=0,001 Discriminant
expression	0,98	0,14	1,15	0,14	1,02	0,16	F=77,3 p=0,001 Discriminant
HS troponine I	14	13,18	14,17	11,38	14,04	12,78	F=0,01 p=0,069 Non discriminant
Tropo T HS	7,86	3,36	11,21	2,95	8,85	3,57	F=18,01 p=0,001 Discriminant

ANNEXE 3 : OBTENTION D'UNE PROMOTION SIMPLE

DELEGATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET DE L'INNOVATION

AP HM
Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

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

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation – 80, rue Brochier 13354 Marseille cedex 5 –
Tél : +33(0) 491 382 747 – Fax : +33(0) 491 381 479

ANNEXE 4 : NOTICE D'INFORMATION POUR LES PATIENTS ET CONSENTEMENT

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 entrainant 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 moeurs.

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.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre