

Accidents coronaires aigus dont l'infarctus du myocarde

1. Généralités :

L'IdM est une **nécrose myocardique ischémique** touchant au moins 2 cm² du myocarde, due à l'interruption brutale de l'apport sanguin artériel, dépassant les possibilités de suppléance collatérale. C'est une urgence médicale, l'hospitalisation en unité de soins intensifs cardiologiques est indispensable.

Le pronostic vital dépend de la survenue de troubles du rythme et de l'étendue de la nécrose.

- Epidémiologie :

- Prévalence = **120 000 cas/an**
- **12 000 décès par an → 1^{ere} cause de décès en France**
- 60 000 patients sont hospitalisés chaque année
- Mortalité de 7% avant 70 ans et augmente avec l'âge
- 40% des décès arrivent dans la 1^{ere} heure.
- L'homme est touché dans 2/3 des cas, généralement à partir de 55 ans
- Chez la femme, 60% des cas arrivent après 75 ans
- Dans 5% des cas, les sujets ont entre 20 et 40 ans

- Facteurs de risque :

- Tabagisme
- Diabète
- HTA
- Anomalie du métabolisme lipidique
- Obésité abdominale et régime alimentaire
- Stress psychologique
- Pillule
- Sédentarité

1.1 Ancienne définition de l'IdM :

Depuis peu, la société européenne de cardiologie et le collège américain de cardiologie ont redéfini de manière consensuelle l'infarctus du myocarde.

Elle a pour but de redéfinir la notion de nécrose cellulaire grâce notamment à l'apport des critères biologiques (troponine) et des progrès en imagerie (échographie et scintigraphie), de stratifier le risque et de définir les stratégies thérapeutiques.

Ainsi, toute élévation enzymatique de la troponine témoigne d'une nécrose cellulaire, amenant à dépister un nombre supérieur d'IDM. Une élévation uniquement de la troponine (sans ECG évocateur) permet d'identifier un groupe de patient à haut risque d'évènements cardiovasculaires, qui tire bénéfice des thérapeutiques modernes : héparines de bas poids moléculaire, nouveaux agents anti-plaquettaires et stratégie précoce de revascularisation.

- Ancienne définition de l'infarctus du myocarde :

Classiquement, le diagnostic de l'IDM repose sur la présence d'au moins deux des trois critères définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

- une douleur thoracique de plus de 30 minutes,
- des modifications électrocardiographiques avec sus-décalage du segment ST

- la libération par le myocarde d'enzymes et de protéines de l'appareil contractile.

Ces critères sont très restrictifs et ne permettent pas le diagnostic de tous les infarctus. Seule la modification des marqueurs biologiques, témoins de la nécrose cellulaire permet alors d'affirmer le diagnostic.

1.2 Nouvelle définition de l'IdM :

On parle maintenant de **Syndrome Coronarien Aigu** :

On regroupe actuellement sous le nom de Syndrome coronaire aigu (SCA) les événements cliniquement évocateurs (douleur angineuse ne cédant pas aux nitrés) suivants :

- **L'infarctus du myocarde complet** (Douleur +, ECG + et marqueurs +) avec sus-décalage ST
- **L'infarctus du myocarde sans onde Q** (Douleur +, ECG - mais marqueurs +) sans sus-décalage ST
- **Le syndrome de menace ou angor instable** (Douleur +, ECG -, marqueurs - mais à suivre sur 24 heures)

SCA	Douleur	ECG	Marqueurs
IdM complet	+	+	+
IdM sans Q	+	-	+
Angor instable	+	-	- (suivre 24h)

1.3 Définition de l'angor instable :

Ischémie myocardique sévère transitoire généralement par une rupture de plaque athéromateuse compliquée d'une thrombose coronarienne partiellement occlusive et aggravée par des phénomènes spastiques, inflammatoires.

Cliniquement, on observe :

- Crise aiguë d'angor ne cédant pas à la trinitrine et/ou au repos
- Aggravation d'un angor connu : crise plus fréquentes, plus prolongée et/ou plus fréquentes
- Angor de repos ou des efforts très modérés.
- Angor grave de novo.

Angor stable	Angor instable
Douleurs thoraciques apparaissant à l'effort	Douleurs thoraciques apparaissant au repos
Pas d'anomalie électrique	Anomalies électriques mineures : ST – (dépression ST, inversion T)
CRP US élevée	Signe biologique : troponines normales

1.4 Marqueurs, diagnostic et CAT :

Le dosage des troponines est devenu le dosage de référence.

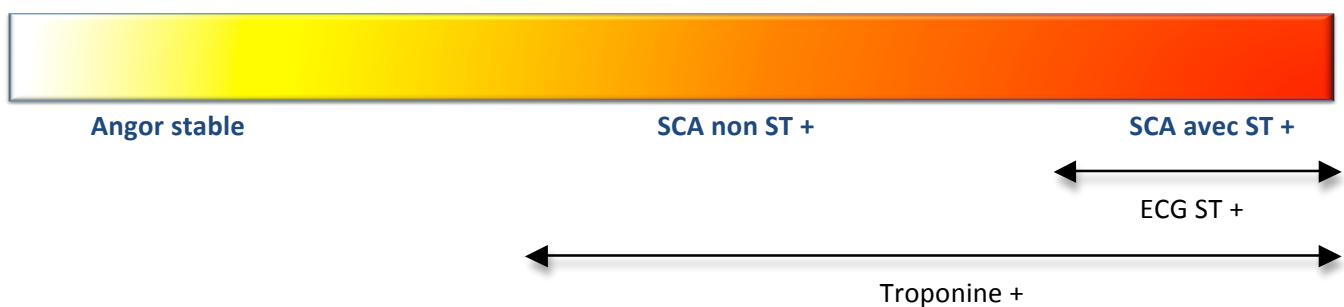
Cela a entraîné une nouvelle définition de l'IdM : Toute élévation d'un marqueur biochimique (+++ troponines) dans un contexte d'ischémie myocardique voire de douleur thoracique atypique doit être désormais considéré comme un infarctus du myocarde.

- En pratique hospitalière :

A partir des éléments cliniques (douleur angineuse présente), biochimiques (augmentation de la troponine) et électrique (sus décalage précoce de ST) on peut distinguer 2 attitudes (hors complication comme OAP, TV, etc ..)

- Sus décalage précoce de ST (6 à 12 heures) signe l'occlusion totale : il impose un geste de reperfusion en urgence par thrombolyse ou angioplastie
- Absence de sus décalage précoce de ST (occlusion partielle, spasme) : traitement médical en USI cardiologique associant généralement dérivés nitrés, bêtabloquants et antithrombotiques (Aspirine + HBPM). Dans un deuxième temps, le patient pourra être évalué par coronarographie, épreuve d'effort, scintigraphie myocardique.
- Il est actuellement recommandé par l'American College of Cardiology (ACC) et l'American Heart Association (AHA) d'associer du Clopidogrel au traitement standard par l'aspirine chez tous les patients qu'ils soient traités médicalement ou chirurgicalement.

- SCA : un continuum physiopathologique :



2. Physiopathologie :

L'IDM est la conséquence d'une **occlusion coronaire aiguë**.

Dans plus de 90% des cas, il est secondaire à une **thrombose coronaire occlusive** provoquée par la fissuration d'une plaque d'athérome en général peu sténosante.

Cette fissuration s'accompagne de la mise en contact avec le sang circulant d'éléments fortement proaggrégants et procoagulants contenus dans la lésion athéromateuse, avec activation et agrégation plaquettaire puis formation d'un caillot oblitérant. La formation de thrombus est facilitée s'il existe une anomalie acquise (tabac, hyperfibrinogénémie réactionnelle) ou génétique des systèmes de la coagulation et de la thrombolyse physiologique.

En l'absence de circulation collatérale de suppléance, l'occlusion coronaire entraîne une ischémie aiguë évoluant à partir de la 6ème heure vers la nécrose cellulaire anoxique. Cette nécrose s'étend des couches sous-endocardiques vers les couches épicaudiques. La limitation de la nécrose est obtenue par la désobstruction de l'artère coronaire responsable de l'infarctus.

L'ischémie myocardique est à l'origine de **troubles du rythme cardiaque graves** (tachycardie et surtout fibrillation ventriculaire), expliquant la fréquence de la **mort subite**.

→ **Le facteur temps est donc décisif dans la prise en charge de l'IDM = URGENCE MEDICALE**

La mort des cellules myocardiques est à l'origine de la libération dans la circulation d'enzymes et de protéines plus ou moins spécifiques du myocarde qui sont à la base du diagnostic biologique.

Les autres mécanismes à l'origine d'un infarctus sont beaucoup plus rares :

- spasme coronaire
- embolie coronaire
- dissection coronaire.

3. Diagnostic : ...EN URGENCE !!!

3.1 Clinique :

- La douleur :

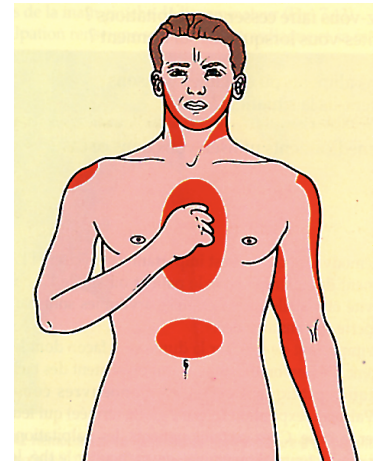
- **Rétro-sternale constrictive**, en barre (+ intense que Angor)
- Avec **irradiation** cervicale et /ou **brachiale gauche**
- Angoissante (sensation de mort subite)
- Prolongée (> 30min)
- Résistante à l'administration de dérivés nitrés sublinguaux

- Autres signes :

- Malaise général avec pâleur
- Refroidissement des extrémités
- Sueurs abondantes
- Signes digestifs (N,V)
- Tachycardie, Hypotension, fièvre

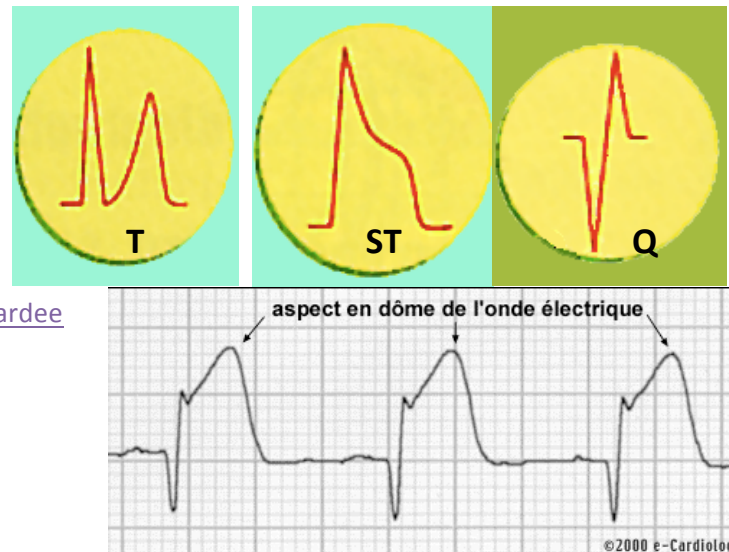
- Formes indolores !! :

- 20% des IdM
- Notamment chez les sujets âgés et les diabétiques
- Découvert à l'occasion d'examen fortuit ou lors de complications (IC, tachycardie ventriculaire ou AVC)



3.2 ECG... en URGENCE !!! :

- Grandes ondes T positives, pointues et transitoires
→ ISCHEMIE sous-endocardique (signe précoce, pas tj détecté)
- Sus-décalage du segment ST et onde en dôme de Pardee
→ LÉSION
- Onde Q, profonde et large
→ NECROSE (entre la 3^{ème} et la 12^{ème} heure)
- Inversion de l'onde T (négative) vers J15



Signes électriques discrets ou absents dans 20% des IdM !!

L'électrocardiogramme est pratiqué en urgence et affirme le diagnostic.

Les premiers signes électriques sont la présence de grandes ondes T positives, pointues et transitoires dues à l'ischémie sous-endocardique (signes précoces et transitoires, pas toujours enregistrés). Puis très rapidement apparaît un sus-décalage du segment ST englobant l'onde T réalisant l'onde de Pardee. L'onde Q

profonde et large, affirmant la nécrose, apparaît entre la troisième et douzième heure. Par la suite, l'onde T devient négative, pointue et symétrique.

Tous ces signes électrocardiographiques sont loin d'être toujours aussi évocateurs et dans près de 20% des IDM, ils sont discrets voire absents. C'est la surveillance biologique qui permet alors de porter le diagnostic d'IDM.

3.3 Pour les SCA ST + :

DIAGNOSTIC POSITIF

- > Douleur thoraciques aiguë
- > Sus décalage ST à l'ECG

...sont suffisants pour porter le diag d'IdM
 ...Si pas de ST ----> TROPONINES

3.4 Marqueurs biochimiques :

- Enzymes (maintenant **obsolète** car peu spécifique) :
 - ASAT
 - CK et CK-MB
 - LDH
- Myoglobine (**inutile** car moins décisionnelle que la troponine) :
 - Apparaît 3h après la nécrose (! Augmente 2h après la thrombolyse)
 - N = 90 ug/L
- Troponines :
 - Structure – localisation – rôle :
 - Protéines contractiles myofibrillaires du muscle squelettique et du myocarde
 - Trimère formé de 3 s/u : I, T, C
 - TnC : 18kD – fixe le Ca⁺⁺ et module l'action de la TnI
 - TnI : 23kD – fixe le filament d'actine à la TnC, empêche la contraction musculaire en l'absence de Ca⁺⁺
 - TnT : 37kD – lie le complexe troponine à la tropomyosine
 - Les troponines sont retrouvées dans tous les muscles sous différentes isoformes
 - Seule les TnI et TnT sont spécifique du myocarde
 - La TnT possède 2 isoformes cardiaques et la TnI une seule : la **TnIc**
 - Le pool cytosolique de troponine est libéré rapidement, alors que la fraction liée est relarguée pls jours après.
 - Méthodes analytiques :
 - Troponine I :
 - Dosages par techniques immunoenzymatiques de type ELISA sandwich
 - Utilisation d'Ac monoclonaux pour la TnIc ---> résultats rapide
 - Spécifique, et sensible, cardiospécifique+++ / TnIc
 - Plusieurs trousse disponibles – Pb de standardisation
 - Troponine T :
 - ELISA et électrochimiluminescence

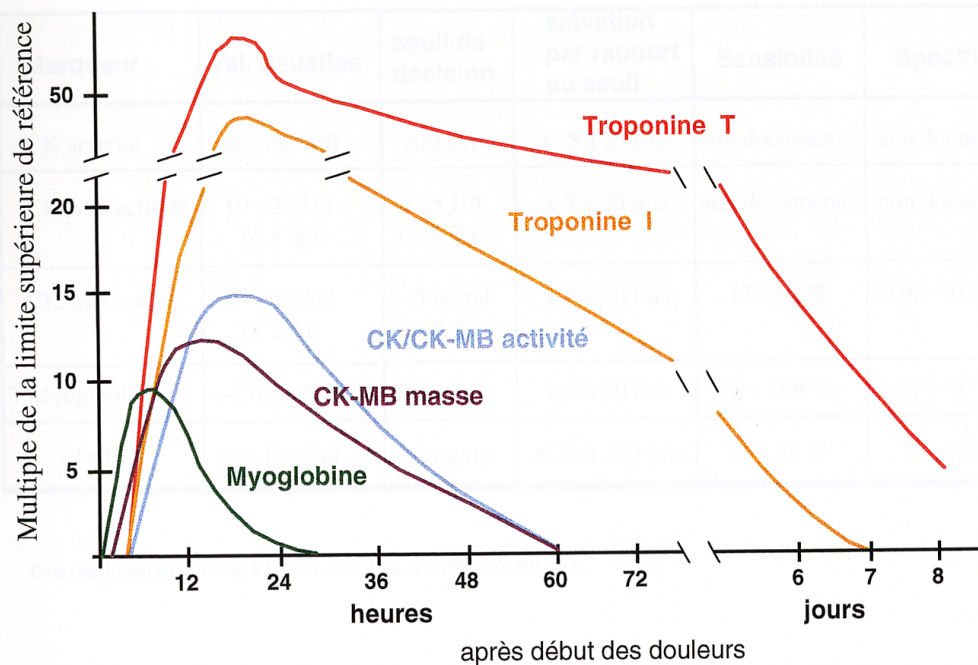
- Une seule trousse brevetée

○ **Interprétations :**

- Au cours de l'IdM
 - Les Tn s'élèvent entre la 3 et la 6^{ème} heure (**4 premières heures**)
 - Pic entre la 10^{ème} et la 22^{ème} heure
 - Normale entre 6 et 10 jours
- Suivi de la reperfusion : 60 minutes après la thrombolyse
- Evaluation de la nécrose

Marqueurs	Apparition	Pic	Normalisation
Myoglobine	1h	6-9h	J1
TnIc	4-6h	24h	J4-J10
CPK-MB	4-6h	24h	J3-J4
LDH	24h	J4	J8-J14
ASAT	12h	48h	5eme jour

Cinétique des marqueurs après I.M



Le concept :

- > Un marqueur précoce : la myoglobine
- > Un marqueur cardiospécifique : la TnIc

...est OBSOLETE !!!

Seul le dosage des TROPONINES est désormais utile au diagnostic et aux CAT

4. Détail sur les marqueurs biologiques cardiaques :

Le marqueur cardiaque idéal doit posséder 5 qualités:

- être totalement cardiosélectif, c'est à dire permettre une sensibilité diagnostique optimale
- être stable dans le sang circulant et ne pas évoluer biochimiquement selon les moments de la maladie
- être en concentration intra myocardique suffisante pour permettre de détecter des nécroses minimales
- être facile et rapide à doser, c'est à dire utilisable dans un contexte d'urgence
- présenter un rapport pic/valeur normale le plus important possible ou être présent en très faible quantité dans le sang du patient sain.

Actuellement aucun marqueur biochimique cardiaque ne possède l'ensemble de ces propriétés.

Dès le début de l'IDM, certaines protéines présentes dans le myocyte sont libérées dans la circulation sanguine du fait de la destruction myocardique. La taille et la solubilité de ces molécules déterminent leur délai d'apparition : les petites molécules comme la myoglobine diffusent rapidement et apparaissent précocement alors que des protéines beaucoup plus grosses comme la LDH ou peu solubles comme la troponine ou la myosine parviennent plus tardivement dans la circulation générale. Les principaux marqueurs biologiques sont abordés selon leur cinétique d'apparition après l'IdM.

4.1 La myoglobine :

4.1.1 Structure, localisation et rôle :

Hémoprotéine de faible MM (17 KDa), présente dans toutes les cellules des muscles striés et cardiaques (donc non spécifique du myocarde). Elle joue un rôle important dans le métabolisme aérobie en stockant l'oxygène. Du fait de sa faible MM, elle est libérée très rapidement dans la circulation en cas de nécrose tissulaire. C'est un **marqueur sensible et précoce du myocarde**. Sa cinétique d'apparition est rapide (3 h) et son élimination rapide principalement rénale : c'est la première à disparaître du sang. La normale de la myoglobine est inférieure à 90 µg/L.

4.1.2 Méthodes de dosage :

Pendant longtemps, il n'existait qu'un dosage radioimmunologique de la myoglobine réservé aux laboratoires habilités, ou une méthode d'agglutination sur lame semi-quantitative et peu précise. Depuis quelques années des méthodes adaptées à l'urgence médicale sont apparues :

- L'immunonéphélométrie et l'immunoturbidimétrie : dosage rapide et automatisé, mais interférence avec les sérums troubles.
- L'immunoenzymofluorimétrie : dosage rapide, automatisé. Pas d'interférences avec les sérums troubles ou hémolysés

4.1.3 Interprétation :

- Au cours de l'IdM :

Au cours de l'IDM, la concentration de myoglobine s'élève dès la 3ème h après les premières douleurs, atteint un pic entre la 6ème et la 9ème h, et se normalise en 24 à 36 h. Ce retour à la normale rapide facilite la détection d'une extension de la nécrose ou d'une récurrence d'infarctus. On observe alors une remontée franche de la myoglobémie, précédant l'élévation de la CK-MB.

En pratique, trois seuils décisionnels sont proposés :

- $c < 50 \mu\text{g/l}$ au delà de la 3ème h après les douleurs, le diagnostic d'IDM peut être exclu avec une spécificité de 98%,
- $c > 90 \mu\text{g/l}$: le diagnostic d'IDM est probable, si d'autres causes d'élévation de la myoglobine peuvent être écartées.
- $c > 130 \mu\text{g/l}$: cette concentration est en faveur d'une décision thérapeutique de thromolyse et permet de prédire l'IDM avec une bonne sensibilité (77%) en l'absence d'autres causes d'élévation de la myoglobine

- Suivi de la thromolyse :

En cas de reperfusion myocardique, la concentration en myoglobine augmente fortement dans les 2 h suivant la désobstruction. Sa cinétique d'évolution permet de savoir si l'artère a été désobstruée ou non. La myoglobine est donc un marqueur précoce et non invasif de la reperfusion.

- Autres causes d'augmentation :

L'inconvénient de la myoglobine est son manque de spécificité. En effet, en dehors de l'IDM, elle augmente lors de :

- rhabdomyolyses (polytraumatisés, intoxication alcoolique aiguë et chronique ...)
- angor instable
- troubles du rythme
- péricardites aiguës
- cardiomyopathies
- intoxication digitale
- chirurgie cardiaque
- brûlures
- exercice physique
- lésions des muscles squelettiques (chocs électriques, anoxie, dystrophie musculaire)
- insuffisance rénale ou toute situation induisant une diminution de la filtration glomérulaire.

4.2 Complexe troponine :

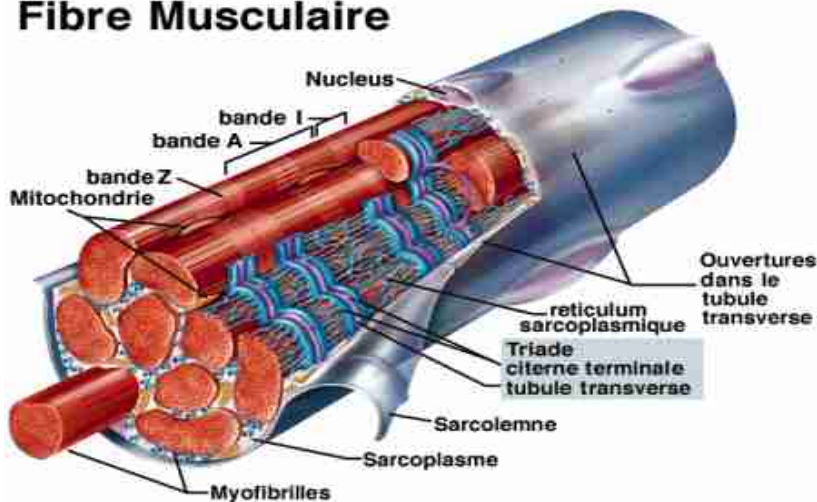
4.2.1 Structure, localisation et rôle :

Les troponines sont des protéines myofibrillaires du muscle squelettique et du myocarde impliquées dans la contraction musculaire. Leur MM varient de 18 à 37 KD. C'est un trimère formé de 3 sous-unités (I, T et C) qui intervient avec l'ion calcium dans la régulation de la contraction musculaire :

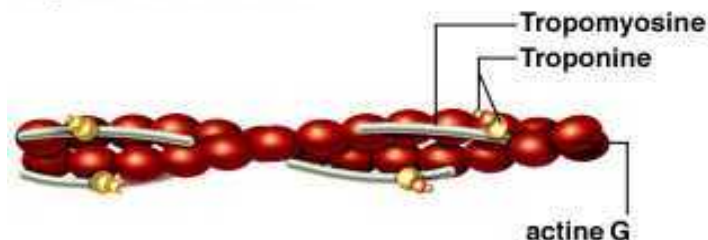
- la troponine C (TnC) 18 KD fixe le calcium et module l'action de la Tnl,
- la troponine I (TnI) 23 KD fixe le filament d'actine à la TnC, empêche la contraction musculaire en l'absence de Ca
- la troponine T (TnT) 37 KD lie le complexe troponine à la tropomyosine.

Kenneth S. Saladin, ANATOMY AND PHYSIOLOGY: THE UNITY OF FORM AND FUNCTION, Copyright © 1998, The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fibre Musculaire



Myofilament fin



Les troponines sont retrouvées dans tous les muscles sous différentes isoformes. Seules les troponines I et T présentent des isoformes cardiaques suffisamment différentes des isoformes musculaires pour pouvoir révéler de façon spécifique une lésion myocardique. Ainsi, la troponine T présente 2 isoformes cardiaques et la troponine I possède une isoforme trouvée uniquement dans le muscle cardiaque appelée troponine I cardiaque ou troponine Ic. La troponine Ic a l'avantage de présenter 32 acides aminés supplémentaires par rapport aux isoformes squelettiques et une hétérogénéité de 40% de la séquence primaire. Pour la troponine T, l'identité de séquence entre les isoformes cardiaques et squelettiques est de 90%.

La majeure partie des isoformes cardiaques des troponines T et I est liée aux cardiomyofibrilles et une faible partie (2 à 4%) est présente sous forme libre dans le cytosol. C'est ce pool plus accessible qui est libéré rapidement après un IDM alors que la fraction liée est relarguée pendant plusieurs jours par la dégradation en continu des myofibrilles.

4.2.2 Les méthodes analytiques :

- **Troponine I :**

Dosage par des techniques immunoenzymatiques de type sandwich utilisant des anticorps monoclonaux de haute affinité pour la troponine Ic et permettant le rendu des résultats dans un délai compatible avec l'urgence. Ces méthodes sont rapides, spécifiques et sensibles et ne présentent pas d'interférence avec la troponine I squelettique.

- **Troponine T :**

La 1ère génération de dosage faisait appel à une technique immunoenzymatique ELISA de type sandwich. Pb: manque de spécificité car l'Ac marqué présentait des réactions croisées avec la troponine T squelettique. Une technique ELISA de 2ème génération plus spécifique ainsi qu'une méthode par électrochimiluminescence ont été mise au point. Ces méthodes sont rapides, spécifiques, sensibles et ne présentent plus d'interférence

avec la troponine T squelettique. Cependant, des faux positifs ont été rapportés lors de stade terminal d'insuffisance rénale.

4.2.3 Expression des résultats et valeurs usuelles :

Les valeurs usuelles de la troponine Ic et les seuils décisionnels varient selon la technique utilisée. C'est cette isoforme qui est actuellement dosée pour le diagnostic d'IDM.

Par contre, le dosage de la troponine T n'étant réalisée que sur des analyseurs Roche Boehringer (ES 300, ES 600 ou Elecsys), le seuil décisionnel est similaire et est fixé à 0,1 ng/ml.

Important : *Du fait de la nouvelle définition de l'IDM, une valeur accrue de troponine est définie comme une mesure excédant le 99^{ème} percentile d'un groupe de contrôle référence.*

Une imprécision acceptable (coefficient de variation) au 99^{ème} percentile pour chaque dosage doit être défini comme inférieur à 10% ; si ce n'est pas le cas, on utilisera la valeur correspondant au CV de 10 % comme valeur seuil, jusqu'à ce que l'objectif d'un CV de 10% puisse être rempli au 99^{ème} percentile

Si la mesure de la troponine n'est pas disponible, le mieux consiste à doser la CKMB (par dosage massique). La mesure de la CK totale n'est pas recommandée car large dispersion de l'enzyme dans les tissus.

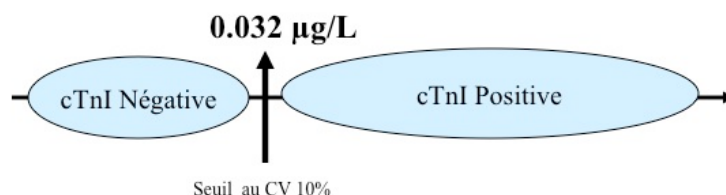
Les isoenzyme de l'ASAT et de la LDH ne devraient plus être utilisées pour le diagnostic des lésions cardiaques

Quelles valeurs « seuil » pour l'interprétation des taux de Troponine (2)

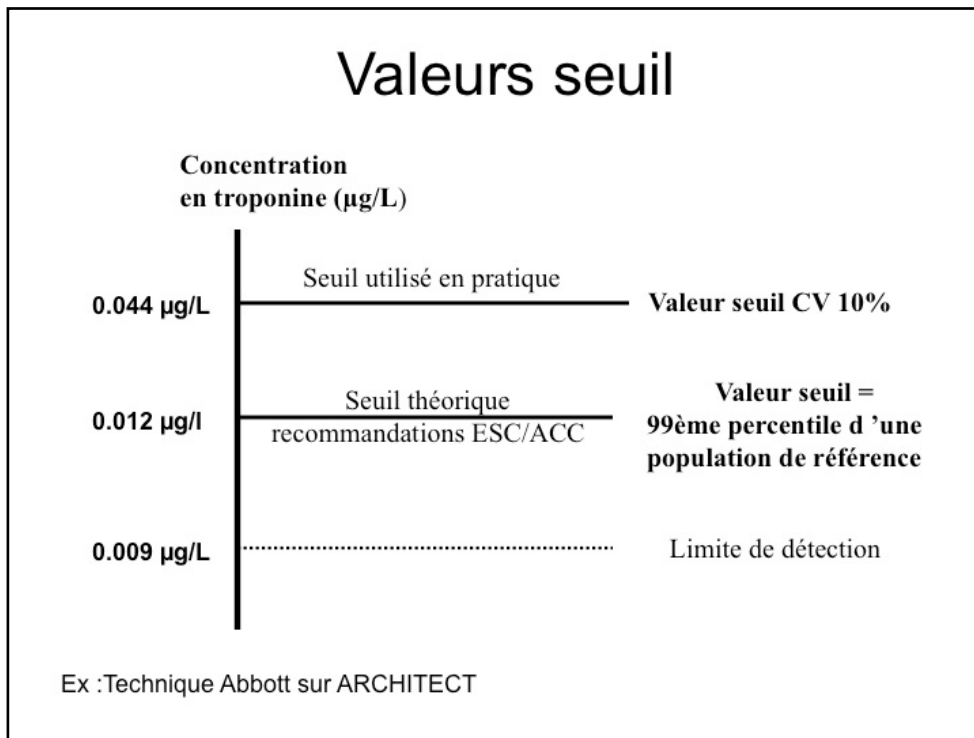
Recommandations **ESC/ACC 2000** (Eur

Heart J 2000;21:1502-13; Am J Cardiol 2000;36:959-69)

= 1 seul seuil



Ex: seuil Architect Abbott



4.2.4 Interprétation :

- Au cours de l'IDM :

Au cours de l'IDM, la concentration de troponine commence à s'élever entre la 3ème et la 6ème heure après le début de la douleur thoracique, atteint un pic entre la 10ème et la 22ème heure et revient à la normale en 6 à 9 jours. Le dosage de la troponine Ic permet le diagnostic de l'IDM dans les 24 premières heures mais aussi un diagnostic rétrospectif alors que les valeurs des autres marqueurs sont redevenues normales. Toutefois en raison de sa cinétique, ce marqueur ne permet pas un diagnostic très précoce d'infarctus (dans les quatre 1ères heures).

La troponine Ic présente un intérêt réel en raison de son excellente cardiospécificité. En absence de lésions cardiaques, les valeurs de la troponine Ic restent dans les limites de la normalité notamment en cas de lésions musculaires aiguës ou chroniques, de myopathies, de néphropathies chroniques et chez les polytraumatisés et les sportifs ayant fourni un effort physique intense. Elle permet par ailleurs de détecter les infarctus péri ou postopératoires chez les patients ayant eu une chirurgie cardiaque ou non cardiaque alors que les valeurs des autres marqueurs sont souvent élevées (CK, CK-MB, myoglobine).

- Suivi de la reperfusion cardiaque :

La détermination de la troponine Ic réalisée entre 60 et 120 minutes après initialisation de la thrombolyse permet d'apprécier le succès ou l'échec de la reperfusion myocardique.

- Autres causes d'augmentation :

Il existe des situations cliniques où la souffrance de la cellule myocardique peut entraîner une augmentation parfois transitoire de la concentration plasmatique de la troponine Ic. C'est le cas de l'insuffisance cardiaque, de la myocardite, de l'angor instable, de la décompensation respiratoire aiguë, du choc septique, de la contusion myocardique, de la défaillance multiviscérale des sujets au stade terminal...

	Pathologies	Mécanisme lésionnel	facteur pronostique
Pathologies cardiaques	Myocardite	Atteinte directe inflammatoire	+
	Insuffisance cardiaque	Ischémie myocardique chronique, accélération de l'apoptose	
	Tachycardie	Diminution des apports et augmentation des besoins en O ₂	
	Atteinte toxique médicamenteuse	Atteinte directe chimique	
	Contusion myocardique	Atteinte directe mécanique	
Retentissement cardiaque	Embolie pulmonaire	Atteinte directe mécanique (distension brutale des cardiomyocytes)	+
	HTA	Hypertrophie ventriculaire gauche	
	Hémorragie méningée, AVC	Activation neuroendocrine	
	Anémie sévère, Insuffisance respiratoire	Diminution des apports en O ₂	
	Choc septique	Atteinte directe (médiateurs de l'inflammation), diminution des apports en O ₂ , augmentation des besoins en O ₂	+
Insuffisance rénale		En fonction de la cardiopathie sous-jacente	+ (TnT > TnI)

4.3 La créatine kinase (CK) :

4.3.1 Structure, localisation et rôle :

- La CK totale :

La CK est une enzyme dimérique cytoplasmique et mitochondriale de MM 87 kDa présente dans les cellules musculaires. Elle est constituée de 2 sous-unités de type M (muscle) ou B (brain) de 360 aa chacune. Cette enzyme catalyse la phosphorylation réversible de la créatine pour former de la créatine phosphate : créatine + ATP → créatine phosphate + ADP. Elle joue donc un rôle important dans le métabolisme énergétique et plus particulièrement dans la contraction musculaire.

- Les isoenzymes de la CK :

La CK présente trois isoenzymes de localisations tissulaires différentes :

- la CK-MM (ou CK3) prédomine dans le muscle squelettique (99%) mais est aussi présente dans le cœur (80%),
- la CK-MB (ou CK2) essentiellement présente dans le muscle cardiaque (20%),

- la CK-BB (ou CK1) prédomine dans le cerveau mais est aussi présente dans la prostate, le foie, l'utérus ...

Dans le sérum et dans les conditions physiologiques, la fraction MM représente environ 95% de l'activité mesurée, la fraction MB environ 5% et la fraction BB est absente.

Le muscle cardiaque est le seul tissu à présenter une quantité importante de CK-MB; cependant, la spécificité d'organe n'est pas absolue.

Outre ces 3 isoenzymes, des macro CK ont été décrites : la macro CK1 qui résulte de l'association de la CK-BB avec une immunoglobuline et la macro CK2, forme polymérique de la CK mitochondriale. Ces macro CK peuvent interférer dans certaines méthodes de détermination de CK-MB.

4.3.2 Les méthodes analytiques :

• La CK totale :

La mesure de l'activité catalytique de la CK totale repose sur la mesure indirecte de la vitesse de formation d'ATP lorsque l'enzyme est en présence de créatine phosphate et d'ADP. Cette réaction primaire est couplée à une réaction auxiliaire et à une réaction indicatrice mettant en jeu la réduction du NADP⁺ en NADPH, H⁺. La réaction s'effectue à 30°C et l'apparition du NADPH, H⁺ est mesurée à 340 nm en continu.

créatine phosphate + ADP → créatine + ATP (enzyme intervenant = CK)

ATP + Glucose → ADP + D-G6P (enzyme intervenant = hexokinase) réaction auxiliaire

D-G6P + NADP → D-G6P + NADPH + H⁺ (enzyme intervenant = G6PD) réaction indicatrice

• Les isoenzymes de la CK :

- **Les techniques électrophorétiques** : spécifiques mais non compatibles avec le rendu du résultat en urgence,
- **Les méthodes par immunoinhibition** : consistent à mesurer l'activité résiduelle de la sous-unité B après immunoinhibition de la sous-unité M par un anticorps spécifique. Une extrapolation de l'activité de la CKMB est obtenue en multipliant par 2 le chiffre de l'activité résiduelle de la sous-unité B. Méthodes rapides, automatisables et de faible coût.

Inconvénient majeur: elles ne distinguent pas la CK-MB de la CK-BB, et des macro-CK, ce qui provoque des erreurs par excès. De plus, il existe des réactions croisées avec l'adénylate kinase et l'hémolyse interfère avec le dosage. Enfin, la faible activité de la CKMB explique le manque de sensibilité pour les valeurs proches du seuil décisionnel.

- **La détermination des CK-MB masses** : le résultat est exprimé en unité de masse et non plus en activité. Utilise deux anticorps monoclonaux dirigés contre deux épitopes différents de la CK-MB. Le premier anticorps est fixé à un support solide afin de lier la CK-MB et le deuxième est marqué soit par une enzyme, soit par un fluorophore, ce qui permet de réaliser la quantification.

Ces méthodes sont rapides, automatisées, spécifiques et sensibles. Elles ne sont pas perturbées par la présence de CK-MM, de CK-BB, de macro-CK et d'adénylate kinase. Leur seul inconvénient réside dans leur coût élevé.

4.3.3 Expression des résultats et valeurs usuelles :

L'activité CK totale est exprimée en U/l et les valeurs normales sont comprises entre 15 et 130 U/l à 30°C et entre 30 et 200 U/l à 37°C.

Selon les méthodes, la CKMB est exprimée en U/l (mesure d'activité) ou en ng/ml (mesure en terme de masse). Les valeurs de référence sont de 0 à 10 U/l ou de 0 à 6 ng/ml.

En pratique, on calcule le rapport (CKMB/CK totale); ce rapport est exprimé en % pour les mesures d'activité ou en µg/U pour les mesures en terme de masse. Ce rapport permet de différencier plus facilement l'IDM des affections pouvant générer des élévations de la CKMB. Normalement, il est inférieur à 6 % ou à 60 µg/U pour des activités CK mesurées à 30°C.

4.3.4 Interprétation :

• Au cours de l'IDM :

•

Au cours de l'IDM, l'activité sérique des CK totales commence à augmenter entre la 4ème et la 8ème heure, atteint un pic vers la 24ème heure, reste élevée pendant 1 à 2 jours, avec un retour à la normale vers le 3ème jour. L'activité des CKMB augmente entre la 3ème et la 6ème heure, atteint un pic entre la 12ème et la 18ème heure et revient à la normale vers la 48ème heure.

- **Diagnostic différentiel :**

L'augmentation de la CKMB n'est pas complètement spécifique de l'IDM puisque la CKMB s'élève aussi dans les cas de rhabdomyolyse, d'atteintes musculaires dégénératives ou inflammatoires.

L'expression du rapport CKMB/CK totale permet d'éviter certains écueils. Toutefois ce rapport peut être élevé chez les sportifs ou dans certaines maladies musculaires, comme la dystrophie musculaire de Duchenne ou la polymyosite, sans pour cela signer un IDM.

4.4 L'aspartate aminotransférase (ASAT) :

- **Structure, localisation et rôle :**

Enzyme dimérique de MM 90KDa qui catalyse le transfert du groupement aminé du L-aspartate sur le 2-oxoglutarate. Cette enzyme fonctionne avec le phosphate de pyridoxal comme coenzyme.

Elle est présente principalement dans les cellules du muscle strié (muscles squelettiques et cardiaque) et on la trouve également dans les érythrocytes (proscrire une mesure d'activité sur prélèvement hémolysé). La répartition de cette enzyme dans la cellule est à la fois cytoplasmique et mitochondriale. L'activité de l'ASAT est comprise entre 4 et 40 U/L à 30°C et entre 5 et 45 U/L à 37°C.

- **Les méthodes analytiques :**

La mesure de l'activité catalytique de l'ASAT repose sur une réaction de transamination couplée à une réaction indicatrice mettant en jeu l'oxydation du NADH, H⁺ en NAD⁺. La réaction s'effectue à 30°C et on mesure la variation d'absorbance due à la disparition de NADH, H⁺, à 340 nm en continu. Pour optimiser la réaction du phosphate de pyridoxal est ajouté au mélange réactionnel. La réactivation de l'enzyme impose alors une préincubation de 10 min à 30 °C avant l'addition du substrat, le 2-oxoglutarate qui démarre la réaction.

- **Interprétation :**

Lors d'un IDM, l'activité de l'ASAT s'élève vers la 10ème h pour atteindre un maximum entre la 24ème et la 48ème h. Le retour aux valeurs normales s'observe 3 à 6 jours après le début de l'IDM. L'augmentation de l'ASAT (entre 2,5 et 9 fois le taux de base) reflète quantitativement l'importance de la lésion et ne varie pas au cours des crises d'angor. Cependant, l'ASAT est un marqueur qui manque de spécificité car augmente au cours d'atteintes musculaires (myopathies, rhabdomyolyses), de cytolyses hépatiques, d'hémolyse, d'embolie pulmonaire, de myocardite et de péricardite.

4.5 La lactate déshydrogénase (LDH) :

4.5.1 Structure, localisation et rôle :

C'est une enzyme de masse moléculaire 134 KDa qui catalyse l'oxydation du L-lactate en pyruvate. Elle est présente dans la plupart des tissus humains en quantité importante (cœur, reins, foie, muscles, rate, poumons, utérus, GR ...). C'est une enzyme tétramérique formée de 2 types de sous-unité peptidique : M (musculaire) et H (cardiaque). Il existe 5 isoenzymes différentes : LDH1 (H₄), LDH2 (H₃M₁), LDH3 (H₂M₂), LDH4 (H₁M₃) et LDH5 (M₄), la proportion de ces isoenzymes variant d'un tissu à l'autre. Dans le cœur, la LDH1 prédomine et représente 20 à 30% de l'activité de la LDH totale.

4.5.2 Les méthodes analytiques :

- La LDH totale :

La mesure de l'activité de la LDH repose sur la transformation réversible du pyruvate en lactate, la variation d'absorbance due à la formation de NADH,H⁺ est mesurée à 340 nm en continu. La réaction s'effectue à pH 7,2 à 30°C. L'activité totale de la LDH est comprise entre 100 et 350 U/l à 30°C et entre 200 et 400 U/l à 37°C. La LDH 1 n'excède pas 40% de l'activité totale.

- Les isoenzymes de la LDH :

Les méthodes de détermination de l'activité des isoenzymes de la LDH (notamment LDH1) sont peu adaptées à l'urgence (électrophorèse) ou manquent de sensibilité et de spécificité (immunoinhibition). De plus, les isoenzymes ne sont utilisées comme marqueur de l'IDM en pratique courante.

4.5.3 Interprétation :

Lors d'un IDM, l'activité de la LDH totale augmente 18 à 24 h après le début des symptômes. L'activité maximale est atteinte vers le 2^{ème} jour et un retour à la normale après le 6ème jour. La proportion de LDH1 augmente pour atteindre en moyenne 50 à 60% de l'activité totale et un rapport LDH1 / LDH totale > 0,4 est un indice de la présence d'un infarctus du myocarde.

L'avantage de la LDH réside principalement dans le fait que des valeurs élevées persistent longtemps dans le sang après un IDM, ce qui lui confère un intérêt diagnostique en cas d'hospitalisation tardive du patient. Toutefois, la LDH est un marqueur qui manque de spécificité car on observe une augmentation de son activité au cours des embolies pulmonaires, d'affections hépatiques, d'hémolyse, de certains cancers, leucémies.

4.6 Les autres marqueurs cardiaques :

Différentes protéines ont été proposées comme marqueurs biologiques de nécrose ou de surcharge cardiaque (Brain Natriuretic Peptide ou BNP). Dans le cas de la nécrose, le but est de rechercher après un épisode ischémique, des molécules retrouvées rapidement dans le sang comme la myoglobine et les plus cardiospécifiques possibles (comme la troponine).

4.6.1 La myosine chaînes lourdes et légères :

La myosine est une protéine myofibrillaire de masse moléculaire élevée (500 KDa) interagissant réversiblement avec l'actine durant la contraction musculaire. Elle est constituée de 2 chaînes lourdes et de 2 chaînes légères; les chaînes légères sont de 2 types (I et II) et présentent plusieurs isoformes dont aucune n'est cependant spécifique du muscle cardiaque. Elle est présente dans tous les types de muscles. Le dosage des chaînes légères et des chaînes lourdes est possible par RIA.

Les valeurs usuelles sont comprises entre 30 et 130 µg/l pour les chaînes lourdes. (0-180 µg/l pour les sportifs de haut niveau). La concentration en chaînes légères est de l'ordre de 3 µg/L

- Interprétation :

Lors d'un IDM, les chaînes légères sont libérées de façon continue entre la 3ème et la 6ème heure après le début des symptômes. La concentration maximale est atteinte entre le 2ème et le 4ème jour. Elle reste élevée pendant 2 à 3 semaines, ce qui permet un diagnostic rétrospectif. Les chaînes lourdes apparaissent plus tardivement, environ 1 à 4 jours après le début des symptômes. Le pic de concentration est atteint après le 6ème jour environ et le retour à la normale est observé après 3 à 4 semaines. L'intérêt principal de la myosine est de permettre une quantification du territoire nécrosé car la quantité de myosine relarguée est étroitement corrélée à la taille du tissu myocardique nécrosé. Ce marqueur est très peu utilisé du fait de l'absence de technique utilisable dans le cadre de l'urgence.

4.6.2 « Heart fatty acid binding protein » (H-F ABP) :

Petite protéine hydrophile cytoplasmique qui interviendrait dans le transport et le métabolisme des acides gras. Présente sous forme libre dans les cellules myocardiques et du muscle squelettique. Après nécrose

myocardique, le pic se situe vers la 41ème minute et décroît rapidement. Comme la myoglobine, son métabolisme est essentiellement rénal, d'où problème d'interprétation lors d'IR. Le dosage est réalisé par immunoenzymologie en utilisant 2 Ac monoc spécifiques. C'est une méthode longue et difficile à réaliser en urgence

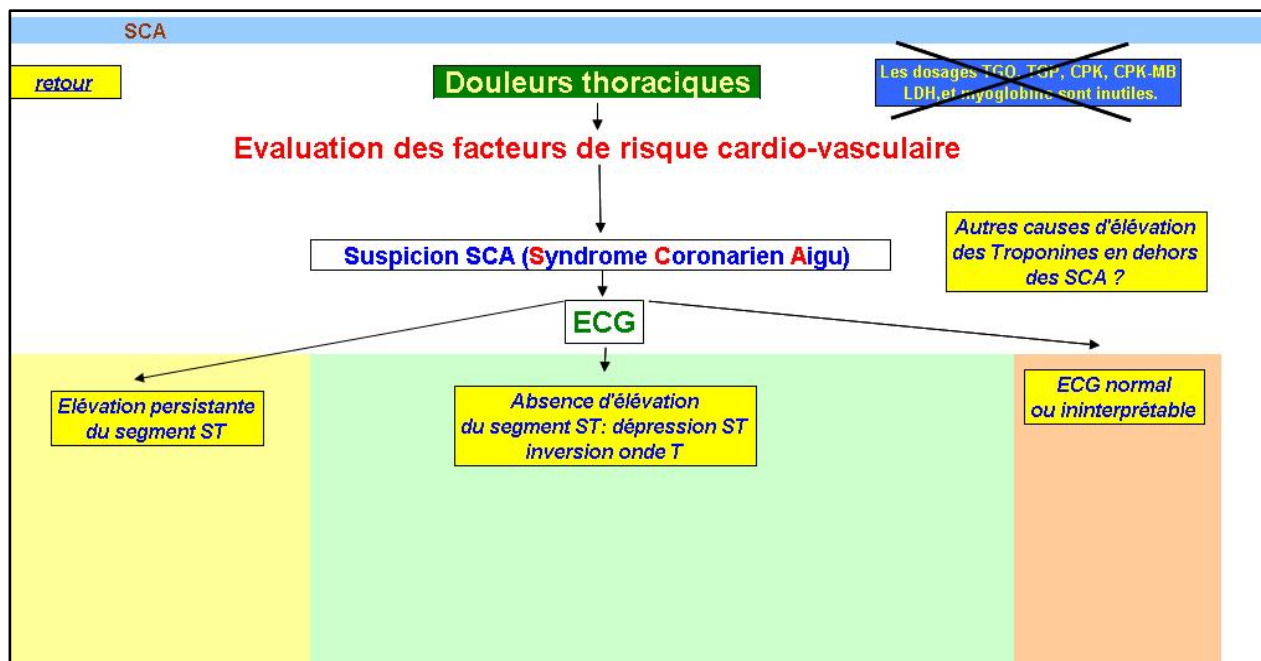
4.6.3 Protéine S100 A1 :

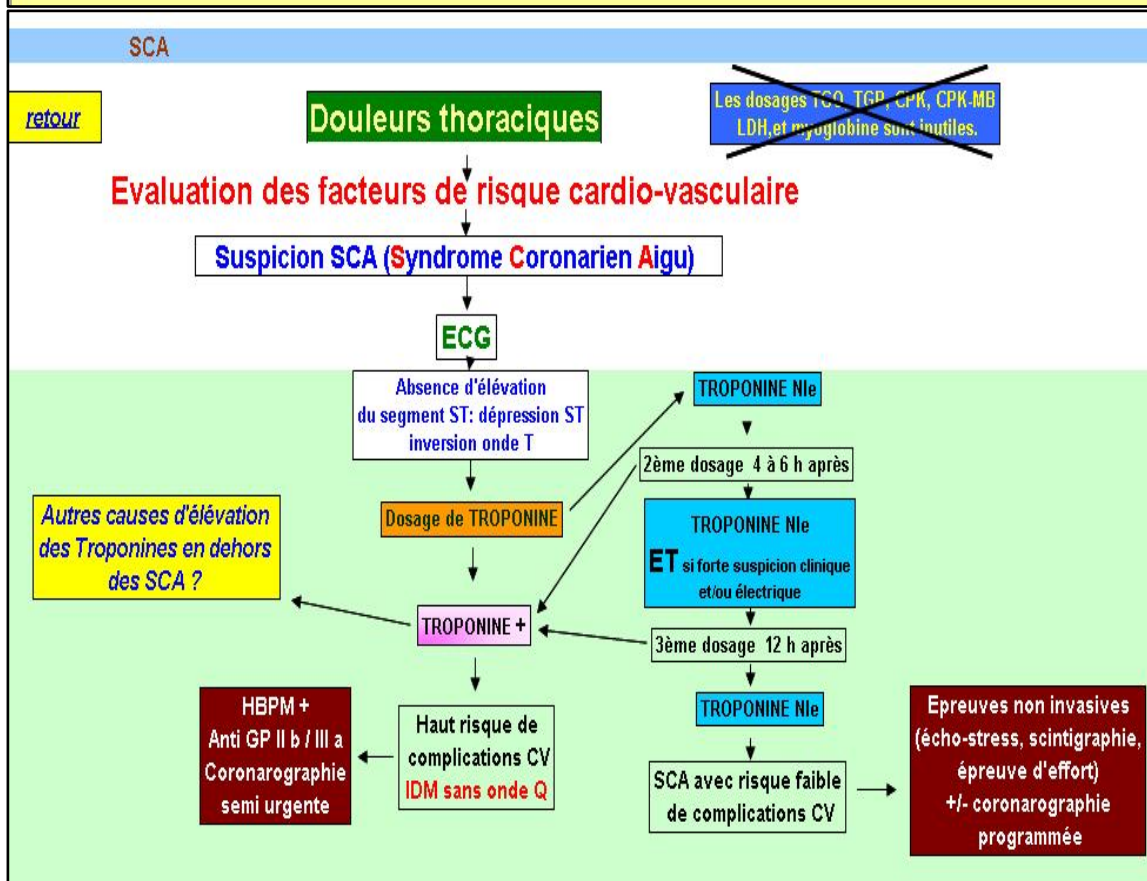
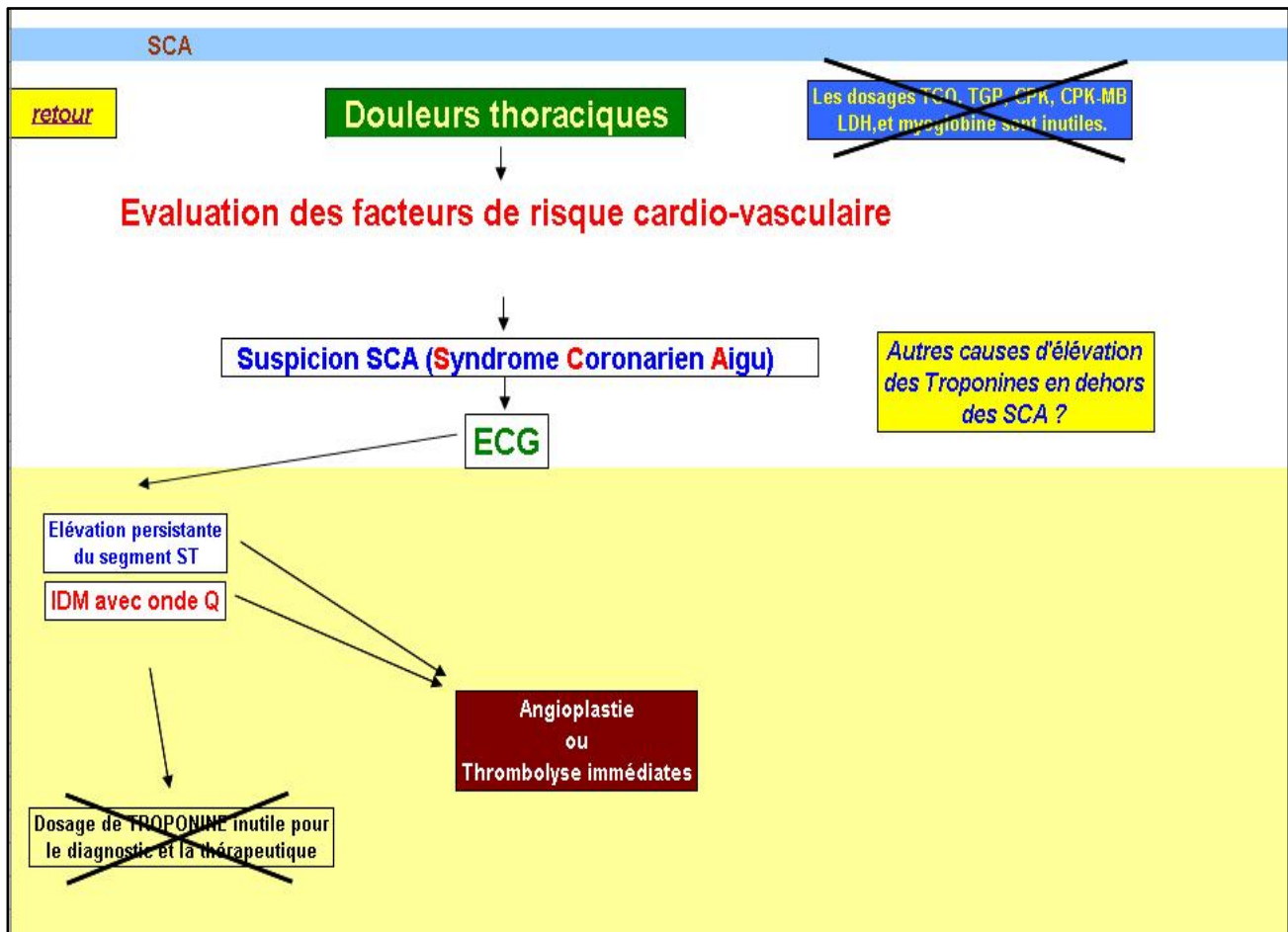
Les protéines S100 représentent une famille de protéine liant le calcium. La protéine S 100 A 1 est retrouvée dans le myocyte et joue un rôle dans la régulation de la contraction musculaire et dans l'homéostasie du calcium. Elle augmente précocement (3h) en cas de nécrose et son pic est obtenu en 12h. Dosage utilisant une méthode ELISA non automatisée, pas adaptée à l'urgence.

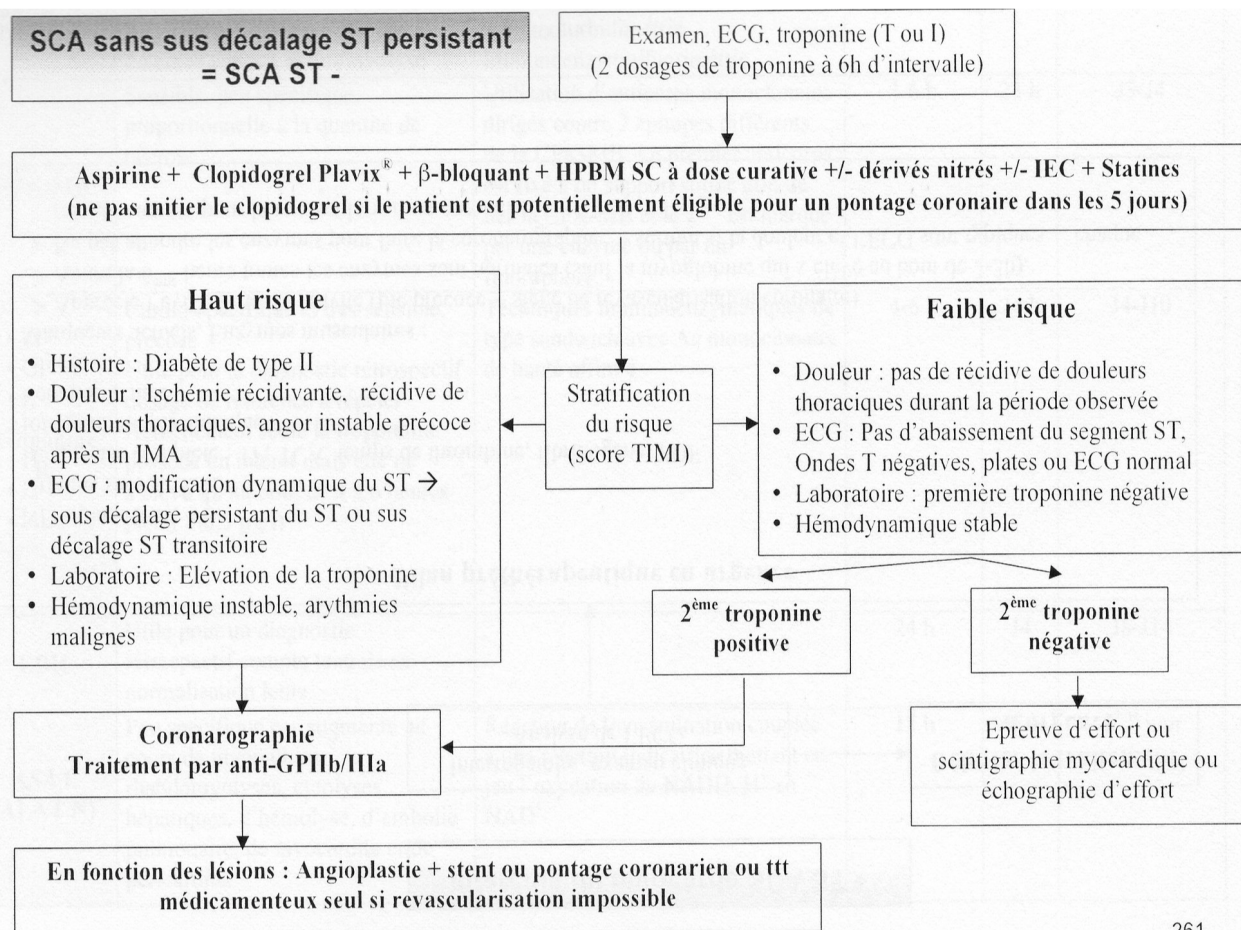
4.6.4 BNP :

C'est plus un marqueur d'insuffisance cardiaque qu'un marqueur de nécrose. Il appartient à la famille des peptides natriurétiques et est produit et sécrété par le myocarde. Les applications potentielles du BNP seraient le diagnostic de l'insuffisance cardiaque et permet de différencier chez un patient atteint de dyspnée, si celle-ci est d'origine cardiaque ou pulmonaire.

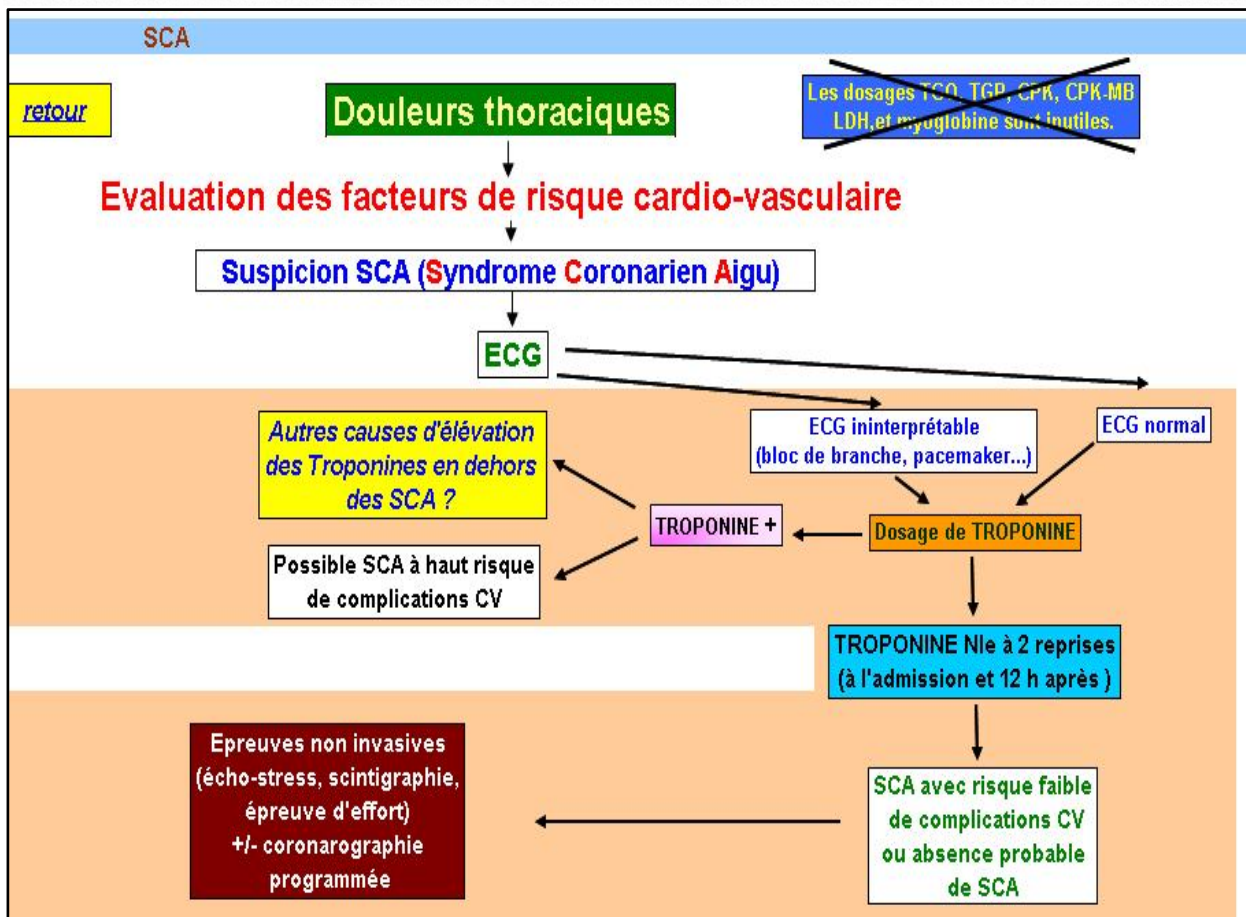
5. Stratification du risque et CAT devant un SCA :







261



SCA	
retour	Causes non thrombotiques d'élévation des Troponines
Causes pouvant induire des douleurs thoraciques ☐ Myocardite ☐ Myo-péricardite ☐ Traumatisme cardiaque (chirurgie cardiaque, contusion, ablation, biopsie, cardioversion, stimulation, défibrillateur implantable) ☐ Embolie pulmonaire	
Autres causes ☐ Hypertension sévère (pré-éclampsie) ☐ Hypotension artérielle (avec arythmies) ☐ Insuffisance rénale ☐ Insuffisance cardiaque sévère ☐ Sepsis et défaillance viscérale sévère chez patients réanimés ☐ Rhabdomyolyse avec atteinte cardiaque ☐ Effort sportif d'endurance extrême (épuisement physique) ☐ Pathologies neurologiques aiguës (AVC, hémorragie) ☐ Maladies infiltratives (amylose, sarcoïdose, sclérodémie)	

6. Evolution :

La mortalité est non négligeable et 40% des décès liés à l'IDM surviennent dans l'heure qui suit le début des symptômes. Cette mortalité est essentiellement liée à un arrêt cardio-circulatoire par fibrillation ventriculaire.

En dehors de la fibrillation ventriculaire, des complications précoces (récidives ischémiques, troubles du rythme ventriculaire, insuffisance cardiaque (IC) aiguë gauche, ruptures cardiaques) ou tardives (récidive d'IDM, anévrisme du ventricule gauche ...) peuvent apparaître. La mortalité hospitalière reste élevée : de 5 à 10 % des IDM hospitalisés. Les complications graves augmentent avec l'âge et surviennent surtout dans les 5 premiers jours, ce qui justifie une prise en charge médicalisée et une surveillance intensive de tout infarctus pendant cette période. En l'absence de complication, l'évolution de l'IDM est favorable, nécessitant cependant une prise en charge thérapeutique.

7. Traitement et prise en charge :

7.1 Bilan pré-thérapeutique en urgence :

- NFS, plaquettes, VS
- Groupe Rhésus, RAI
- Hémostase complète : TP, TCA, TT, Fibrinogène, PDF
- Ionogramme plasmatique
- Fonction rénale
- Glycémie
- Marqueurs actuels, enzymes musculaires :

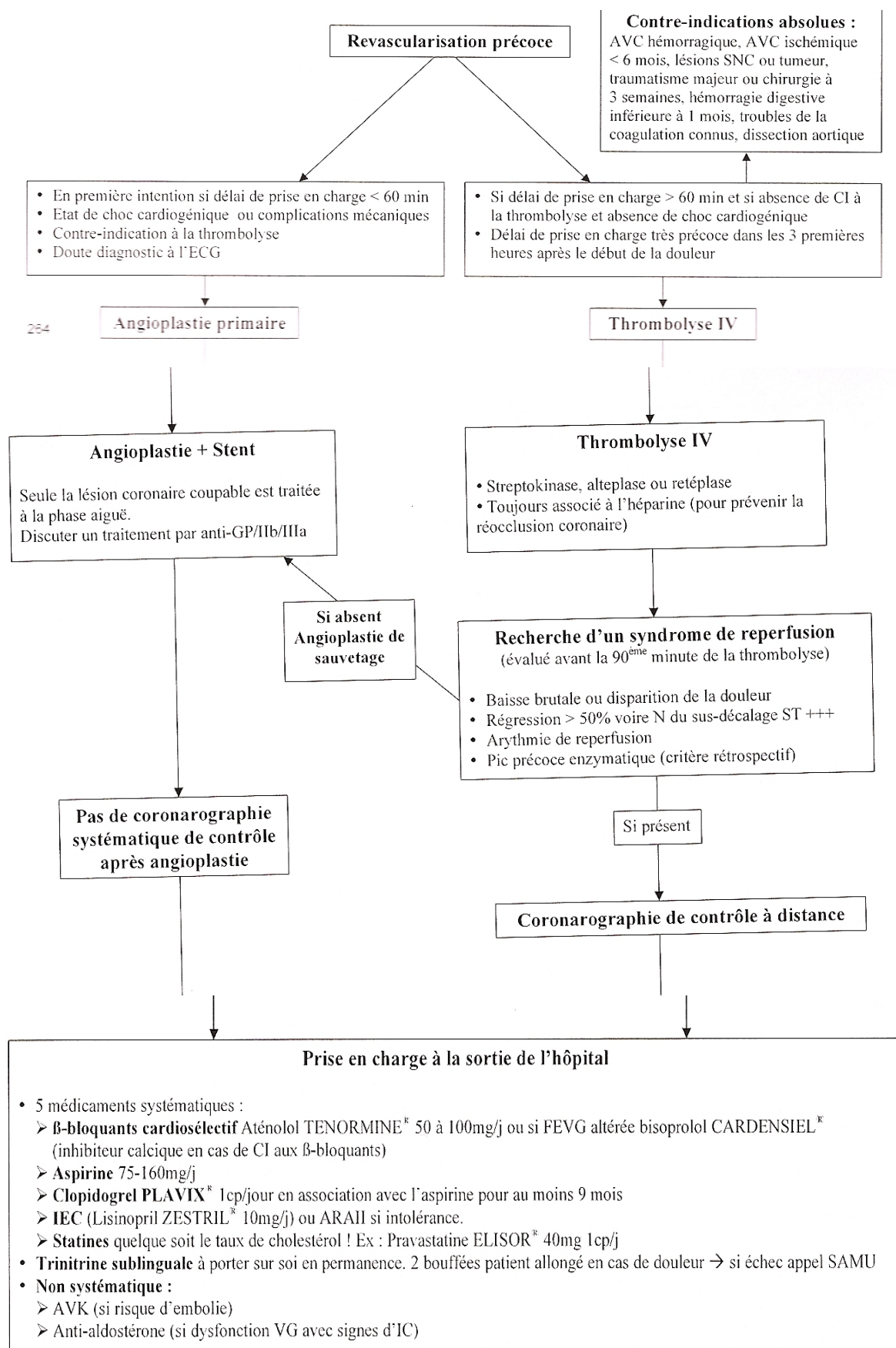
- Apprécie l'évolutivité, la gravité (pic précoce = signe de revascularisation coronaire)
- Avant la 6^{ème} heure, toutes les enz sont normales (sauf myoglobine qui s'élève au bout de 2-3h)
- Ne pas attendre les enz pour faire la coronarographie...surtout si la douleur et l'ECG sont typiques... chaque minute compte pour la revascularisation coronaire.

7.2 Traitement en phase aiguë (< 12^{ème} heure) :

- **Mise en condition du malade :** repos au lit strict, pose d'une VVP, oxygénothérapie, diète liquide (pdt les 24 premières heures)
- **Médicaments :**
 - **Aspirine :** 500 mg IVD le plus précocement possible !!! → réduit la mortalité de 23%, doit être systématiquement prescrite à la phase aiguë de l'infarctus (puis 100 à 300 mg/j PO)
 - **Clopidogrel :** PO, dose de charge de 300 mg puis 75mg/j
 - **B-bloquants :** Aténolol 10mg IV (1mg/min) puis relais PO 50mg/12h. Non systématique avant la revascularisation. CI en cas d'IVG, choc cardiogénique, BAV. Indiqué en cas de troubles du rythme ventriculaire. Ils sont efficaces à la fois sur la mortalité précoce et sur la mortalité à long terme (PO ensuite)
 - **Héparine :** HNF bolus 500 UI puis 18 UI/kg/h (300 à 500 UI/kg/j) par voie IV continue ou **HBPM** Enoxaparine 0,3 mL IV puis 1 mg/kg/12h SC. L'héparine prévient la réocclusion coronaire après thrombolyse et les accidents thromboemboliques veineux ou artériels.
 - **Anxiolytique :** TRANXENE® **et/ou antalgique :** Morphine IV ou SC
 - **Dérivés nitrés :** RISORDAN® en perfu IV continue, augmente la perfusion des couches sous-endocardiques des zones ischémiques
 - **IEC :** si la nécrose est étendue (IdM à haut risque), dès le premier jour, réduisent la mortalité significativement

En conclusion, l'héparine et l'Aspirine doivent être prescrits d'emblée. Les dérivés nitrés et les B-bloquants par voie IV doivent être utilisés systématiquement en l'absence de CI. Les IEC sont indiqués d'autant plus qu'il existe une nécrose étendue et cela dès les premiers jours.

- **Surveillance :** scope, FC, TA, enzymes et ECG toutes les 6 h +/- écho



7.3 Traitement de l'IdM :

L'IDM impose une prise en charge médicalisée immédiate avec traitement sur place et transport vers une unité de soins intensifs. C'est une 1 urgence.

Le traitement des 6 premières heures repose sur la **thrombolyse IV ou l'angioplastie.**

- Thrombolyse :

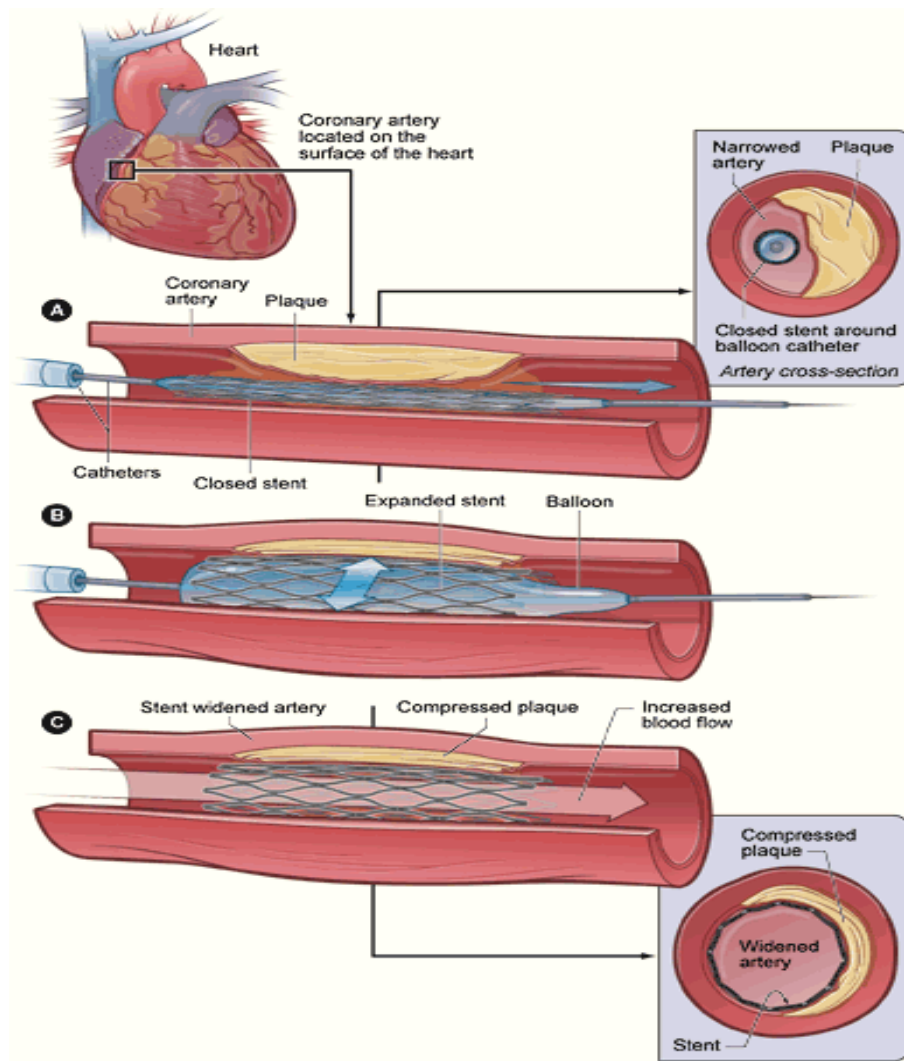
- Streptokinase : KABIKINASE®, STREPTASE® : 1 500 000 UI en perfusion de 30 à min
- Altéplase (rtPA) : ACTILYSE® : 15 mg en bolus IV + 50mg en perf de 30mn
- Rétéplase : RAPILYSIN® : 2 x 10U en bolus IV à 30min d'intervalle
- Abciximab = REOPRO® (anti GpIIb/IIIa)

→ Antagonistes du plasminogène administrés par voie IV --> Dissolution du caillot

- Traitements associés : **Aspirine et Héparine** par voie IV = adjuvants de la désobstruction coronaire
- Indications : délai de prise en charge entre 60 min et 3h et si absence de CI et de choc cardiogénique
- CI : AVC hémorragique, AVC ischémique < 6 mois, lésions SNC, traumatisme majeur ou chirurgie à 3 sem, hémorragie digestive < 1 mois, dissection aortique
- Avantage de la thrombolyse : simplicité d'administration
- Inconvénients : survenue d'accidents hémorragiques, en particulier cérébraux, dans les 2 premiers jours. Il faudra être particulièrement vigilant notamment chez le sujet âgé (risque hémorragique plus élevé) et tjs respecter les CI au ttt

- Angioplastie transluminale coronaire + stent :

- Dilatation coronaire par cathétérisme
- En 1ere intention (ATC primaire) ou si echec des fibrinolytiques (ATC de sauvetage)
- Assure un taux de perméabilité coronaire précoce d'environ 90%
- Résultats > Fibrinolyse, (si réalisée sans retard ++)
- Mais nécessité d'une structure spécialisée 24h/24
- En pratique : réalisée systématiquement en cas de CI à la thrombolyse (13% des cas) ou en cas de choc cardiogénique à l'admission du malade
- Indication : délai de prise en charge < 60 minutes, état de choc cardiogénique, complication mécanique, ou CI à la thrombolyse
- Rmq : pas de coronarographie systématique de contrôle après angioplastie



- **Pontage aorto-coronarien :**
 - Assure la dérivation des coronaires sténosées
 - Prélèvement de veine saphène ou mammaire
- **Recherche d'un syndrome de reperfusion post-thrombolyse :** Evalué avant la 90^{ème} minute de la thrombolyse
 - Baisse brutale ou disparition de la douleur
 - Régression > 50% voire normalisation du sus-décalage ST
 - Arythmie de reperfusion
 - Pic précoce enzymatique
 - Si ok → coronarographie de contrôle à distance
 - Si échec → ATC de sauvetage

7.4 Traitement post-IdM :

- **5 médicaments prescrits systématiquement :**
 - **B-bloquants cardiosélectifs :** Aténolol TENORMINE® 50 à 100 mg/j ou si FEVG altérée : Bisoprolol CARDENSIEL®
 - **Aspirine :** 75-160 mg/j
 - **Clopidogrel** PLAVIX® : 1 cp/j en assoc avec l'aspirine pour au moins 9 mois

- **IEC** : Lisinopril ZESTRIL® 10 mg/j ou ARAI si intolérance
- **Statines** : qlq soit le taux de cholestérol ! Ex : Pravastatine ELISOR® 40mg/j
- **Trinitrine sublinguale** à porter sur soi en permanence (2 bouffées patient allongé en cas de douleur → si échec appeler le SAMU)
- **Non systématique** :
 - AVK si risque d'embolie
 - Anti-aldostérone si dysfonction VG avec signes d'IC

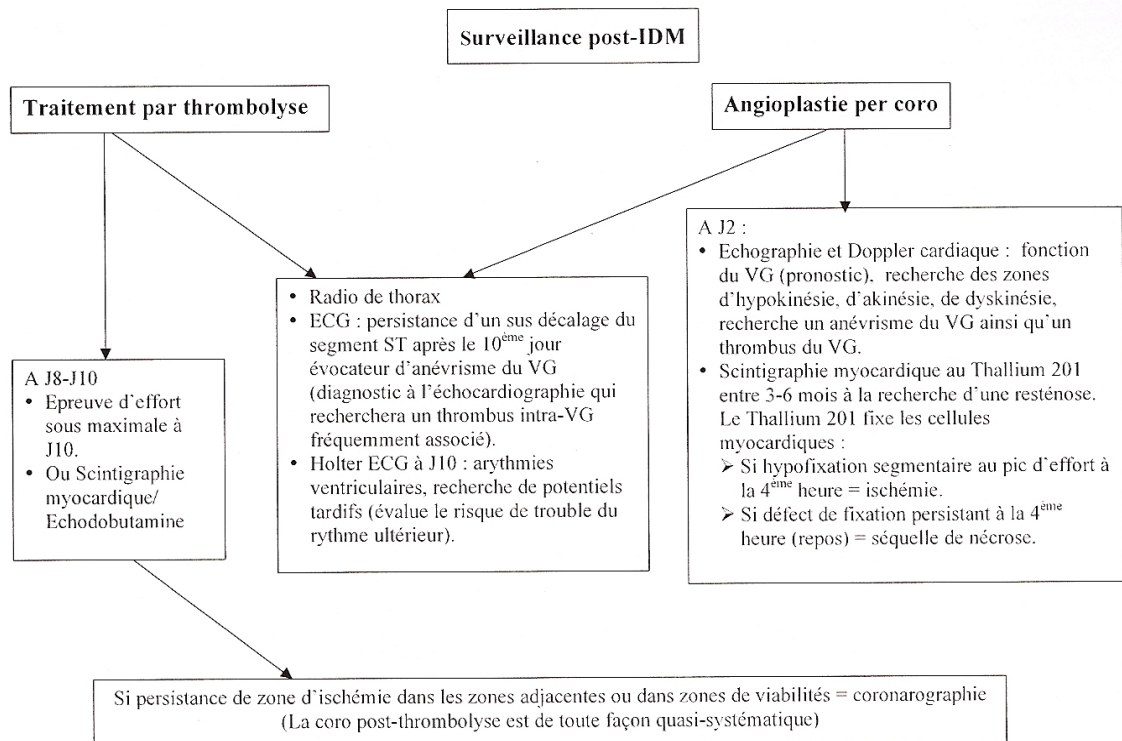
7.5 Prévention secondaire :

- Recherche des FdR CV et correction : règles hygiéno-diététiques, arrêt du tabac
- Rééducation cardiaque à l'effort
- Bilan des lésions athéromateuses (carotides, rétine, aorte abdo, artères rénales et mésentériques, MI)
- Arrêt de travail de 15 à 20 jurs, repos au lit, prise en charge à 100%

7.6 Examens complémentaires :

- Echographie cardiaque avant la sortie : recherche de complications
- Evaluation du risque rythmique : indispensable si dysfonction VG
- Si lésions coronaires associées : recherche d'une sténose ou d'une occlusion coronaire

7.7 Surveillance post-IDM :



8. Complications :

- En phase aiguë (<48h---> Surveillance!!!) :
 - Trouble du rythme (90% des cas) et de la conduction :
 - Fibrillation ventriculaire : le plus grave (mortalité = 10%)
 - Extra-systoles ventriculaires : le plus fréquent
 - BAV, bloc de branche
 - Insuffisance cardiaque (20-30% des cas)
 - Souvent ventriculaire gauche ---> risque d'OAP
 - Embolies systémiques (15-35% des cas)
 - Extension de la nécrose (5-10% des cas)
 - Complications mécaniques (Rupture de septum, pilier...)
- Plus tardivement :
 - Insuffisance cardiaque +++
 - Angor d'effort
 - Trouble du rythme ventriculaire
 - Récidive d'IdM

**Evolution favorable si pas de complications,
mais surveillance nécessaire.**