

UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER  
FACULTE DE MEDECINE DE PURPAN

Année 2013

2013 TOU3 1070

## **THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
SPECIALITE MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement le 04 Octobre 2013

Par Virginie ANGER

Performance du premier dosage de la troponine I  
ultra-sensible dans le diagnostic des infarctus  
du myocarde non ST+

DIRECTRICE DE THESE : Mme le Professeur CHARPENTIER Sandrine

JURY :

Mr le Professeur LAUQUE Dominique

Mr le Professeur ELBAZ Meyer

Mme le Professeur CHARPENTIER Sandrine

Mr le Docteur BISMUTH Serge

Mme le Docteur BOULARAN Josiane

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Membre invité

## **TABLE DES MATIERES**

Abréviations .....	2
Liste des figures et tableaux .....	3
1. INTRODUCTION .....	4
2. PREMIERE PARTIE : GENERALITES .....	5
2.1. Définition de l'infarctus du myocarde .....	5
2.1.1. Historique de la définition .....	5
2.1.2. Les différents types d'infarctus du myocarde .....	6
2.1.3. Troisième définition universelle .....	7
2.1.4. Aspects cliniques et électrocardiographiques .....	9
2.2. Biomarqueurs dans l'infarctus du myocarde .....	11
2.2.1. Troponines cardiaques .....	11
2.2.2. Troponines ultra et hyper-sensibles .....	13
3. DEUXIEME PARTIE : ETUDE .....	17
3.1. Méthodes .....	17
3.2. Résultats .....	19
3.3. Discussion .....	24
4. CONCLUSION .....	29
5. REFERENCES .....	30

## **ABREVIATIONS**

**ACC** : American College of Cardiology

**AHA** : American Heart Association

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**ECG** : Electrocardiogramme

**ESC** : European Society of Cardiology

**h-FABP** : heart-type Fatty Acid Binding Protein

**IDM** : Infarctus du myocarde

**IDM ST+** : Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

**IDM non ST+** : Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST

**NSTEMI** : Non ST segment Elevation Myocardial Infarction

**ROC** : Receiver Operating Characteristic

**SCA** : Syndrome coronarien aigu

**SCA ST+** : Syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST

**SCA non ST+** : Syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST

**STEMI** : ST segment Elevation Myocardial Infarction

**WHF** : World Heart Federation

**WHO** : World Health Organization

## **LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX**

<u>Figure n°1</u> : Terminologies au cours des différentes phases du bilan d'un patient souffrant d'une douleur thoracique.....	6
<u>Figure n°2</u> : Interprétation des concentrations de la troponine conventionnelle (cTnT) dans la pratique clinique et les changements apportés par une troponine de haute sensibilité (Hs-cTnT) .....	14
<u>Figure n°3</u> : La performance diagnostique des troponines cardiaques en fonction du délai d'apparition de la douleur thoracique .....	15
<u>Figure n°4</u> : Comparaison des aires sous la courbe ROC du dosage de la troponine à l'admission et 3 heures après .....	22
<u>Figure n°5</u> : Probabilité diagnostique d'infarctus du myocarde, selon l'approche combinée toulousaine .....	23
<u>Tableau n°1</u> : Probabilité clinique d'un infarctus du myocarde, selon l'approche combinée toulousaine .....	18
<u>Tableau n°2</u> : Caractéristiques des patients .....	20
<u>Tableau n°3</u> : Performance de la troponine I ultra-sensible dans le diagnostic des infarctus du myocarde non ST+ .....	22

## **1. INTRODUCTION**

Les maladies cardiovasculaires sont aujourd'hui la principale cause de décès dans les pays industrialisés et devraient le devenir dans les pays émergents en 2020. Parmi celles-ci, la maladie coronarienne est associée à des taux élevés de mortalité et de morbidité.<sup>(1)</sup>

Les patients présentant une douleur thoracique représentent une proportion importante de motif d'admission dans un service d'accueil des urgences. Distinguer les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu au sein des patients admis pour douleur thoracique est un défi diagnostique pour le médecin urgentiste, d'autant plus que les conséquences d'une erreur peuvent être sévères en termes de morbi-mortalité.<sup>(1)</sup> Toutefois, la prévalence des étiologies coronariennes est relativement faible de l'ordre de 15 à 20%.<sup>(1)</sup>

Le diagnostic des infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IDM ST+) est le plus souvent aisé, mais celui des infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (IDM non ST+) reste un challenge pour le clinicien.

L'amélioration du diagnostic précoce des infarctus du myocarde non ST+ est primordiale, car elle permet d'élargir les patients pouvant bénéficier d'un traitement précoce, de réduire les complications d'une ischémie myocardique et d'orienter plus rapidement un patient vers une unité de soins cardiologiques adaptée.<sup>(2)</sup> Ainsi, la détection précoce d'un infarctus du myocarde est cruciale pour préserver la fonction cardiaque, car « le temps, c'est du muscle ».<sup>(3)</sup>

Le biomarqueur de choix est la troponine cardiaque car il s'agit du marqueur le plus sensible et le plus spécifique.<sup>(4)</sup> Avec l'émergence des troponines de haute sensibilité, de récentes études ont révélé leur excellente performance dans le diagnostic des infarctus du myocarde non ST+ chez les patients souffrant de douleur thoracique, même lors des admissions précoces aux urgences.<sup>(5)</sup>

## **2. PREMIERE PARTIE : GENERALITES**

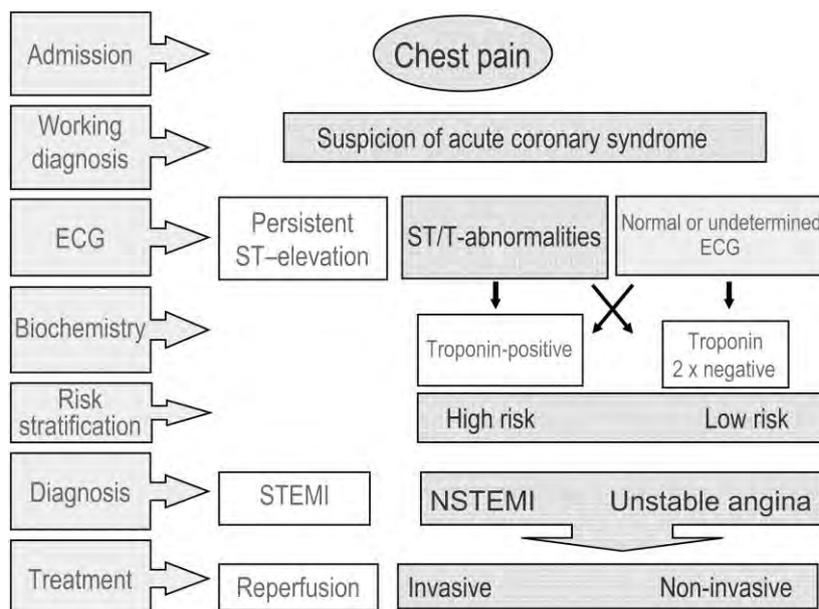
### **2.1. Définition de l'infarctus du myocarde**

Ces dernières années, la définition de l'infarctus du myocarde (IDM) a été réédictée à plusieurs reprises, lui apportant de plus en plus de précision.

#### *2.1.1. Historique de la définition*

Avant 2000, deux entités étaient différenciées : l'infarctus du myocarde et l'angor instable. L'infarctus du myocarde est alors défini, par la World Health Organization (WHO) comme l'association d'au moins deux des trois critères suivants : symptômes cliniques évocateurs, modifications constatées à l'électrocardiogramme (ECG) compatibles avec une ischémie et une élévation des enzymes cardiaques.<sup>(6)</sup>

En 2000, l'European Society of Cardiology (ESC) et l'American College of Cardiology (ACC) ont précisé la définition. L'infarctus du myocarde est alors défini comme la mort de cellules myocardiques, secondaire à une ischémie prolongée. De plus, a été défini un nouveau concept de syndrome coronarien aigu (SCA), en différenciant les SCA ST+ correspondant aux IDM ST+ (constatation d'un sus-décalage du segment ST à l'ECG), aussi appelés « ST segment Elevation Myocardial Infarction » (STEMI), et les SCA non ST+ correspondant aux IDM non ST+, aussi appelés « Non-ST segment Elevation Myocardial Infarction » (NSTEMI), et aux angors instables. Dans le cas des STEMI et des NSTEMI, il existe des preuves biochimiques de lésions du myocarde.<sup>(7)</sup>



*Figure n°1 : Terminologies au cours des différentes phases du bilan d'un patient souffrant d'une douleur thoracique <sup>(7)</sup>*

En 2007, l'ESC, l'ACC, l'American Heart Association (AHA) et la World Heart Federation (WHF) se sont réunis pour éditer une définition universelle de l'infarctus du myocarde, conservant comme critère principal l'élévation ou la diminution des marqueurs cardiaques, préférentiellement la troponine, et la physiopathologie de l'IDM a été approfondie.<sup>(3)</sup>

L'IDM n'est pas seulement synonyme d'une pathologie thrombotique mais est également synonyme d'une inadéquation entre les besoins et la consommation en oxygène du myocarde.<sup>(8)</sup>

### 2.1.2. Les différents types d'infarctus du myocarde

Selon la définition universelle de 2007, ils se regroupent de la façon suivante <sup>(6)</sup> :

#### *Type 1*

IDM spontané secondaire à une ischémie due à un événement coronaire primitif tel que l'érosion d'une plaque et/ou sa rupture, une fissuration ou une dissection.

### *Type 2*

IDM secondaire à une ischémie due à une augmentation de la demande en oxygène ou à une diminution de l'offre comme un spasme coronaire, une embolie coronaire, une anémie, une arythmie, une hyper ou hypotension artérielle.

### *Type 3*

Mort subite inattendue incluant un arrêt cardiaque, précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique accompagnée vraisemblablement par un sus-décalage du segment ST ou un bloc de branche gauche de novo, ou la mise en évidence d'un thrombus frais dans une artère coronaire visualisé à l'angiographie et/ou à l'autopsie, mais dont la mort est survenue avant que des prélèvements sanguins n'aient pu être réalisés ou dont l'élévation n'est pas encore apparue dans le sang.

### *Type 4a*

IDM associé à un geste d'angioplastie.

### *Type 4b*

IDM associé à une thrombose de stent documentée par angioplastie ou à l'autopsie.

### *Type 5*

IDM associé à un pontage coronaire.

#### 2.1.3. Troisième définition universelle

La troisième définition universelle de l'infarctus du myocarde, éditée en 2012, complète la définition précédente, en précisant les différentes étiologies des élévations de la troponine secondaires à des lésions myocardiques. Le terme « infarctus aigu du myocarde » doit être utilisé lorsqu'il existe des preuves de nécrose myocardique dans un contexte clinique évocateur d'une ischémie myocardique aiguë.<sup>(8)</sup> Les 5 types d'infarctus du myocarde définis dans la définition de 2007 ont été conservés.

La définition de 2012 en apporte des précisions, notamment pour le type 2, correspondant aux IDM secondaires à une ischémie due à une augmentation de la demande en oxygène ou à une diminution de l'offre.<sup>(8)</sup>

## **Etiologies des élévations de la troponine, secondaires à des lésions myocardiques <sup>(8)</sup> :**

### *- Lésions secondaires à une ischémie myocardique primaire*

Rupture d'une plaque

Formation d'un thrombus coronaire intra-luminal

### *- Lésions secondaires à un déséquilibre en oxygène entre les apports et les demandes*

Tachy/brady-arythmies

Dissection aortique ou valvulopathie aortique sévère

Cardiomyopathie hypertrophique

Chocs cardiogénique, hypovolémique ou septique

Insuffisance respiratoire sévère

Anémie sévère

Hypertension avec ou sans hypertrophie du ventricule gauche

Spasme coronaire

Embolie coronaire ou vascularite

Dysfonction endothéliale coronaire sans coronaropathie significative

### *- Lésions non liées à une ischémie myocardique*

Contusion cardiaque, chirurgie, ablation, stimulation cardiaque, ou choc électrique

Rhabdomyolyse avec atteinte cardiaque

Myocardite

Agents cardiotoxiques (anthracyclines, herceptine...)

### *- Lésions myocardiques multifactorielles ou indéterminées*

Insuffisance cardiaque

Cardiopathie de stress (Tako tsubo)

Embolie pulmonaire sévère ou hypertension pulmonaire

Sepsis

Insuffisance rénale

Maladies neurologiques aiguës sévères (accident vasculaire cérébral, hémorragie méningée...)

Maladies infiltratives (amylose, sarcoïdose...)

Exercice intense

#### 2.1.4. Aspects cliniques et électrocardiographiques

##### - Clinique

Le principal symptôme de l'infarctus du myocarde est typiquement une douleur thoracique. La douleur prolongée (> 20 minutes) est observée chez 80% des patients, tandis qu'une douleur thoracique de novo ou un angor accéléré sont observés dans 20% des cas.<sup>(9)</sup>

La douleur thoracique est typiquement rétro-sternale, à type de constriction ou de lourdeur, irradiant vers le bras gauche, le cou ou la mâchoire. Elle peut être intermittente (durant habituellement plusieurs minutes) ou persistante. Elle peut être accompagnée par d'autres symptômes tels que des sueurs, des nausées, des douleurs abdominales, une dyspnée ou une syncope.<sup>(1)</sup> Toutefois, les présentations atypiques ne sont pas inhabituelles, présentes chez 22% des patients, représentées par des douleurs épigastriques, des troubles digestifs, une douleur lancinante à la poitrine, une dyspnée...<sup>(9)</sup>

Ces manifestations atypiques sont le plus souvent observées chez les sujets âgés, les femmes, et chez les patients atteints de diabète, d'insuffisance rénale chronique ou de démence. La probabilité « d'une ischémie silencieuse », c'est-à-dire sans douleur thoracique, est supérieure chez les patients diabétiques.<sup>(9)</sup>

Il est important d'identifier les situations cliniques susceptibles d'exacerber ou de précipiter un syndrome coronarien aigu, telles qu'une anémie, une infection, une inflammation, des troubles métaboliques ou endocriniens.

L'examen physique est souvent normal. Les signes d'insuffisance cardiaque ou d'instabilité hémodynamique doivent inciter le médecin à accélérer le diagnostic et le traitement.

Un objectif important de l'examen physique est d'exclure des causes non cardiaques (par exemple : un pneumothorax, une pneumopathie ou un épanchement pleural), ou des troubles cardiaques d'origine non-ischémiques (par exemple : une embolie pulmonaire, une dissection aortique, une péricardite ou une valvulopathie).

## - Electrocardiographique

L'ECG 12 dériviations est l'outil diagnostique de première ligne dans l'évaluation des patients ayant une suspicion d'infarctus du myocarde. Il doit être obtenu dans les dix minutes après le premier contact médical et immédiatement interprété par un médecin. Si possible, il doit être comparé à des tracés antérieurs.

Si l'ECG initial est non concluant, celui-ci doit être répété, notamment si le patient présente de nouveaux symptômes ou une récurrence de la douleur thoracique.<sup>(1)</sup>

### Manifestations ECG d'une ischémie myocardique aiguë

(en l'absence d'hypertrophie du ventricule gauche ou de bloc de branche gauche)<sup>(8)</sup>

#### • STEMI

Nouveau sus-décalage du segment ST au point J dans deux dériviations contigües avec les seuils suivants :

$\geq 0.1$  mV dans toutes les dériviations sauf en V2 et V3 où les seuils seront  $\geq 0.2$  mV chez les hommes  $\geq 40$  ans et  $\geq 0.25$  mV chez les hommes  $< 40$  ans et  $\geq 0.15$  mV chez les femmes.

#### • NSTEMI

Nouveau sous-décalage du segment ST horizontal ou descendant  $\geq 0.05$  mV dans 2 dériviations contigües et/ou inversion de l'onde T  $\geq 0.1$  mV dans 2 dériviations contigües avec onde R ample ou rapport R/S  $> 1$ .

Il convient de noter qu'un ECG normal n'exclut pas la possibilité d'un NSTEMI. En particulier si l'ischémie touche le territoire de l'artère circonflexe ou de l'artère ventriculaire droite de façon isolée, car les signes d'ischémie échappent souvent à l'ECG 12 dériviations, mais peuvent être détectés dans les dériviations V7, V8 et V9 et dans les dériviations V3R et V4R, respectivement.

L'ECG seul est souvent insuffisant pour diagnostiquer un infarctus du myocarde, notamment les NSTEMI. De plus, une modification du segment ST peut être observée dans d'autres conditions, telles que la péricardite aiguë, l'hypertrophie ventriculaire gauche, le bloc de branche gauche, le syndrome de Brugada...<sup>(10)</sup>

## **2.2. Biomarqueurs dans l'infarctus du myocarde**

Depuis une vingtaine d'années, l'utilisation de biomarqueurs a révolutionné le diagnostic des patients présentant un syndrome coronarien aigu.

La troponine cardiaque est le biomarqueur de choix pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde.<sup>(6)</sup>

Bien que des élévations de ces biomarqueurs dans le sang reflètent une nécrose des cellules du myocarde, elles n'indiquent cependant pas les mécanismes sous-jacents.<sup>(8)</sup>

### *2.2.1. Troponines cardiaques*

Trois différentes isoformes de troponine, codées par des gènes individuels, ont été identifiées dans les muscles cardiaques et squelettiques.<sup>(11)</sup>

Les troponines sont des protéines régulatrices qui contrôlent l'interaction calcium - actine - myosine, ce qui entraîne la contraction et la relaxation des muscles striés. Le complexe troponine est constitué de 3 sous-unités : la troponine C qui fixe le calcium, la troponine I qui inhibe l'interaction actine-myosine et la troponine T qui se fixe au complexe de troponine en se liant à la tropomyosine et facilite la contraction.<sup>(3)</sup>

Les troponines T et I sont présentes dans les muscles cardiaques et squelettiques, mais sont codées par des gènes différents dans les deux types de muscles, produisant des protéines qui sont immunologiquement distinctes.<sup>(12)</sup>

C'est cette différence qui a permis le développement d'essais quantitatifs rapides afin de détecter les élévations de troponines cardiaques dans le sang.<sup>(3)</sup>

En raison d'une séquence d'acides aminés identique entre les troponines C cardiaque et squelettique, aucun test n'a été mis au point pour les détecter.<sup>(12)</sup>

Le premier dosage immunologique de la troponine cardiaque a été décrit par Cummins et al. en 1987.<sup>(11)</sup>

Plus de 20 ans plus tard, le dosage immunologique de la troponine cardiaque a considérablement évolué. Les générations actuelles des tests disponibles ont une sensibilité analytique presque cent fois plus élevée qu'au moment de leur découverte.<sup>(11)</sup>

Les troponines I et T ont généralement la même sensibilité et spécificité pour la détection d'une lésion du myocarde.<sup>(9)</sup> La majorité des troponines cardiaques se trouvent dans l'appareil contractile et sont libérées par l'intermédiaire de la dégradation protéolytique, bien que 6 à 8% des troponines cardiaques soient retrouvées sous une forme cytosolique libre.<sup>(11)</sup>

Leur demi-vie dans la circulation est d'environ 120 minutes.<sup>(11)</sup> Elles peuvent être détectées environ 2 à 4 heures après le début de l'ischémie<sup>(3)</sup> et atteignent leur pic en 24 heures.<sup>(13)</sup>

Elles peuvent rester élevées pendant deux semaines suite à la protéolyse de l'appareil contractile, mais leur dégradation reste indéfinie pour le moment.<sup>(1)</sup>

Les tests de dosage utilisent des fragments de liaison d'antigène des portions de deux anticorps monoclonaux de la troponine cardiaque de souris, spécifiquement dirigés contre des épitopes de la région centrale de la troponine cardiaque humaine. Ces anticorps monoclonaux sont capables de reconnaître toutes les formes connues de troponine cardiaque circulant dans le sang.<sup>(11)</sup> En outre, les anticorps utilisés doivent être spécifiques de l'isoforme cardiaque et ne doivent pas montrer de réactions croisées avec les isoformes retrouvées dans les muscles squelettiques.<sup>(11)</sup>

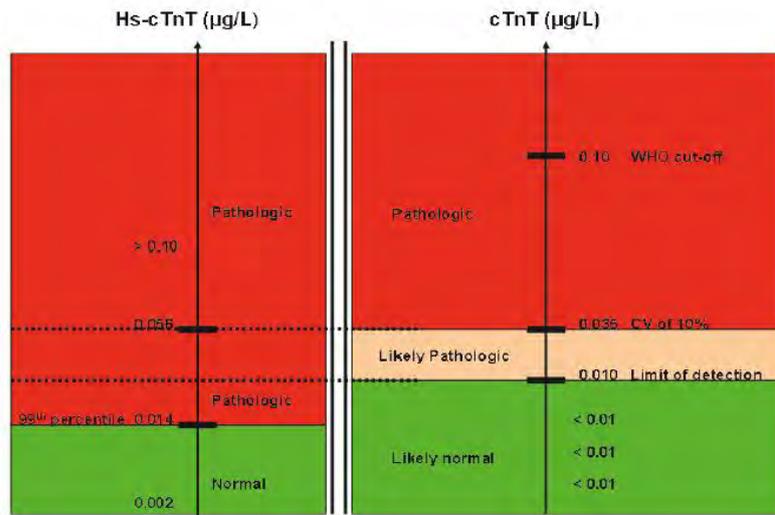
### 2.2.2. Troponines ultra et hyper-sensibles

Les nouveaux dosages des troponines ultra et hyper-sensibles sont une modification des dosages de troponines conventionnelles, dites de quatrième génération. La justification de ce remplacement était de réduire la sensibilité aux interférences des anticorps hétérophiles.<sup>(12)</sup>

Il est important de comprendre que le terme « haute-sensibilité » reflète les caractéristiques de l'essai et ne se réfère pas à une différence dans la forme de la troponine cardiaque qui est détectée,<sup>(11)</sup> en effet, la région variable de l'anticorps de détection étant identique.

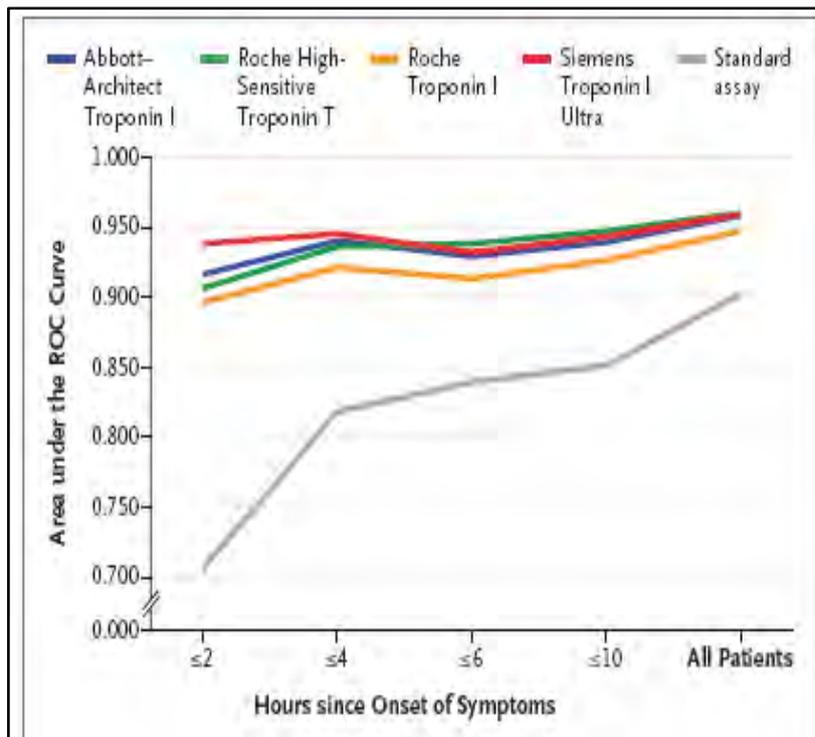
A la suite de ces modifications, les performances analytiques du dosage des troponines ont été significativement améliorées et plus précisément concernant la limite de détection. Ainsi, en raison d'une précision accrue, le dosage des troponines ultra et hyper-sensibles est capable de détecter des élévations plus subtiles indiquant des lésions cardiaques.<sup>(12)</sup>

Pour la troponine conventionnelle, deux niveaux de coupure différents ont été utilisés. Le niveau inférieur à 0.01 µg/L est indétectable et est considéré comme « normal ». Le niveau entre 0.01 et 0.035 µg/L est « susceptible d'être pathologique », mais associé à une forte imprécision, et le niveau supérieur à 0.035 µg/L est pathologique. Concernant les troponines de haute sensibilité, elles détectent certains patients avec des niveaux de troponine auparavant indétectables et mesurent ainsi, avec une plus grande précision, ceux qui se trouvaient au niveau « susceptible d'être pathologique »,<sup>(14)</sup> améliorant le diagnostic de l'infarctus du myocarde. Dans la figure n°2, pour la troponine haute sensibilité étudiée, il est défini un seuil de détection au 99<sup>ème</sup> percentile à 0.014 µg/L. Cependant, en raison de l'hétérogénéité des troponines disponibles, ce seuil diffère selon la troponine haute sensibilité utilisée dont le seuil de détection est défini par le laboratoire.<sup>(15)</sup>



*Figure n°2 : Interprétations des concentrations de la troponine conventionnelle (cTnT) dans la pratique clinique et les changements apportés par une troponine de haute sensibilité (Hs-cTnT).<sup>(14)</sup>*

Deux critères de base sont essentiels pour les tests de dosage des troponines ultra et hyper-sensibles : la limite de détection doit correspondre au 99<sup>ème</sup> percentile de la limite supérieure de référence et l'imprécision concernant ce 99<sup>ème</sup> percentile doit être  $\leq 10\%$ .<sup>(11)</sup> Les valeurs du 99<sup>ème</sup> percentile sont définies par les fabricants, et elles doivent être présentées en nanogrammes par litre (ng/L) ou picogrammes par millilitre (pg/mL).<sup>(6)</sup> Comme l'indique la figure ci-dessous, les troponines ultra et hyper-sensibles ont une meilleure performance que les troponines conventionnelles dans le diagnostic des infarctus du myocarde, notamment à la phase précoce.



*Figure n°3 : La performance diagnostique des troponines cardiaques en fonction du délai d'apparition de la douleur thoracique.<sup>(2)</sup>*

Cependant, l'amélioration de la sensibilité et de la valeur prédictive négative s'est accompagnée d'une diminution de la spécificité diagnostique de ces tests.<sup>(2)</sup> Cette spécificité a diminué dans le diagnostic des infarctus du myocarde d'origine coronaire, cependant les troponines de haute sensibilité restent toujours un marqueur spécifique d'une lésion myocardique.<sup>(16)</sup>

Par conséquent, l'utilisation de la cinétique de la troponine a été proposée pour résoudre ce dilemme.<sup>(14)</sup>

Actuellement, un deuxième prélèvement sanguin doit être obtenu 3 à 6 heures après le premier prélèvement. Le critère diagnostique d'un infarctus du myocarde est une augmentation  $\geq 20\%$  par rapport à la première valeur. Cette deuxième valeur doit également être supérieure au 99<sup>ème</sup> percentile de la limite supérieure de référence.<sup>(6)</sup>

Dans une étude, Haaf et al. ont montré que les variations absolues ont une supériorité diagnostique par rapport aux variations relatives dans les IDM non ST+.<sup>(17)</sup>

Cependant, ces critères sont encore en cours d'étude et il n'y a pas de recommandations validées à ce jour.<sup>(18)</sup>

Par ailleurs, d'autres biomarqueurs ont été étudiés, seuls et combinés aux troponines, comme la copeptine et la heart-type Fatty Acid Binding Protein (h-FABP).<sup>(19)</sup> Cependant, à ce jour, la troponine cardiaque reste le biomarqueur de choix dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde.<sup>(6)</sup>

Les troponines de haute sensibilité permettent des détections plus précoces d'infarctus du myocarde. Récemment, des études ont évalué des algorithmes intégrant des cinétiques de troponine de plus en plus courtes, voire avec un seul dosage.

Nous avons étudié la performance du premier dosage de la troponine I ultra-sensible dans le diagnostic des infarctus du myocarde non ST+.

### **3. DEUXIEME PARTIE : ETUDE**

#### **3.1. Méthodes**

##### Conception de l'étude et de la population

Notre étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, évaluant un test diagnostique, a été réalisée sur une population de patients se présentant, au service d'accueil des urgences du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rangueil à Toulouse, avec une douleur thoracique.

La population étudiée a été recrutée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 mars 2012. Les critères d'inclusion étaient des hommes et des femmes âgés de plus de 18 ans, souffrant d'une douleur thoracique. Nous avons exclu les patients présentant un IDM ST+ et les douleurs thoraciques post-traumatiques.

Les patients ont été recrutés à partir de la base des données informatisées des motifs d'admissions des patients aux urgences. Deuxièmement, les tryptiques de ces patients ont été analysés puis nous avons récupéré les dosages informatisés de la troponine I ultra-sensible, validés par un biologiste, et les comptes rendus d'hospitalisation en cardiologie des patients inclus dans l'étude.

L'objectif principal était de déterminer la performance du premier dosage de la troponine I ultra-sensible à l'admission dans le diagnostic des IDM non ST+.

##### Evaluation clinique

Tous les patients inclus ont bénéficié d'un interrogatoire relatant l'histoire clinique et recherchant les facteurs de risques cardio-vasculaires, de l'évaluation des constantes vitales, d'un examen somatique, de la réalisation d'un ECG 12 dérivations et d'un prélèvement sanguin avec dosage de la troponine I ultra-sensible à l'admission, répété 3 heures après selon la suspicion clinique.

Les patients étaient classés en fonction de la probabilité d'un infarctus du myocarde, selon une approche combinée toulousaine établie entre les urgentistes et les cardiologues.

<p>Forte probabilité (au moins 1 critère)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- douleur angineuse persistante chez un coronarien connu</li> <li>- insuffisance cardiaque ou instabilité hémodynamique</li> <li>- troubles du rythme graves (fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire)</li> <li>- douleur angineuse avec sous-décalage ST <math>\geq 2</math>mm dans <math>\geq 2</math> dérivations concordantes</li> <li>- douleur angineuse avec modifications dynamiques du segment ST ou des ondes T pendant la prise en charge</li> <li>- douleur angineuse avec modification de l'onde T par rapport à un ECG de référence</li> <li>- douleur angineuse avec des ondes T négatives <math>\geq 2</math> dérivations concordantes chez un patient coronarien connu ou diabétique ou avec <math>\geq 3</math> facteurs de risque (hors diabète)</li> <li>- troponinémie sensible positive à H0 et/ou H3</li> </ul>
<p>Probabilité intermédiaire (au moins 1 critère)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- douleur d'allure angineuse ayant cédé spontanément à l'arrivée aux urgences chez un coronarien connu</li> <li>- douleur d'allure angineuse persistante ou ayant cédé spontanément à l'arrivée aux urgences, sans modification ECG, chez un patient avec <math>\geq 3</math> facteurs de risque</li> <li>- douleur angineuse chez un patient diabétique</li> </ul>
<p>Probabilité faible</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pas de critères sus-cités</li> </ul>

*Tableau n°1 : Probabilité clinique d'un infarctus du myocarde, selon l'approche combinée toulousaine*

### Confirmation du diagnostic final

Le diagnostic final a été établi par un cardiologue. L'ensemble des diagnostics d'IDM non ST+ ont été confirmés après réalisation d'une coronarographie.

### Analyse expérimentale de la troponine cardiaque

La troponine a été dosée sur des échantillons de sang, à l'admission du patient et trois heures après. Il s'agit de la troponine I-Ultra (ADVIA Centaur immunoassay Siemens). La limite de détection annoncée par l'industriel est déterminée à 0.006 µg/L, le coefficient de variation < 10% est à 0.03 µg/L avec une valeur seuil au 99<sup>ème</sup> percentile à 0.004 µg/L. Les tests réalisés par le laboratoire de biochimie ont défini la valeur seuil au 99<sup>ème</sup> percentile pour un CV 10% à 0.05 µg/L.

### Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été élaborées à partir du logiciel STATA11. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ( $\pm$  déviation standard) ou médiane (interquartiles) en l'absence de normalité de la distribution des variables. Les analyses comparatives ont été réalisées en utilisant le test du  $\chi^2$  de Pearson ou le test exact de Fisher pour les comparaisons de pourcentages, les tests de Student ou de Mann-Whitney pour les comparaisons de moyennes ou de médianes. Le seuil de significativité statistique est considéré atteint quand le risque d'erreur est inférieur à 5% ( $p < 0.05$ ). Les performances de l'algorithme, à savoir l'association entre le diagnostic et le ou les groupes, ont été exprimées en sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négative et positive avec des intervalles de confiance à 95 %.

## **3.2. Résultats**

Pendant la durée de l'étude, 649 patients ont été admis aux urgences du CHU de Rangueil de Toulouse pour douleur thoracique. Nous avons exclus 25 patients présentant un IDM ST+, 4 patients présentant une douleur thoracique post-traumatique et 1 patient sorti contre avis médical avant établissement du diagnostic.

Les caractéristiques des 619 patients inclus sont synthétisées dans le tableau 2.

Caractéristiques (n=619)	Patients avec IDM non ST+ (n=44)	Patients sans IDM non ST+ (n=575)	p- value
Age	67.6 (IQR 52-85)	49 (IQR 36-63)	< 0.0001
Sexe masculin (n=345)	36 (81.8 %)	309 (53.7 %)	< 0.0001
Antécédents de coronaropathie (n=101)	18 (40.9 %)	83 (14.4 %)	< 0.0001
Age Homme > 55 ans Femme > 65 ans (n=214)	29 (65.9 %)	185 (32.2 %)	< 0.0001
Hypertension artérielle (n=172)	22 (50.0 %)	150 (26.1 %)	< 0.0001
Diabète (n=73)	8 (18.2 %)	65 (11.3 %)	0.176
Tabagisme (n=219)	15 (34.1 %)	204 (35.5 %)	0.840
Dyslipidémie (n=149)	18 (40.9 %)	131 (22.8 %)	< 0.05
Surpoids (n=74)	5 (11.4 %)	69 (12.0 %)	0.894
Antécédents familiaux (n=80)	2 (4.5 %)	78 (13.6 %)	0.084

*Tableau n°2 : Caractéristiques des patients*

Sur les 619 patients inclus, 44 patients (7.1%) avaient un diagnostic d'IDM non ST+.

L'âge moyen était de 67.6 ans (IQR 52-85), et les patients avec un diagnostic d'IDM non ST+ étaient principalement des hommes (81.8%). Les facteurs de risques cardiovasculaires retrouvés en plus grand nombre étaient l'âge (65.9%) et l'hypertension artérielle (50%).

Concernant le délai entre le début de la douleur thoracique et l'admission aux urgences, cette donnée était précisée uniquement chez 380 patients (61.4%). La médiane était de 212 minutes (IQR 120-240).

Parmi les patients avec un diagnostic d'IDM non ST+, 36 patients (81.8%,  $p < 0.0001$ ) avaient un premier dosage de troponine ultra-sensible positif à l'admission, 7 patients (16.3%,  $p < 0.0001$ ) ont eu une troponine positive sur le deuxième dosage 3 heures après, et 1 patient avait les deux dosages de troponine négatifs.

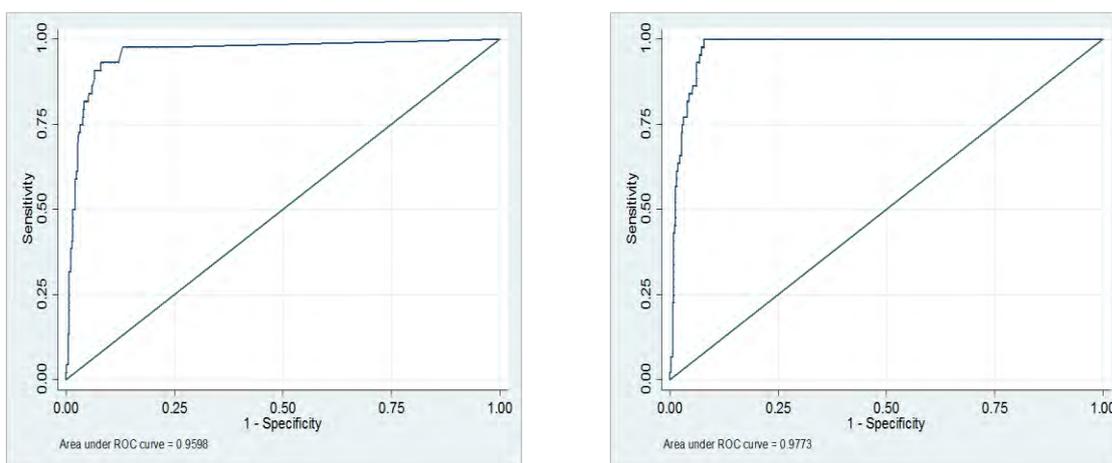
Chez les patients diagnostiqués IDM non ST+, l'analyse du premier dosage de la troponine ultra-sensible à l'admission retrouvait respectivement une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive et une valeur prédictive négative de 81.8 %, 95.3 %, 57.1 % et 98.6 % ( $p < 0.0001$ ).

L'analyse du dosage réalisé 3 heures après l'admission retrouvait respectivement les valeurs suivantes : 97.7 %, 92.7 %, 56.6 % et 99.8 % ( $p < 0.0001$ ).

	<b>Troponine Us à l'admission</b>	<b>Troponine Us 3h après l'admission</b>
<b>Sensibilité</b>	81.8 (67.3 – 91.8)	97.7 (88.0 – 99.9)
<b>Spécificité</b>	95.3 (93.2 – 96.9)	92.7 (89.9 – 94.9)
<b>Valeur prédictive positive</b>	57.1 (44.0 – 69.5)	56.6 (44.7 – 67.9)
<b>Valeur prédictive négative</b>	98.6 (97.1 – 99.4)	99.8 (98.7 – 100)

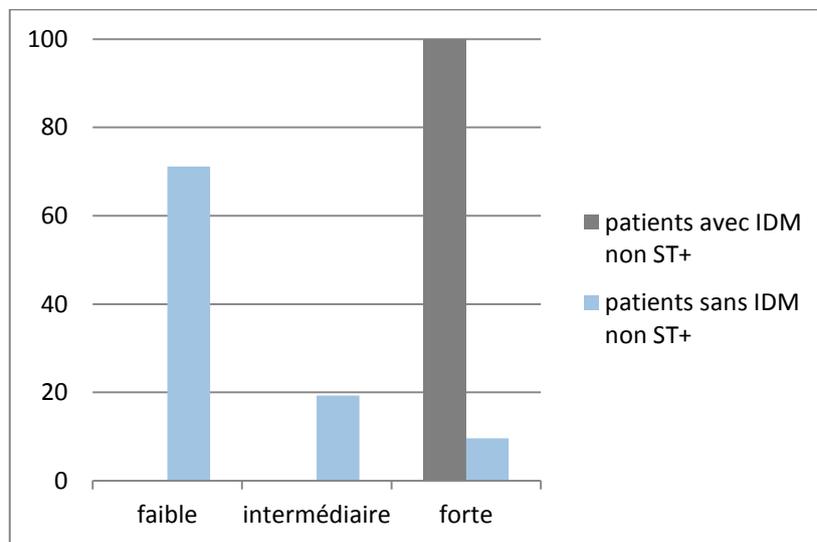
*Tableau n°3 : Performance de la troponine I ultra-sensible dans le diagnostic des infarctus du myocarde non ST+*

A partir de ces résultats, nous avons réalisé deux courbes ROC, une pour le dosage de la troponine ultra-sensible à l'admission et une pour le dosage 3 heures après l'admission. La figure n°4 retrouvait pour le dosage à l'admission une aire sous la courbe à 0.9598 et pour le dosage 3 heures après l'admission 0.9773.



*Figure n°4 : Comparaison des aires sous la courbe ROC du dosage de la troponine à l'admission et 3 heures après*

Aux urgences de Toulouse, les patients souffrant de douleurs thoraciques sont classés, selon l'approche combinée toulousaine, en fonction de la probabilité du risque d'infarctus du myocarde. Concernant les patients avec un diagnostic d'IDM non ST+, les 44 patients (100%)  $p < 0.0001$ , ont été classés dans la catégorie forte probabilité. Concernant les patients sans IDM non ST+, 409 patients (71.1%) ont été classés dans la catégorie faible probabilité, 111 (19.3%) en probabilité intermédiaire et 55 (9.6%) en forte probabilité ( $p < 0.0001$ ).



*Figure n°5 : Probabilité diagnostique d'infarctus du myocarde, selon l'approche combinée toulousaine*

### **3.3. Discussion**

Faire un diagnostic précoce d'infarctus du myocarde aux urgences permet :

- de mettre en œuvre précocement les traitements adaptés et ainsi de diminuer les complications
- de rechercher rapidement d'autres étiologies de douleurs thoraciques
- de diminuer l'encombrement aux urgences.

Avec l'émergence des troponines de haute sensibilité, de récentes études ont révélé leur excellente performance dans le diagnostic des infarctus du myocarde non ST+, chez les patients souffrant de douleur thoracique, même lors d'admission précoce aux urgences.<sup>(5)</sup>

Les résultats de notre étude montrent que les performances du premier dosage de troponine I-Ultra sont insuffisantes pour exclure avec une sécurité suffisante le diagnostic d'IDM non ST+.

La population de notre étude est similaire à celle rapportée dans d'autres études sur le même sujet. A noter que l'incidence était légèrement inférieure à celle retrouvée dans les études à plus grande échelle, avec 4% de STEMI et 7% de NSTEMI, en comparaison aux études de Keller et al. retrouvant 3% de STEMI et 19% de NSTEMI,<sup>(20)</sup> ou encore l'étude de Reichlin et al. avec 13% de NSTEMI.<sup>(18)</sup> Cependant, les caractéristiques des patients sont similaires avec un âge moyen de 67.6 ans, une répartition de 81.8% d'hommes et un délai médian entre l'apparition de la douleur thoracique et l'admission aux urgences de 212 minutes dans notre étude, comparativement à un âge moyen de 64 ans, une répartition de 76% d'hommes et un délai médian de 258 minutes dans l'étude de Keller et al.<sup>(20)</sup> Concernant les facteurs de risques cardio-vasculaires, l'hypertension artérielle est le facteur le plus fréquemment présent, retrouvée chez 50% des patients de notre étude, 75.8% dans l'étude de Keller et al.<sup>(20)</sup> et 75 % dans l'étude de Reichlin et al.<sup>(18)</sup>

Concernant le premier dosage de la troponine ultra-sensible à l'admission du patient aux urgences, notre étude retrouve une sensibilité de 81.8 % et une valeur prédictive négative de 98.6 %.

Ces résultats sont similaires à ceux d'autres études, comme l'étude réalisée par Keller et al. qui retrouve une sensibilité de 82.3 % et une valeur prédictive négative de 94.7% <sup>(20)</sup> et celle d'Aldous et al. avec respectivement une sensibilité et une valeur prédictive négative de 88.3 % et 96.2 %.<sup>(21)</sup>

Ainsi, avec une sensibilité, à l'admission du patient, plus élevée que les troponines conventionnelles, les troponines de haute sensibilité augmentent l'incidence<sup>(11)</sup> et permettent un diagnostic plus précoce des IDM non ST+,<sup>(22)</sup> comme le montre l'étude réalisée par Xu et al. qui retrouve une sensibilité de 95% et une valeur prédictive négative de 99% avec la troponine ultra-sensible, et des valeurs respectives de 72% et 94% avec la troponine conventionnelle.<sup>(12)</sup>

La sensibilité et la valeur prédictive négative augmentent pour les patients admis avec une douleur thoracique évoluant depuis plus de 6 heures.<sup>(23)</sup> C'est pourquoi, les recommandations récentes pour la prise en charge des NSTEMI préconisent uniquement un seul dosage de troponine pour ces patients.<sup>(1)</sup>

Or, généralement, les patients se présentent aux urgences avec un délai médian de 3 heures entre le début de la douleur thoracique et l'admission,<sup>(24)</sup> et de ce fait les patients n'ont pas encore eu le temps d'avoir une élévation significative de la troponine.

Toutefois, malgré l'excellente valeur prédictive négative du dosage de la troponine à l'admission, une valeur unique ne permet pas d'exclure les IDM non ST+ avec un risque d'erreur < 1%.<sup>(25)</sup> Ce risque d'erreur est maintenant retenu dans la plupart des études évaluant les performances des marqueurs ou des algorithmes de prise en charge des douleurs thoraciques d'allure angineuse aux urgences.<sup>(26), (27)</sup>

Dans notre étude, les dosages de la troponine réalisés 3 heures après l'admission retrouvent une sensibilité de 97.7% et une valeur prédictive négative de 99.8%, semblables aux résultats de Keller et al. avec respectivement 98.2% et 99.4%.<sup>(20)</sup>

Ces résultats révèlent une augmentation significative de la sensibilité et de la valeur prédictive négative lors du deuxième dosage, comme le confirment aussi Hammerer-Lercher et al.<sup>(28)</sup>

Ainsi, un seul dosage de troponine n'est pas suffisant pour exclure avec sécurité les IDM non ST+, et il est nécessaire de réaliser une cinétique de troponine.

Les recommandations préconisent une cinétique avec des dosages à l'admission et à la 3<sup>ème</sup> heure. La définition d'une variation significative de la valeur de troponine entre 2 dosages se base sur un changement  $\geq 20\%$  entre deux dosages.<sup>(6)</sup> La « National Academy of Clinical Biochemistry Guideline » déclare arbitrairement une variation de 20% pour le diagnostic d'infarctus du myocarde, cependant la majorité des études utilisent un changement de 30% dans l'interprétation des résultats.<sup>(22)</sup>

Par ailleurs, dans l'étude APACE, Reichlin et al. ont montré que les variations absolues des troponines ont une précision plus élevée que les variations relatives dans le diagnostic des IDM non ST+,<sup>(18)</sup> similaire aux résultats de l'étude d'Haaf et al.<sup>(17)</sup> mais, à ce jour, peu d'études ont évalué ces variations.

Au regard de nos résultats, il apparaît toutefois, qu'il y a un taux de faux négatifs de 2,3 % supérieur à ce qui est autorisé. Ce résultat est à interpréter avec précaution au vu du faible effectif de notre étude, car cela ne représente qu'un seul patient dans notre étude.

Or, ce patient a bien été identifié comme un NSTEMI aux urgences. L'algorithme toulousain de prise en charge des douleurs thoraciques d'allure angineuse prend en compte les résultats de la troponine mais également d'autres paramètres cliniques et électrocardiographiques qui rentrent en ligne de compte pour le diagnostic final.

Dans notre étude, aucun faux négatif n'a donc été exclu par erreur au décours de la prise en charge aux urgences.

L'évaluation « pré test » du patient est donc fondamentale et le dosage de la troponine doit rentrer dans un algorithme de prise en charge.

Plusieurs algorithmes ont été proposés.<sup>(27)</sup>

La majorité de ces algorithmes intègrent des scores de risque, notamment les scores PURSUIT, TIMI et GRACE. Cependant, en dépit d'une base scientifique solide, aucun n'est largement appliqué dans la pratique clinique.<sup>(27)</sup>

Dans leur méta-analyse, Hess et al. ont confirmé la performance du score de risque TIMI dans la stratification des patients, avec 2% des patients estimés à faible risque ayant présenté des évènements cardiaques indésirables dans les 30 jours.<sup>(29)</sup>

Récemment, l'étude ASPECT a développé un algorithme associant le score TIMI, l'absence de nouvelle modification à l'ECG et deux dosages négatifs de troponine ultra-sensible, à l'admission et 2 heures après, permettant d'identifier plus de patients avec un risque faible d'évènements cardiaques indésirables à court terme.<sup>(29)</sup> La sensibilité était de 100% mais seulement 20% des patients regroupaient les 3 critères.<sup>(25)</sup>

D'autres études doivent être menées afin de mettre en place un algorithme prenant en considération de nombreux éléments, et notamment le délai entre le début de la douleur thoracique et l'admission aux urgences. Il faut noter que dans l'algorithme de prise en charge proposé par la société européenne, l'exclusion du diagnostic ne peut se faire que si les dosages de troponine sont négatifs mais associés à l'absence de douleur angineuse persistante ou récidivante et un score de GRACE <140.

D'autres pistes ont été recherchées pour améliorer les performances de la troponine hypersensible à l'admission. L'étude APACE a analysé les performances d'un dosage indétectable de troponine ultra-sensible à l'admission, retrouvant une valeur prédictive négative de 98.8% pour l'exclusion des infarctus du myocarde.<sup>(30)</sup> Ces résultats sont prometteurs, mais doivent être confirmés par des études supplémentaires.

Par ailleurs, avec l'émergence de ces nouveaux dosages plus sensibles, le clinicien ne doit pas oublier que la troponine a toujours été un marqueur de lésion myocardique, mais n'a jamais été un marqueur spécifique de l'infarctus du myocarde ni de syndrome coronarien aigu. Cela devient plus évident avec la troponine ultra-sensible qui détecte plus précisément de petites quantités de lésion du myocarde.<sup>(23)</sup>

En effet, l'augmentation de la sensibilité des troponines ultra-sensibles a amené à une diminution de leur spécificité, avec majoration des faux-positifs d'infarctus du myocarde et de syndrome coronarien aigu,<sup>(26)</sup> détectant des causes non ischémiques de nécrose des cardiomyocytes<sup>(14)</sup> et des élévations dues à d'autres pathologies cardio-vasculaires aiguës et chroniques,<sup>(27)</sup> qui nécessitent un traitement de la cause sous-jacente plutôt que de l'administration d'anticoagulant et d'anti- agrégant plaquettaire.<sup>(3)</sup>

Ces observations soulèvent la nécessité d'un changement de paradigme en ce qui concerne l'interprétation des valeurs de troponine, qui ne doivent plus être interprétées de façon dichotomique (positif/négatif) mais considérées comme une variable évolutive, en se basant sur sa cinétique.<sup>(28)</sup>

C'est ce qui est devenu l'enjeu majeur pour le clinicien avec l'avènement des troponines ultra-sensibles,<sup>(13)</sup> et notamment la discrimination entre les types 1 et 2 de l'infarctus du myocarde.<sup>(4)</sup>

Ainsi, des études supplémentaires sont nécessaires chez les patients se présentant aux urgences pour douleur thoracique avec une faible probabilité clinique d'infarctus du myocarde et des dosages positifs de troponine, afin d'identifier ceux à risque d'effets indésirables à court terme et de définir si des explorations supplémentaires doivent être envisagées.<sup>(28)</sup>

### *Limites*

Premièrement, la puissance de l'étude est faible car il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle et rétrospective. De plus, l'analyse est basée sur une faible cohorte de patients.

Deuxièmement, l'analyse se base sur la troponine I-Ultra, avec son propre seuil de détection, et donc les résultats ne peuvent être extrapolés à l'ensemble des troponines de haute sensibilité.

Troisièmement, les résultats du premier dosage de la troponine ne sont pas analysés en fonction du délai d'apparition de la douleur thoracique, car cette donnée était manquante chez 40% des patients.

#### **4. CONCLUSION**

L'utilisation des dosages de troponine dans les services d'accueil des urgences constitue une étape cruciale dans la prise en charge des patients souffrant de douleurs thoraciques, et notamment pour l'aide au diagnostic des infarctus du myocarde non ST+.<sup>(30)</sup>

Cette étude confirme que le premier dosage de la troponine I ultra-sensible est utile au diagnostic précoce des IDM non ST+, cependant un seul dosage ne suffit pas et la réalisation d'une cinétique est indispensable.

En référence à leur nom, les nouvelles troponines ultra et hyper-sensibles ont une sensibilité accrue pour identifier précocement les infarctus du myocarde. Cependant, l'augmentation de leur sensibilité s'accompagne d'une diminution de leur spécificité.

Cette observation a soulevé des inquiétudes chez les urgentistes et les cardiologues, quant au risque d'une augmentation de patients avec une troponine positive, pouvant conduire à une surestimation du diagnostic des infarctus du myocarde.<sup>(31)</sup>

Par ailleurs, le clinicien ne doit pas omettre l'existence d'une origine non thrombotique,<sup>(6)</sup> ainsi que les causes non ischémiques dans l'interprétation des élévations des troponines.<sup>(32)</sup>

C'est pourquoi l'évaluation approfondie de la probabilité « pré test » de l'infarctus du myocarde et le développement d'algorithmes diagnostiques sont essentiels.<sup>(31)</sup>

Le diagnostic des IDM non ST+ reste donc un challenge pour le clinicien.

## 5. REFERENCES

1. Müller C. New ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Swiss Med Wkly*.2012 Mar 22;142:w13514.doi:10.4414/smw.2012.13514
2. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(9):858-67.
3. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vascular Health and Risk Management*. 2010;6:691.
4. Katus HA, Giannitsis E, Jaffe AS. Interpreting Changes in Troponin--Clinical Judgment Is Essential. *Clinical Chemistry*. 2011 Dec;58(1):39-43.
5. Freund Y, Chenevier-Gobeaux C, Bonnet P, Claessens Y-E, Allo J-C, Doumenc B, et al. High-sensitivity versus conventional troponin in the emergency department for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Crit Care*. 2011;15(3):147.
6. Kavsak PA, Ko DT, Wang X, MacRae AR, Jaffe AS. 2007 Universal Myocardial Infarction Definition Change Criteria for Risk Stratification by Use of a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay. *Clinical Chemistry*. 2010 Jan;56(3):487-489.
7. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*.2007 May;28(13):1598-1660.

8. Jaffe AS. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Clinical Biochemistry*.2013 Jan;46(1–2):1-4.
9. ACHAR SA, Kundu S, NORCROSS WA. Diagnosis of acute coronary syndrome. *chest*. 2005;100:9.
10. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc*.2009 Oct;84(10):917-38.doi:10.1016/S0025-6196(11)60509-0
11. Apple FS, Collinson PO, for the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clinical Chemistry*.2011 Sep;58(1):54-61.
12. Ru-Yi Xu, Xiao-Fa Zhu, Ye Yang, and Ping Ye.High-sensitive cardiac troponin T. *Journal of Geriatric Cardiology*.2013 Mar;10(1):102-109
13. Patil H, Vaidya O, Bogart D. A Review of Causes and Systemic Approach to Cardiac Troponin Elevation. *Clinical Cardiology*.2011 Dec;34(12):723-728.
14. Twerenbold R, Reichlin T, Reiter M, Müller C. High-sensitive cardiac troponin: friend or foe? *Swiss Med Wkly*.2011 May 10;141:w13202.doi:10.4414/smw.2011.13202
15. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European Heart Journal*.2010 Aug;31(18):2197-2204.
16. Giannitsis E, Katus HA. Point: Detection of Myocardial Infarction--Is It All Troponin? *Clinical Chemistry*.2011 Nov;58(1):158-161.
17. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin in the Distinction of Acute Myocardial Infarction From Acute Cardiac Noncoronary Artery Disease. *Circulation*.2012 May;126(1):31-40.

18. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of Absolute and Relative Changes in Cardiac Troponin Concentrations in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*.2011 Jun;124(2):136-145.
19. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Medicine*. 2010;8(1):34.
20. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *Journal of the American Medical Association JAMA*. 2011;306(24):2684-93.
21. Aldous SJ, Richards M, Cullen L, Troughton R, Than M. Diagnostic and prognostic utility of early measurement with high-sensitivity troponin T assay in patients presenting with chest pain. *Canadian Medical Association Journal*. 2012;184(5):E260-E268.
22. Scharnhorst V, Krasznai K, van't Veer M, Michels R. Rapid Detection of Myocardial Infarction With a Sensitive Troponin Test. *Am J Clin Pathol*.2011 Feb;135(3):424-428.
23. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(9):868-77.
24. A.Le Meur, D.Lauque, D.Carrié, M.Galinier,H.Juchet, S.Charpentier, Evaluation d'un algorithme de prise en charge des syndromes coronariens non ST+ aux urgences, soumis aux Annales Française de Médecine d'Urgence. Août 2013
25. Hammerer-Lercher A, Ploner T, Neururer S, Schratzberger P, Griesmacher A, Pachinger O, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T Compared With Standard Troponin T Testing on Emergency Department Admission: How Much Does It Add

- in Everyday Clinical Practice? *Journal of the American Heart Association*.2013 Jun;2(3):e000204-e000204.
26. Rubini Giménez M, Hoeller R, Reichlin T, Zellweger C, Twerenbold R, Reiter M, et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *International Journal of Cardiology*.2013 Jul;doi:10.1016/j.ijcard.2013.06.049
  27. Charpentier S, Lepage B, Maupas-Schwalm F, Cinq-Frais C, Bichard-Bréaud M, Botella JM, et al. Copeptin Improves the Diagnostic Performance of Sensitive Troponin I-Ultra but Cannot Rapidly Rule Out Non-ST-Elevation Myocardial Infarction at Presentation to an Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine*.2013 May;61(5):549-558.e1.
  28. Diercks DB, Peacock WF, Hollander JE, Singer AJ, Birkhahn R, Shapiro N, et al. Diagnostic accuracy of a point-of-care troponin I assay for acute myocardial infarction within 3 hours after presentation in early presenters to the emergency department with chest pain. *American Heart Journal*.2012 Jan;163(1):74-80.e4.
  29. Aldous SJ, Richards MA, Cullen L, Troughton R, Than M. A New Improved Accelerated Diagnostic Protocol Safely Identifies Low-risk Patients With Chest Pain in the Emergency Department: EARLY RULE-OUT OF ACS. *Academic of Emergency Medicine*.2012 May;19(5):510-516.
  30. Keller T, Munzel T, Blankenberg S. Making it More Sensitive: The New Era of Troponin Use. *Circulation*.2011 Mar;123(13):1361-1363.
  31. Omland T. Sensitive cardiac troponin assays: sense and sensibility. *European Heart Journal*.2012 Feb;33(8):944-946.
  32. Tanindi A, Cemri. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vascular Health and Risk Management*.2011 Sep;597.

## RESUME

Contexte : L'amélioration du diagnostic précoce des infarctus du myocarde est primordiale pour préserver la fonction cardiaque. Cette étude évalue la performance du premier dosage de la troponine I ultra-sensible dans le diagnostic des infarctus du myocarde non ST+.

Méthodes : Dans cette étude rétrospective et monocentrique, les patients admis aux urgences pour douleur thoracique ont bénéficié d'un dosage de la troponine I ultra-sensible à l'admission et 3 heures après l'admission.

Résultats : Chez les 619 patients inclus, 44 avaient un diagnostic d'infarctus du myocarde non ST+. Le dosage à l'admission retrouvait une sensibilité de 81.8% et une valeur prédictive négative de 98.6%, et le dosage réalisé 3 heures après retrouvait respectivement 97.7% et 99.8%.

Conclusion : Les performances du premier dosage de troponine I ultra-sensible sont insuffisantes pour exclure avec une sécurité suffisante le diagnostic d'infarctus du myocarde non ST+.

## ABSTRACT

Background: Improving early diagnosis of myocardial infarction is essential to maintain cardiac function. This study evaluates the performance of the first troponin I highly sensitive assay in the diagnosis of myocardial infarction.

Methods: In this retrospective single-center study, patients admitted to the emergency room for chest pain underwent an assay of troponin I ultra-sensitive at presentation and 3 hours after presentation.

Results: Among the 619 patients included, 44 had a diagnosis of non-ST myocardial infarction. The assay of troponin at presentation found a sensitivity of 81.8% and a negative predictive value of 98.6%, and the assay performed 3 hours after found respectively 97.7% and 99.8%.

Conclusion: The performance of the first troponin I-ultra assay is unsubstantial to exclude with sufficient safety the diagnosis of non-ST myocardial infarction.

---

## **RESUME en français**

Les intoxications accidentelles médicamenteuses chez les enfants sont un enjeu de santé publique. Chaque année de nombreux cas conduisent à des appels aux centres antipoison et à des prises en charge hospitalières. Différentes circonstances d'accident peuvent conduire à ce type d'intoxication : les accidents domestiques et les erreurs thérapeutiques. Le développement psychomoteur de l'enfant et les particularités pharmacologiques sont autant de facteurs qui rentrent en jeu dans les intoxications. De nombreuses études mettent en évidence des problèmes de conditionnement des médicaments conduisant à des erreurs d'administration chez les enfants. Les pharmaciens, en tant que professionnel de santé, ont donc la responsabilité d'intervenir à chaque étape du circuit du médicament afin d'appliquer des moyens de prévention.

---

**Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse**

---

**DISCIPLINE administrative : Pharmacie**

---

**MOTS-CLES : intoxication, enfant, accident domestique, erreur thérapeutique, conditionnement, prévention**

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, chemin des Maraîchers  
31400 TOULOUSE**

---

**Directeur de thèse : Monsieur AMOUROUX Noël**