
UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N° 126

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Cardiologie et pathologies vasculaires

par

Emmanuel BOIFFARD

né(e) le 16 novembre 1977 à Nantes (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le *12 octobre 2007*

Diagnostic biologique préhospitalier des syndromes coronariens
aigus sans sus décalage du segment ST

Président : Monsieur le Professeur LEMAREC

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur TROCHU

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION	5
<i>OBJECTIFS DE L'ETUDE</i>	<i>10</i>
<i>HYPOTHESE DE TRAVAIL.....</i>	<i>11</i>
MATERIEL ET METHODE	12
1. Matériel	12
A. PRISE EN COMPTE DES SORTIES PREMATUREES D'ETUDE ET DONNEES MANQUANTES.....	12
B. TYPE DE L'ETUDE.....	13
C. NOMBRE DE SUJETS.....	13
D. LES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES	13
2. Méthodologie	13
A. CRITERES D'ELIGIBILITE ET DE NON ELIGIBILITE DES PATIENTS	13
<i>Critères d'éligibilité.....</i>	<i>14</i>
<i>Critères de non éligibilité.....</i>	<i>14</i>
b. Traitements associés autorisés et non autorisés	14
C. BILAN INITIAL	15
D. TRAITEMENT A LA PHASE AIGUË	15
E. DESCRIPTION DE LA PROCEDURE ETUDIEE	15
• Appel au standard de SOS-médecin ou du 15	15
• Déplacement du médecin de SOS-médecin ou du SAMU au lieu de vie du patient. ...	15
• Diagnostic d'une suspicion de syndrome coronarien aigu sans modification du segment ST ou existence d'un bloc de branche gauche ou d'un rythme électro-entraîné.	15
• Mise en route du traitement initial urgent au domicile du patient et organisation du transfert du patient vers un service d'urgence ou un secteur d'hospitalisation cardiologique.....	15
• Participation à l'étude.....	16
• Suivi ultérieur.....	16
• Fin d'étude	16
F. CALCULS STATISTIQUES.....	16

G.	<i>EVALUATION DES COUTS</i>	17
RESULTATS		18
1.	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	18
2.	DOSAGES DES MARQUEURS DE L'ISCHEMIE MYOCARDIQUE	21
3.	LES SORTIES PREMATUREES.....	25
4.	LES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES	26
5.	EVALUATION DU COUT.....	26
DISCUSSION		29
CONCLUSION		35
BIBLIOGRAPHIE		36
ANNEXE 1		39

ABBREVIATIONS

CPK : Créatinine Kinase

ECG : Electrocardiogramme

ESV : Extrasystole ventriculaire

h-FABP : heart-fatty acid binding protein

IDM : Infarctus du Myocarde

KD : Kilo Dalton

Kg : Kilogramme

mg : milligramme

ml : millilitre

μL : microlitre

μmol : micromole

pg : picogramme

RVP : Rapport de Vraisemblance Positif

RVN : Rapport de Vraisemblance Négatif

SAU : Service d'Accueil d'Urgence

SCA non ST + : Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST

SCA ST+ : Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST

TAS : Tension Artérielle Systolique

USIC : Unité de Soins Intensifs de Cardiologie

INTRODUCTION

Le syndrome coronarien aigu avec (SCA ST+) ou sans (SCA non ST+) sus-décalage du segment ST, est une des premières causes de mortalité en France, les maladies cardiovasculaires étant la troisième cause de décès dans les pays industrialisés. Chaque année en France, plus de 100 000 patients sont victimes d'un SCA ST+ sans qu'ils soient tous hospitalisés. Malgré les importants progrès des vingt dernières années dans le domaine de la revascularisation coronaire, la mortalité liée à un SCA ST+ hospitalisé reste de 15 %. Elle est de 7% pour les SCA non ST+ avec critère de gravité. Si on s'intéresse à un critère combiné (risque d'Infarctus Du Myocarde (IDM)/décès), le risque est alors porté à 40% après 7 jours d'hospitalisation ¹.

Depuis 10 ans, la prise en charge des SCA, s'est améliorée significativement avec l'utilisation des thrombolytiques, des techniques de revascularisation à la phase aiguë et plus récemment des antiagrégants plaquettaires (Clopidogrel, Anti-GPIIb/IIIa). La prise en charge s'appuie sur des structures préhospitalières (SAMU/SMUR et SOS médecin), sur des unités de soins intensifs cardiologiques (USIC) et des salles d'angioplastie qui ont contribué à l'amélioration du pronostic vital. La précocité de la prise en charge est déterminante pour réduire la morbi-mortalité de l'infarctus. La reperfusion dans les 6 heures après le début des symptômes, voire les 12 heures, est associée à une plus grande réduction de la mortalité et de la morbidité ²⁻⁴. L'enjeu est vital et fonctionnel pour le patient, il faut donc faire le diagnostic au plus tôt.

Chez les patients ayant une douleur thoracique typique et présentant à l'électrocardiogramme (ECG) un sus-décalage typique du segment ST (onde de Pardee), le diagnostic d'IDM est aisé et rapide et ne nécessite pas d'autres examens complémentaires. Cependant jusqu'à 40 % des patients avec SCA ST+ ne montrent pas de tracé spécifique à l'admission ⁵. Le diagnostic d'IDM est parfois difficile car les modifications du segment ST et les douleurs typiques ne sont pas toujours présentes. Il est néanmoins primordial d'identifier la nécrose myocardique chez les patients ayant une douleur thoracique de type coronarienne, car le pronostic fonctionnel voire le pronostic vital sont engagés. Depuis quelques années, les cliniciens ont donc recouru à des marqueurs biologiques spécifiques de la souffrance du myocarde pour aider au diagnostic de SCA.

La troponine a permis d'améliorer la prise en charge de l'infarctus car son caractère cardiospécifique a permis de mieux cibler les patients. En 1999, est apparu dans les ambulances médicalisées des SAMU, un test rapide pour doser la troponine Ic, la myoglobine et les CPK-MB ⁶. Toutefois, quel que soit le procédé, l'élévation de la troponine n'est détectable au mieux qu'à partir de la troisième heure, voire la sixième heure, après l'apparition de la douleur thoracique. Ce dernier point est capital afin d'éviter les erreurs de diagnostic (c'est à dire les faux négatifs). Ainsi, la Société Européenne de Cardiologie préconise de renouveler le dosage à 12 heures après l'admission si le premier

s'est révélé négatif. La troponine Ic a une valeur pronostique majeure, elle permet de stratifier les patients à risque. Une élévation de la troponine Ic est un facteur de mauvais pronostic à court et moyen terme ⁷.

Plus de 50 % des patients pris en charge par les structures d'urgence préhospitalières et hospitalières, présentent une douleur thoracique datant depuis moins de 3 heures ce qui limite l'intérêt du dosage de la troponine Ic. De plus son utilisation par le médecin généraliste, souvent le premier interlocuteur au domicile du patient, n'est pas pertinente car cela entraîne une perte de temps de plusieurs heures pour la prise en charge (envoi du prélèvement au laboratoire, dosage, résultat, prise en charge médicalisée) ce qui peut engager le pronostic vital. Il est donc nécessaire de disposer d'un test plus précoce (de l'ordre de la demi-heure), de bonne spécificité pour le diagnostic de la nécrose myocardique et utilisable au domicile du patient (dosage capillaire comme une glycémie) pour améliorer la prise en charge dès les premiers symptômes.

La h-FABP (heart-fatty acid binding protein) est une petite protéine (15 kD) soluble et non enzymatique. Elle est composée de 132 acides aminés. C'est l'une des protéines les plus abondantes dans le cœur, correspondant à 5 à 15 % du pool de protéine cytosolique total dans le cytoplasme aqueux des cardiomyocytes. L'existence de concentrations mineures de la h-FABP spécifique de la fonction mitochondriale a également été rapportée ^{8, 9}. Le gène est localisé sur le chromosome 1 ¹⁰. La h-FABP relie deux molécules d'acides gras permettant l'oxydation et la synthèse d'énergie dans la mitochondrie, ce qui nécessite la libération d'une coenzyme A ⁸. L'ischémie myocardique libère à un niveau significativement élevé des acides gras insaturés dans le plasma et le tissu myocardique qui peuvent être néfastes pour le cœur ^{11, 12}. La h-FABP aurait une action protectrice pour les cellules myocardiques limitant l'oxydation des acides gras. La h-FABP existe à des concentrations élevées dans le cœur, cependant, cette protéine n'est pas totalement cardio-spécifique car elle est également présente dans d'autres tissus, mais à des taux beaucoup plus bas ^{13, 14}. Elle est retrouvée dans le muscle squelettique à des concentrations variant entre 0,05 et 0,2 mg/g du poids humide du tissu selon la fibre musculaire étudiée ⁹. Dans le muscle squelettique, elle est mesurée à des taux 70 fois inférieurs aux taux retrouvés dans les cellules myocardiques. Il a également été rapporté des concentrations très basses dans le rein, l'aorte, les testicules, le placenta et l'estomac ^{13, 15}. La h-FABP cardiaque partage 20 à 35 % de séquences homologues d'acides aminés avec celle du rein et de l'intestin, et 60 à 80 % avec le système nerveux et le tissu adipeux ¹⁶. Cependant la concentration myocardique de la h-FABP est 10 à 70 fois plus importante par rapport aux autres tissus. Ce dernier point constitue la grande différence avec la myoglobine et lui confère une bien meilleure spécificité.

La h-FABP a été utilisée par Glatz en 1988 comme un nouveau marqueur biochimique pour la détection précoce du SCA ¹⁷, ce qui fut confirmé par d'autres études ^{18, 19}. Sa concentration plasmatique dans des conditions normales est inférieure à 5 µg/l. La h-FABP est relarguée dans le plasma dans l'heure suivant le début d'un IDM, atteignant un pic

après 4 à 6 heures pour se normaliser après 20 heures^{18, 20}. Dans la période entre 30 et 210 minutes après les symptômes, le dosage de la h-FABP est rapporté comme ayant plus de 80 % de sensibilité pour le diagnostic du SCA ST+ dans les premières études¹⁹. Dans l'intervalle 0 à 6 heures d'un SCA ST+, les autres marqueurs cardiaques comme la créatine kinase, la troponine Ic ou T commenceront à s'accumuler dans le plasma et leur sensibilité a été rapportée pour être d'environ 64 %. La sensibilité de la h-FABP était de 91,4 %²¹ voire 92,7% dans la récente étude de Ecollan et *al.*²² dans les 3 heures suivant le début des douleurs chez les patients présentant un SCA ST+ (figure 1).

La h-FABP est un marqueur précoce de l'ischémie myocardique avec une bonne sensibilité pour le diagnostic du SCA ST+²². Son poids moléculaire, et sa concentration abondante dans les myocytes cardiaques permettent un relarguage précoce. Ce marqueur est connu de longue date²³, mais ses performances moins bonnes à distance de la douleur comparativement aux CPK-MB puis au gold standard d'aujourd'hui qu'est la troponine ne lui ont jamais permis de trouver sa place dans la démarche diagnostique du SCA. Cependant ce marqueur présente aujourd'hui un regain d'intérêt puisqu'il a été récemment mis au point un dosage ambulatoire sous forme d'une biocarte (Cardiodetect®), détectant la h-FABP (Figure 2). Cette méthodologie exige un prélèvement capillaire au bout du doigt ou bien un tube de prélèvement veineux hépariné. L'avantage significatif de cette méthodologie, serait de permettre d'identifier précocement les nécroses myocardiques et donc de gagner un temps précieux pour réaliser la reperfusion coronaire et le transfert du patient vers les unités de soins intensifs cardiologiques.

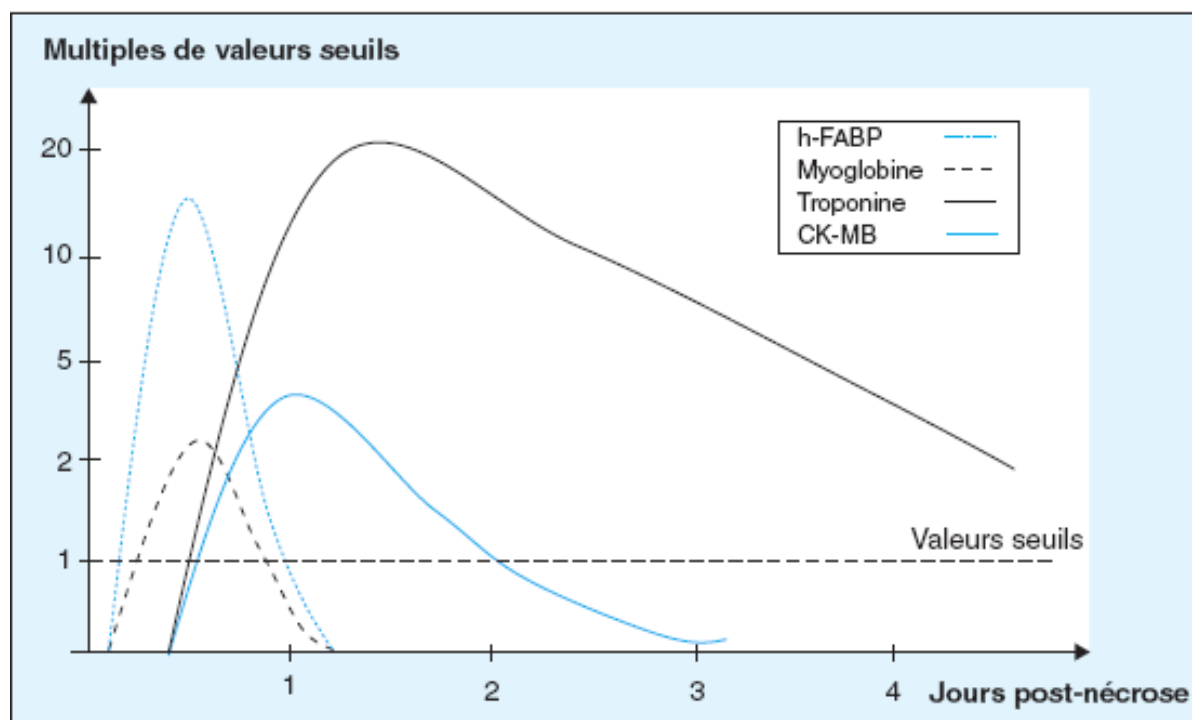


Figure 1 : Cinétique de la h-FABP, de la myoglobine, de la troponine et des CPK lors d'une nécrose myocardique



Figure 2 : Cardiodetect positif

Il s'agit d'un test immunochromatographique qualitatif rapide. Le test fonctionne aussi bien avec du sang capillaire que veineux. Le volume de l'échantillon nécessaire est de 3 à 4 gouttes de sang soit un volume de 60 à 100 μL et est à déposer au niveau de la zone de détection sur la carte. Il faut ensuite attendre 15 minutes le temps de la migration complète par capillarité. Pour interpréter le test la bande « contrôle » doit impérativement apparaître. Un test négatif ne voit apparaître qu'une bande, la bande contrôle. Un test positif montre deux bandes : la bande « contrôle » et la bande « h-FABP » (figure 2). Le seuil de détection est une concentration sanguine de h-FABP de 7 ng/ml. L'absence de bande ou la présence de la seule bande h-FABP en font des tests ininterprétables.

D'autres causes en dehors du syndrome coronarien aigu peuvent être associées à l'augmentation des taux sanguins de la h-FABP. Nous trouvons les mêmes causes d'augmentation que pour les troponine Ic & T, dès qu'il existe une lyse du cardiomyocyte. Les interventions et complications lors de la prise en charge d'un SCA (cardioversion électrique, massage cardiaque externe, hypoxie) peuvent libérer de la h-FABP et interférer avec le test. Comme pour la troponine, les causes de souffrance myocardique comme la myocardite ou l'embolie pulmonaire peuvent augmenter la concentration de la h-FABP ²⁴, ainsi que l'insuffisance cardiaque. L'évaluation dans le bilan pronostique de l'insuffisance cardiaque est en cours ^{25, 26}. Il existe une élévation significative de la h-FABP lors de l'exercice physique intensif comme pour la myoglobine. Cependant, l'augmentation de la h-FABP est proportionnellement moins importante et le rapport myoglobine sur h-FABP permet de différencier l'exercice du syndrome coronarien ²⁷. La chirurgie (cardiaque ou non) entraîne une élévation de la concentration plasmatique de la h-FABP comme de la

troponine. La h-FABP est excrétée par les reins, et l'insuffisance rénale, réduisant la clairance de la h-FABP, entraîne une augmentation de sa concentration en prolongeant sa circulation ²⁸ au même titre que la troponine Ic et T ²⁹.

L'utilisation de la h-FABP comme marqueur précoce de la nécrose myocardique est donc basée sur les caractéristiques suivantes :

- Présence de cette protéine soluble en très grande quantité dans les cellules myocardiques.
- Confinement dans le cytoplasme
- Dans des conditions normales, la h-FABP n'est pas présente dans le plasma ou le liquide interstitiel, mais elle est libérée dans le sang après une nécrose myocardique
- Poids moléculaire faible
- Spécificité cardiaque avec une distribution relativement faible hors du cœur.
- Libération précoce dans le sang et l'urine.
- Mise au point d'un dosage ambulatoire : Cardiodetect©

L'identification précoce des patients suspectés de SCA est une priorité afin d'optimiser les délais de reperfusion myocardique. Comme nous l'avons vu, les méthodes usuelles, anamnèse, ECG et dosage de la troponine sont parfois d'interprétation difficile et peu rentables dans les premières heures du SCA, alors que la reperfusion coronaire est urgente ^{7, 21}. L'étude de Cannon et al ⁷ montre la supériorité de la h-FABP par rapport à la troponine, qui faisait office de « gold standard biologique » en terme de précocité. Dans une étude randomisée sur plus de 218 patients admis en USIC dont 94 patients classés SCA ST+, la sensibilité de la h-FABP et de la troponine sont respectivement de 100 % et 71 % une heure après l'admission et les spécificités sont respectivement de 87 et 78 %. La combinaison d'un dosage de la h-FABP dans les premières heures de la douleur puis l'utilisation d'un marqueur tardif comme la troponine Ic pourrait permettre des performances optimales dans le diagnostic du SCA ⁵. Il semble cependant qu'une utilisation systématique du Cardiodetect aux urgences devant toutes les douleurs thoraciques ne soit rentable ^{30, 31}. L'étude récente d'Ecollan et al. ³² montre une meilleure efficacité de la h-FABP que de la troponine pour le diagnostic de SCA ST+ dans le camion du SAMU chez les patients présentant une douleur thoracique angineuse. Le diagnostic de syndrome coronarien aiguë est aisé à faire lorsqu'il existe, en plus de la douleur typique, des modifications électriques percritiques. Dans ces conditions les dosages biologiques sont peu utiles et les résultats de ces différents dosages ne doivent pas être attendus pour débiter la prise en charge de ces patients. Il serait donc très utile de savoir si un dosage négatif de la h-FABP présente une suffisamment bonne valeur prédictive négative pour exclure le diagnostic de SCA et permettre au médecin de ne pas faire hospitaliser le patient. La h-FABP pourrait également être utile pour l'identification des patients présentant un SCA non ST+ avec un électrocardiogramme non contributif (bloc

de branche gauche, rythme électroentrainé, absence de modification per-critique). Cependant, il n'y a pas aujourd'hui d'études dans la littérature évaluant l'utilité du Cardiodetect à domicile dans le diagnostic, ou la stratification du risque chez les patients présentant un tableau clinique de SCA non ST+. Dans une étude de Tsuji (1993), utilisant la h-FABP avec une normale entre 0 et 0,06 µg/l et un seuil décisionnel supérieur à 3 µg/l, chez les patients suspectés de SCA non ST+, la concentration de h-FABP était de 3,5 plus ou moins 1,7 µg/l, et chez les patients présentant un SCA ST+, la valeur était de 12,3 plus ou moins 9,6 µg/l. D'autres investigateurs ont également observé une augmentation de la h-FABP plasmatique chez les patients présentant un SCA non ST+³³⁻³⁶.

Les premières publications sur les performances du Cardiodetect[®] sont très récentes^{22, 37-41}. L'évaluation de ce test n'est pas terminée mais son intérêt semble très prometteur.

Objectifs de l'étude

Notre travail propose d'évaluer grâce à une étude ouverte monocentrique prospective l'intérêt du dosage ambulatoire de la h-FABP pour le diagnostic des SCA survenant à domicile dans les cas où les critères diagnostiques usuels ne sont pas retrouvés (modifications significatives et spécifiques du segment ST). Il s'agit d'une situation clinique difficile pour les médecins généralistes ou du SAMU appelés au domicile des patients qui doivent dans ces situations décider d'hospitaliser ou non le patient. Le plus souvent la crainte de méconnaître une réelle menace d'infarctus amène les médecins à proposer une hospitalisation par excès de prudence. Comme nous l'avons discuté plus haut le caractère tardif des modifications des dosages enzymatiques utilisés actuellement les rendent sans intérêt en pratique clinique quotidienne dans les 3 premières heures de la douleur alors que cela correspond le plus souvent aux délais d'intervention des médecins ou des équipes médicales. Le dosage biologique qualitatif que nous proposons d'étudier permettra de préciser dans ces délais d'intervention, alors que les signes cliniques et ECG ne sont pas patents, s'il existe une souffrance myocardique associée au syndrome douloureux.

Afin de valider une utilisation clinique plus large il est nécessaire de préciser la place exacte que pourrait tenir le dosage ambulatoire « Cardiodetect » dans la stratégie de la prise en charge des douleurs thoraciques en s'appuyant sur un travail collaboratif et une approche pragmatique avec l'association SOS-Médecins et le SAMU 44.

Cette étude permettra donc de préciser la fiabilité diagnostique du dosage de la h-FABP dans la prise en charge ambulatoire des douleurs thoraciques et de valider ou non son utilisation ultérieure par les médecins généralistes et les urgentistes. L'utilisation de ce marqueur biologique précoce s'il s'avère fiable, sensible et de bonne spécificité favorisera une prise en charge à domicile plus précoce des syndromes coronariens aigus sans sus décalage du segment ST et une orientation optimisée vers les structures de soins spécialisées.

Hypothèse de travail

Notre hypothèse de travail était que le dosage ambulatoire de la h-FABP permettait un diagnostic précoce des syndromes coronariens aigus sans modification du segment ST avec une sensibilité, une spécificité et une valeur prédictive suffisantes pour être utilisé en préhospitalier afin d'améliorer la prise en charge et l'orientation précoce des patients vers une unité d'urgence spécialisée cardiologique. L'objectif principal était d'évaluer l'intérêt du test pour le diagnostic précoce des syndromes coronariens sans modification du ST, les critères secondaires étant la comparaison du test à la troponine et aux CPK.

MATERIEL ET METHODE

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'intérêt de l'utilisation au domicile des patients du « Cardiodetect® » pour le diagnostic précoce des douleurs thoraciques d'origine coronarienne sans sus-décalage du segment ST. L'intérêt du test a été mesuré en termes de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, rapports de vraisemblance positif et négatif. Nous avons évalué également la faisabilité du test à domicile. Le critère principal de l'étude a été le rapport de vraisemblance négative.

Le diagnostic final (SCA non ST+ / absence de SCA) a été déterminé sur l'analyse des dossiers des patients inclus dans l'étude par 2 experts référents cardiologues en se basant sur les données cliniques, électrocardiographiques, échocardiographiques, coronarographiques, biologiques ainsi que sur l'évolution clinique pendant l'hospitalisation initiale mais aussi durant les 6 mois suivant l'inclusion. La durée de suivi de 6 mois a permis de juger de l'exhaustivité des événements cliniques survenus au décours de l'hospitalisation initiale.

Il s'agissait d'une étude observationnelle qui ne modifia pas la prise en charge conventionnelle et il n'a pas été retenu de critère d'arrêt.

Les objectifs secondaires ont été de comparer les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative, du dosage h-FABP, aux autres marqueurs biologiques : troponine Ic et CPK totales prélevés simultanément.

1. Matériel

a. Prise en compte des sorties prématurées d'étude et données manquantes

En cas de perte du Cardiodetect, de résultat du test manquant ou de test ininterprétable les analyses ont été effectuées d'une part en ne prenant pas en compte ces résultats, et d'autre part en leur attribuant la valeur la plus pénalisante.

b. Type de l'étude

Il s'agissait d'une étude ouverte, sans bénéfice individuel direct faisant référence à la loi du 04 mars 2002.

c. Nombre de sujets

Nous avons retenu pour l'étude une valeur du rapport de vraisemblance négative de 5%, nécessitant à terme l'inclusion de 150 patients. Nous avons inclus au moment de la rédaction 60 patients.

d. Les évènements indésirables graves

Tous les événements indésirables rencontrés au cours de l'étude, qui ont été constatés par le médecin ou rapportés par le patient, ont été consignés dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet (annexe 1).

Les évènements indésirables graves attendus étaient :

Liés à l'insuffisance cardiaque

- décès
- récurrence d'un syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde
- insuffisance cardiaque
- insuffisance rénale grave
- trouble du rythme cardiaque
- chirurgie cardiaque
- procédure de revascularisation

Ces risques sont inhérents au syndrome coronarien aigu qui était le motif de prise en charge médicale urgente du patient.

2. Méthodologie

a. Critères d'éligibilité et de non éligibilité des patients

Les inclusions ont été réalisées parmi des patients contactant le centre 15 ou le standard de SOS médecins pour une douleur thoracique faisant suspecter un syndrome coronarien aigu. L'étude était prospective, non randomisée,

proposée au consentement éclairé de toute personne âgée de plus de 18 ans, ayant fait appel à un médecin en urgence pour une douleur thoracique évoluant depuis au moins 30 minutes.

Au sein de cette population, les critères d'éligibilité et d'inéligibilité ont été les suivants :

Critères d'éligibilité

- Âge $\geq$ 18 ans
- Appel d'un médecin en urgence au domicile pour une douleur thoracique évoluant depuis plus de 30 minutes, évoquant une douleur d'origine coronarienne, mais sans modification spécifique du segment ST.
- Première participation à cette étude
- Consentement éclairé signé

Critères de non éligibilité

- Syndrome coronarien aigu avec modifications électrocardiographiques évocatrices d'une ischémie myocardique
- Douleur attribuée de façon évidente à une autre cause : douleur pariétale, pulmonaire, pleurale, péricardique, digestive,
- Tachycardie ventriculaire (> 5 ESV consécutives)
- Tension artérielle systolique (TAS) < 100 mm Hg et/ou marbrures
- Participation à une autre étude clinique
- Refus de participation du malade après explication de l'étude
- Les patients déjà inclus dans l'étude

b. Traitements associés autorisés et non autorisés

Cette étude concernait une stratégie diagnostique et les traitements habituels des patients étaient autorisés sans restriction. Aucun traitement n'était contre-indiqué.

c. Bilan initial

Une fois au domicile du patient, l'examen initial comprenait l'interrogatoire du patient et de son entourage, le recueil des constantes vitales (pouls, tension artérielle, température), ainsi qu'un examen clinique complet permettant de suspecter le diagnostic de syndrome coronarien aigu. Un électrocardiogramme (ECG) était réalisé de façon systématique à la recherche d'un trouble du rythme ou de modifications ECG en faveur d'une ischémie coronaire récente.

d. Traitement à la phase aiguë

Il s'agissait d'une étude observationnelle, la conduite à tenir initiale n'était donc pas modifiée. Le médecin sur place (SOS médecin ou SAMU) réalisait le traitement recommandé pour la prise en charge des syndromes coronariens aigus à domicile en attendant l'arrivée du SAMU ou avant l'arrivée dans un service d'urgence ou une USIC.

e. Description de la procédure étudiée

- **Appel au standard de SOS-médecin ou du 15**
 - soit directement par un patient ou son entourage
 - soit indirectement SOS-médecin par l'intermédiaire du centre de régulation du SAMU.
- **Déplacement du médecin de SOS-médecin ou du SAMU au lieu de vie du patient.**
- **Diagnostic d'une suspicion de syndrome coronarien aigu sans modification du segment ST ou existence d'un bloc de branche gauche ou d'un rythme électro-entrainé.**
- **Mise en route du traitement initial urgent au domicile du patient et organisation du transfert du patient vers un service d'urgence ou un secteur d'hospitalisation cardiologique.**

• Participation à l'étude

Après le traitement initial, et après vérification des critères d'éligibilité et d'inéligibilité, le médecin proposait au patient de participer à l'étude avec explication des objectifs et du déroulement du protocole. Tous les patients ont donc eu un test qualitatif réalisé à domicile à partir d'un tube de 10 ml de sang. L'interprétation du test était réalisée par le médecin au domicile du patient mais ne modifiait pas la décision d'hospitalisation qui était systématique devant la suspicion de syndrome coronarien aigu. Les plaquettes « cardiodetect » de dosage étaient systématiquement adressées et relues par le médecin biologiste référent au laboratoire de biochimie de l'hôpital nord du CHU de Nantes dans les 24 heures (Dr Odile Delaroche).

• Suivi ultérieur

Un suivi prospectif mensuel des patients pendant 6 mois a été réalisé par téléphone afin d'affirmer ou d'infirmer la survenue, à distance de l'épisode initial, d'un syndrome coronarien. L'enquête téléphonique portait sur de nouvelles hospitalisations éventuelles et modifications de traitement.

• Fin d'étude

L'étude prenait fin pour les patients au terme des 6 mois par une consultation avec un cardiologue qui refaisait le point sur l'état cardiovasculaire du patient et réalisait un électrocardiogramme.

f. Calculs statistiques

Les données cliniques, électrocardiographiques et biologiques ont été notées dans le cahier d'observation. Les données rendues anonymes ont ensuite été colligées dans un tableur (Microsoft Office Excel 2003). Nous avons noté pour chaque marqueur biologique dans un tableau de (2x2) le nombre de vrais positifs, faux positifs, vrais négatifs, faux négatifs établis par les experts cardiologues a posteriori avec l'ensemble du dossier clinique. Ceci nous a ensuite permis de calculer pour chaque marqueur :

- La sensibilité (vrais positifs / nombre de sujets malades)
- La spécificité (vrais négatifs / nombre de sujets non malades)
- La valeurs prédictive positive (vrais positifs / nombre de tests positifs)
- La valeur prédictive négative (vrais négatifs / nombre de tests négatifs)
- Rapport de vraisemblance positif (sensibilité / 1-spécificité)
- Rapport de vraisemblance négatif (1-sensibilité / spécificité)

g. Evaluation des coûts

L'évaluation des coûts a été estimée à partir des chiffres donnés par l'assurance maladie (<http://www.ameli.fr>) et par les données fournies par l'administration des Hôpitaux de Nantes. Nous avons calculé combien avait coûté notre prise en charge initiale en hospitalisant systématiquement les malades, à partir de leur appel pour douleur thoracique jusqu'à leur sortie de l'hôpital. Nous avons utilisé les données suivantes :

- Cardiodetect : 30 € pièce
- SMUR : 300 € pour 30 minutes
- Transport par Ambulance : 100 € pour 25 Km
- Admission au SAU : 200 € pour "douleur thoracique"
- Hospitalisation en USIC : 1100 € pour 24 heures
- Hospitalisation conventionnelle : 350 € pour 24 heures

Nous avons ensuite calculé le coût éventuel de la prise en charge de notre population en se fiant aux résultats du Cardiodetect et en fonction du diagnostic final retenu.

RESULTATS

L'étude a débuté en mai 2006 et prendra fin en juin 2008. L'objectif d'inclusion était 150 malades. Soixante malades ont été inclus au moment de la rédaction.

Les données cliniques et biologiques à l'inclusion ont été complètes pour 48 malades. Cinq malades ont été perdu de vue, pour un patient, le recueil du consentement n'était pas valide, pour quatre malades les Cardiodetect n'étaient pas interprétables (Cardiodetect souillé ou bien absence de bande « contrôle »), pour deux malades le Cardiodetect a été perdu. Pour trois malades, nous avons observé une divergence d'interprétation entre le médecin du SAMU et le médecin biologiste référent lors de la relecture. Un test avait été interprété positif alors qu'il était négatif (figurait la bande « contrôle » mais pas la bande « h-FABP »). Deux tests ont été interprétés négatifs par le médecin à domicile alors qu'il manquait la bande « contrôle » et devaient alors être notés comme ininterprétables.

Les analyses ont été effectuées en considérant chacun de ces 12 patients dans leur groupe initial puis en attribuant aux six tests ininterprétables ou perdus la valeur la plus péjorative qui est pour un tel test la valeur de « faux-négatif ». En effet, le risque majeur pour le malade est que le diagnostic soit méconnu et non pas porté par excès.

1. Caractéristiques de la population

Les données étaient complètes et les critères d'inclusion respectés pour 48 malades et incomplètes pour 12 (41 hommes pour 19 femmes) d'âge moyen : 69 plus ou moins 13 ans (extrêmes : 52-96 ans). Le motif d'appel pour nos 60 malades était : douleur thoracique évoluant depuis au moins trente minutes. Les diagnostics se répartissaient en 1 SCA ST+, 6 SCA non ST+ et 53 douleurs thoraciques n'étant pas considérées comme syndrome coronarien aigu (un angor fonctionnel sur anémie, un angor fonctionnel sur une tachycardie de Bouveret, une œsophagite, un ulcère gastroduodénal, une embolie pulmonaire, un sepsis à point de départ cutané, une cholécystite, une colite ischémique, 45 douleurs thoraciques non coronariennes). La créatinine moyenne était de 88 plus ou moins 42 $\mu\text{mol/L}$ pour une clairance de la créatinine évaluée par la formule de Cockcroft de 72 plus ou moins 25 $\mu\text{mol/L/min}$ avec des extrêmes s'étendant de 20 à 150 $\mu\text{mol/L/min}$. Nous n'avons pas eu de patient insuffisant rénal chronique dialysé (tableau 1).

La durée de la douleur évaluée par le médecin du SAMU ou de SOS médecin à l'arrivée chez le patient était de 156 +/- 153 minutes avec des extrêmes allant de 30 à 600 minutes. Cette durée correspondait au délai écoulé entre le début de la douleur et la réalisation du test biologique (tableau 1) et donc de l'inclusion du malade dans le protocole.

Sur les 60 malades inclus, 17 d'entre eux étaient coronariens connus. Sur les 60 patients inclus, 8 présentaient à l'électrocardiogramme une négativation aspécifique de l'onde T, 5 patients étaient en fibrillation auriculaire, 4 patients présentaient un bloc de branche droit, 4 avaient un rythme électroentrainé ventriculaire, 1 avait un bloc de branche gauche, 1 présentait un sous décalage latéral de segment ST dans le cadre d'une hypertrophie ventriculaire gauche électrique, un patient présentait un sus décalage du segment ST interprété a posteriori comme étant une repolarisation précoce. Quarante patients présentaient un électrocardiogramme normal lors de la prise en charge à domicile.

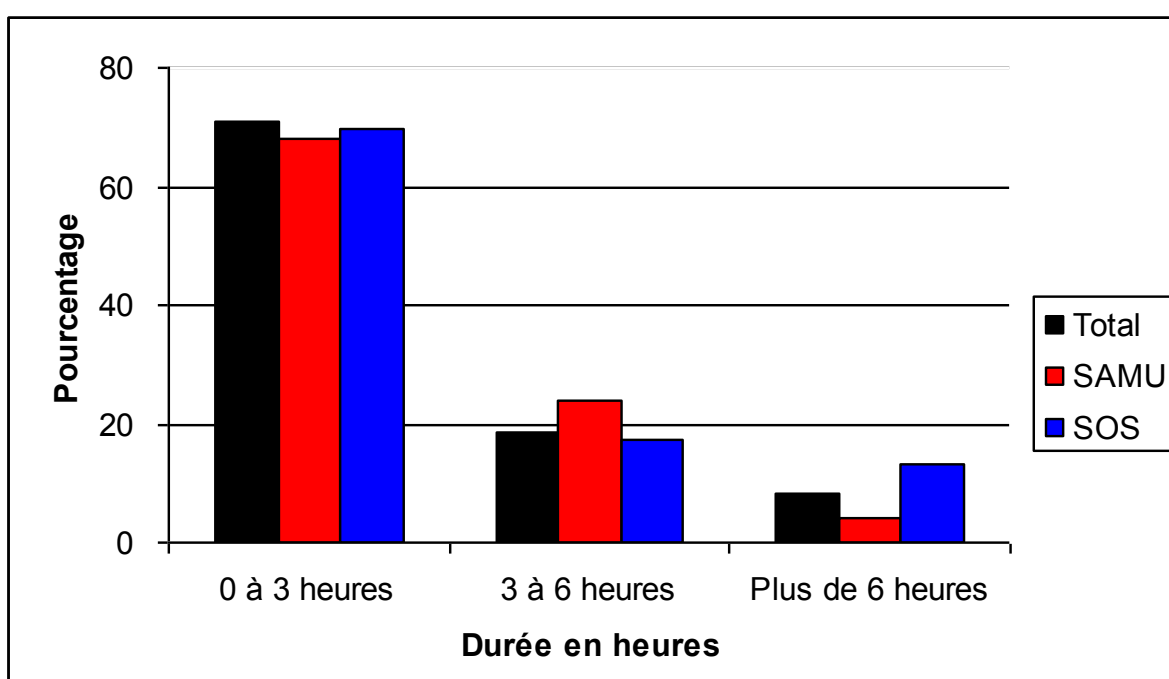
	Patients
--	-----------------

Femmes	19
Hommes	41
Age (ans)	69 ± 13
Poids (Kg)	76 ± 17
Clairance de la créatinine (μmol/L/min)	76 ± 28
Durée de la douleur en minutes	164 ± 156

Tableau 1: Données démographiques et principales données biologiques à l'admission

La répartition des durées de la douleur était comparable pour les patients incluent par SOS-médecin et le SAMU dans les six premières heures. Pour les douleurs de plus de 6 heures le SAMU n'a inclus qu'un malade. Plus de 70% des inclusions se sont déroulées avant la troisième heure (figure 3).

Figure 3 : durée de la douleur au moment de l'inclusion



2. Dosages des marqueurs de l'ischémie myocardique

L'évaluation pour le Cardiodetect des patients vrais négatifs, faux négatifs, vrais positifs et faux positifs a été faite de manière rétrospective à la lumière de l'histoire clinique, de l'électrocardiogramme, des dosages de troponine Ic, des contacts téléphoniques mensuels pendant 5 mois, de la consultation au sixième mois et des résultats d'examens complémentaires éventuellement réalisés : épreuve d'effort, scintigraphie myocardique, coronarographie (tableau 2).

	douleur coronarienne	douleur non coronarienne	
Test h-FABP Positif	5	1	6
Test h-FABP Négatif	2	46	48
	7	47	54
	Sensibilité	71%	
	Spécificité	98%	
	Valeur Prédictive Positive	83%	
	Valeur Prédictive Négative	96%	
	Rapport de vraisemblance négatif	0,29	
	Rapport de vraisemblance positif	33,57	

Tableau 2: Résultats du Cardiodetect

Nous avons noté pour la h-FABP deux tests faux négatifs. Pour le premier patient, la troponine Ic s'est élevée à la sixième heure à 0,22 pg/L (normale < 0,03 pg/L). La coronarographie montrait un athérome diffus sans sténose significative et le diagnostic de SCA non ST+ a tout de même été retenu. Pour le second malade, il s'agissait d'un SCA ST+ antéro-septo-apical évoluant depuis une heure et consécutif à une sub-occlusion de l'artère coronaire interventriculaire antérieure. Nous avons observé un test faux positif chez une patiente ayant présenté une douleur d'allure angineuse, une troponine Ic limite à 0,04 pg/L (normale < 0,03 pg/L), des coronaires

angiographiquement normales et la mise en évidence d'une œsophagite à la fibroscopie œso-gastro-duodénale.

L'évaluation, pour la troponine Ic faite à domicile, des patients vrais négatifs, faux négatifs, vrais positifs et faux positifs a été faite de manière rétrospective à la lumière de l'histoire clinique, de l'électrocardiogramme, du second dosage de troponine Ic fait à plus de 6 heures du premier, des contacts téléphoniques mensuels pendant 5 mois, de la consultation au sixième mois et des résultats d'examens complémentaires éventuellement réalisés : épreuve d'effort, scintigraphie myocardique, coronarographie (tableau 3) (figures 4,5 et 6).

	douleur coronarienne	douleur non coronarienne	
Troponine positive	3	1	4
Troponine négative	4	46	50
	7	47	54
	Sensibilité	43%	
	Spécificité	98%	
	Valeur Prédictive Positive	75%	
	Valeur Prédictive Négative	92%	
	Rapport de vraisemblance négatif	0,58	
	Rapport de vraisemblance positif	20,14	

Tableau 3: Résultats de la troponine Ic prélevée à domicile

Pour la troponine Ic réalisée à domicile, nous avons relevé quatre faux négatifs. Trois patients présentaient un SCA non ST+ et un patients présentait un SCA ST+. Nous avons également noté un faux positifs chez un patient coronarien connu mais dont le diagnostic s'est révélé être un sepsis à point de départ cutané.

L'évaluation, pour la troponine Ic faite plus de 6 heures après la première, des patients vrais négatifs, faux négatifs, vrais positifs et faux positifs a été faite de manière rétrospective à la

lumière de l'histoire clinique, de l'électrocardiogramme, des contacts téléphoniques mensuels pendant 5 mois, de la consultation au sixième mois et des résultats d'examens complémentaires éventuellement réalisés : épreuve d'effort, scintigraphie myocardique, coronarographie (tableau 4) (figures 4,5 et 6).

	douleur coronarienne	douleur non coronarienne	
Troponine positive	6	3	9
Troponine négative	1	44	45
	7	47	54
	Sensibilité	86%	
	Spécificité	94%	
	Valeur Prédictive Positive	67%	
	Valeur Prédictive Négative	98%	
	Rapport de vraisemblance négatif	0,15	
	Rapport de vraisemblance positif	13,43	

Tableau 4: Résultats de la seconde troponine Ic faite à plus de 6 heures de la première

Pour la troponine Ic réalisée à plus de 6 heures de la précédente, nous avons observé un faux négatif chez un malade présentant un SCA non ST+ avec à la coronarographie la mise en évidence de lésions tritronculaires. Nous avons également relevé 3 faux positifs. Le premier patient était coronarien connu mais le diagnostic s'est révélé être un sepsis à point de départ cutané. Pour une patiente, le diagnostic retenu a été une œsophagite mise en à la fibroscopie œso-gastro-duodénale. La troisième patiente présentait une colite ischémique et est décédée 72 heures après son admission.

L'évaluation, pour les CPK totaux, des patients vrais négatifs, faux négatifs, vrais positifs et faux positifs a été faite de manière rétrospective à la lumière de l'histoire clinique, des, de l'électrocardiogramme, des résultats des dosages à l'inclusion et à 6 heures de la troponine Ic, contacts téléphoniques mensuels pendant 5 mois, de la consultation au sixième mois et des résultats d'examens complémentaires éventuellement réalisés : épreuve d'effort, scintigraphie myocardique, coronarographie (tableau 5) (figures 4,5 et 6).

	douleur coronarienne	douleur non coronarienne	
CPK positive	2	5	7
CPK négative	5	42	47
	7	47	54
	Sensibilité	29%	
	Spécificité	88%	
	Valeur Prédictive Positive	29%	
	Valeur Prédictive Négative	89%	
	Rapport de vraisemblance négatif	0,80	
	Rapport de vraisemblance positif	2,69	

Tableau 5: Résultats des CPK totaux prélevés à domicile

Figure 4 : Résumé de l'ensemble des Sensibilité, Spécificité, Valeurs prédictives positive et négative des 4 tests

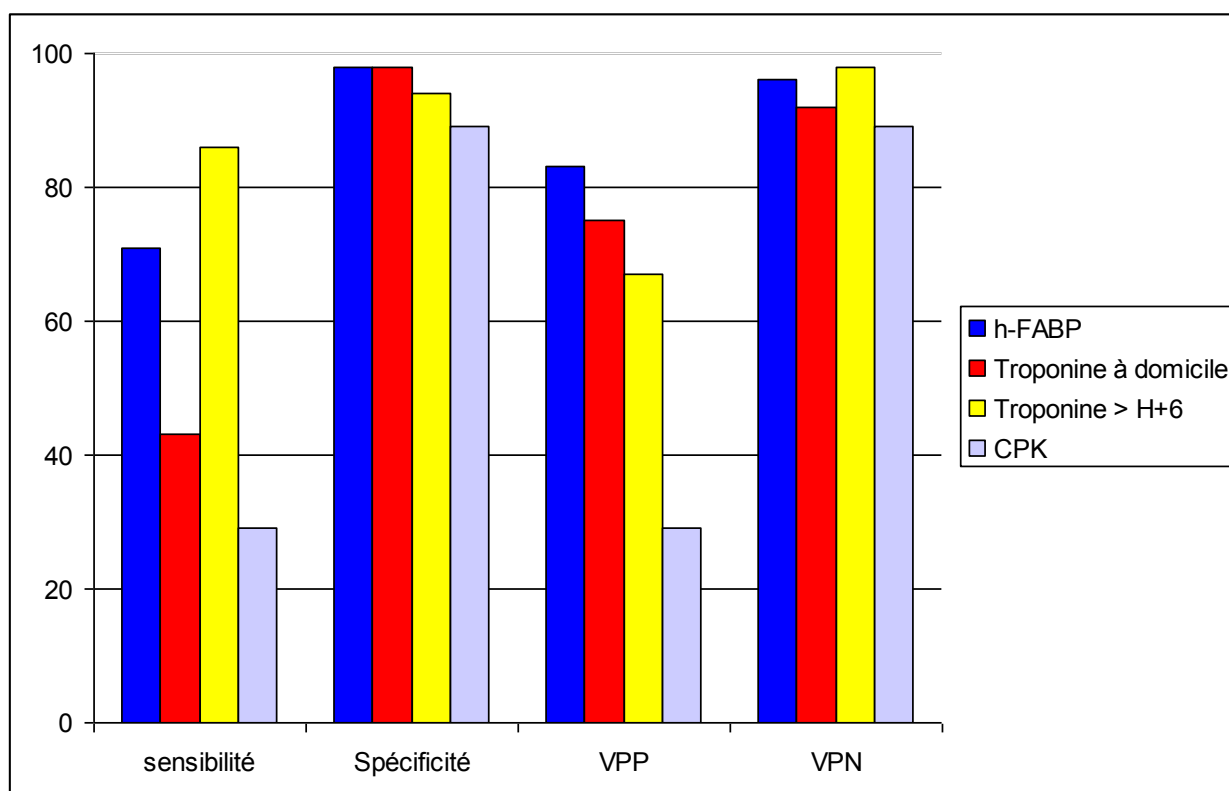


Figure 5 : Rapport de vraisemblance positif des 4 tests

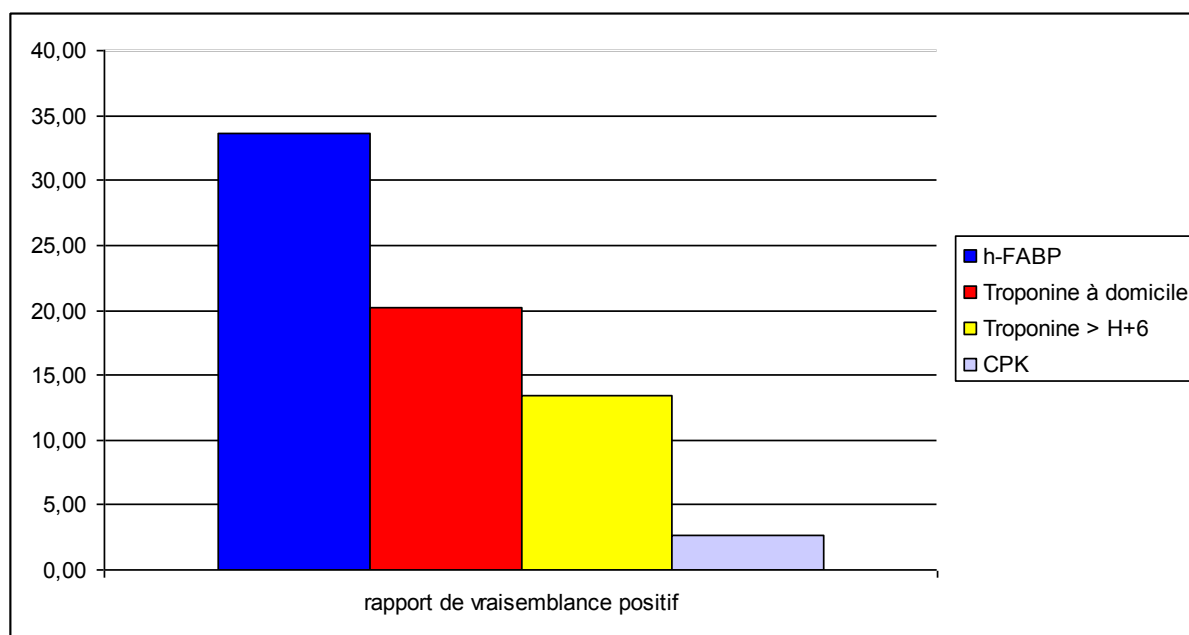
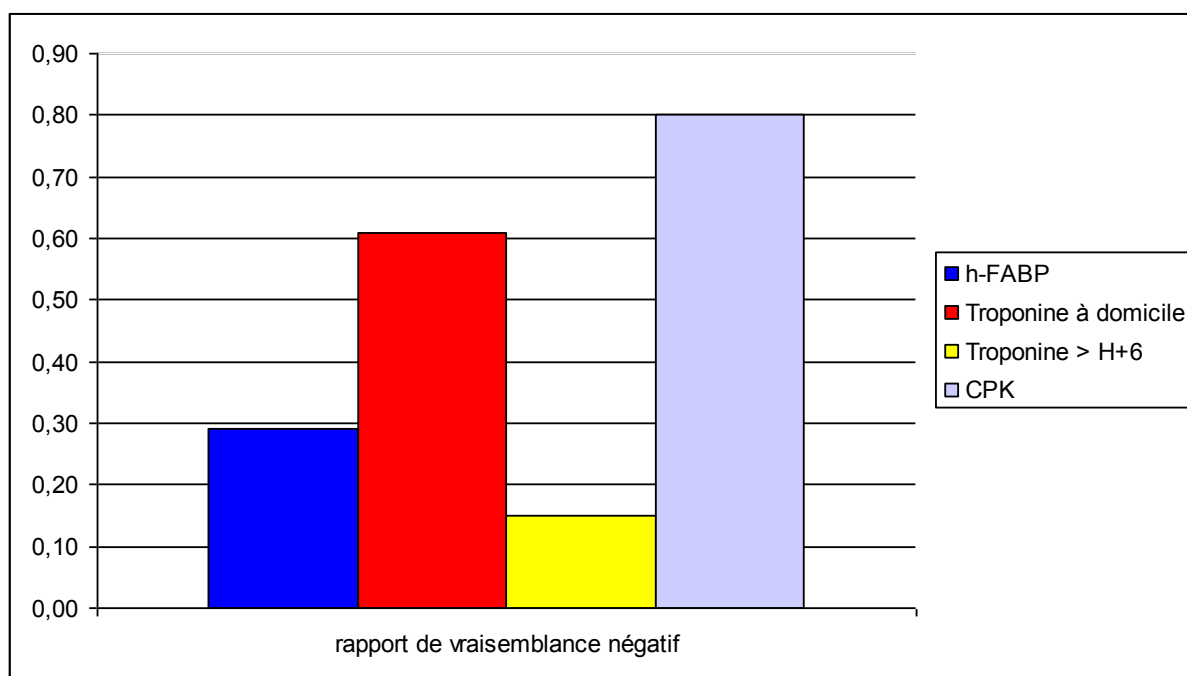


Figure 6 : Rapport de vraisemblance négatif des 4 tests



3. Les sorties prématurées

Les résultats de l'analyse du Cardiodetect avec les patients sortis de l'étude prématurément sont regroupés dans le tableau 6. Il s'agit des 6 patients dont le test est ininterprétable ou perdu. Pour ces résultats, il a été attribué la valeur la plus péjorative, c'est-à-dire pour ce genre de test réalisé à domicile, la valeur « faux-négatif ».

	douleur coronarienne	douleur non coronarienne	
Test h-FABP Positif	5	1	6
Test h-FABP Négatif	7	47	54
	12	48	60
	sensibilité	42%	
	Spécificité	98%	
	Valeur Prédictive Positive	83%	
	Valeur Prédictive Négative	87%	
	rapport de vraisemblance négatif	0,60	
	rapport de vraisemblance positif	20,00	

Tableau 6: Résultats du Cardiodetect en attribuant la valeur "FN" aux patients sortis prématurément de l'étude

4. Les évènements indésirables graves

Sur les 60 patients inclus nous avons dénombré huit évènements indésirables graves. Cinq patients ont présenté un SCA non ST+ pour lesquels le Cardiodetect s'est révélé positif pour la h-FABP. Une patiente a présenté un SCA non ST+ avec Cardiodetect négatif. Un patient a présenté un SCA ST+ avec à l'électrocardiogramme un rythme électroentrainé limitant l'interprétation et dont le Cardiodetect était négatif. Un patient est décédé d'une colite ischémique.

5. Evaluation du coût

Le coût actuel de notre prise en charge a été évalué a posteriori pour 60 malades et a été évaluée à 62250 euros. La projection du coût après utilisation du Cardiodetect a été évaluée quant à elle à 47500 euros. Elle a été réalisée a posteriori en évaluant l'histoire clinique du malade. Nous avons compté 15 interventions par le SAMU pour les 6 tests positifs, les 6 tests perdus ou non interprétables et pour 3 malades au test négatif mais dont l'état de santé justifiait un transfert médicalisé (le patient présentant un SCA ST+ avec rythme électro-entrainé à l'électrocardiogramme, la patiente décédée de colite ischémique et le patient présentant une tachycardie de Bouveret). Six malades présentant un test négatif justifiait d'une admission au service d'accueil des urgences (SAU) mais d'un transfert non médicalisé (Patients présentant une douleur persistante à l'arrivée du médecin s'étant révélée être une embolie pulmonaire, une cholécystite, un angor sur une anémie manifeste, un sepsis, un angor fonctionnel sur un passage fibrillation auriculaire ainsi qu'une douleur d'origine non étiquetée). Un de ces malades justifiait ensuite d'une hospitalisation de 3 jours en hospitalisation traditionnelle de cardiologie. Quatorze malades pris en charge par le SAMU justifiaient de fait d'un accès direct en unité de soins intensifs de cardiologie et totalisent 20 jours d'hospitalisations. Sept d'entre eux ont nécessité ensuite d'être mutés en hospitalisation conventionnelle pour un total de 21 jours (tableau 7).

	Avant test		Après-test	
		Sous-total en €		Sous-total en €
60 patients				
Cardiodetect (30 € pièce)	0	0	60	1800
SMUR (300 € pour 30 minutes)	33	9900	15	4500
Transport par Ambulance (100 € pour 25 Km)	27	2700	6	600
Admission au SAU (200 € pour « douleur thoracique »)	45	9000	7	1400
Hospitalisation enUSIC (1100 € pour 24 heures)	29	31900	28	30800
Hospitalisation conventionnelle (350 € pour 24 heures)	25	8750	24	8400
Total (en Euro)		62250		47500

**Tableau 7: Evaluation des coûts de prise en charge médicale avant et après utilisation de
Cardiodetect**

DISCUSSION

Sur la base de travaux réalisés chez l'animal, le dosage de la h-FABP a été proposé comme marqueur biochimique de la détection précoce d'IDM dès 1988 ¹⁷. Ce dosage n'a pas été retenu jusqu'ici dans la démarche diagnostique d'ischémie myocardique puisqu'il n'a pas pu trouver sa place au milieu des moyens actuels qui associent la clinique, l'électrocardiogramme, les CPK, la troponine, l'échocardiographie et la coronarographie. L'apparition d'une plaquette Cardiodetect permettant un dosage rapide en 15 minutes ne semblait pas non plus lui permettre de trouver sa place en milieu hospitalier ou seulement peut-être dans les trois premières heures de la douleur ^{30, 42, 43}. Nous montrons pour la première fois dans cette étude prospective que le Cardiodetect est réalisable à domicile par un médecin généraliste ou par un médecin du SAMU avec une courte courbe d'apprentissage et un résultat en 15 minutes permettant une importante aide diagnostique au lit du malade. En effet, les résultats préliminaires de cette étude sont très encourageants puisque les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative sont nettement meilleurs que les autres dosages biologiques réalisés au lit du malade à savoir la troponine Ic et les CPK. De plus ces dosages doivent être acheminés au laboratoire avec un délai de plusieurs heures avant le résultat contrairement à la plaquette h-FABP qui ne demande que 15 minutes. Le délai des dosages de troponine et des CPK est incompatible avec le diagnostic éventuel de SCA non ST+ qui demande une hospitalisation en urgence. Seule la troponine réalisée à plus de 6 heures de la première, en milieu hospitalier, montre de meilleures performances en termes de sensibilité, spécificité et valeurs prédictives, restant le gold standard pour le diagnostic de SCA. Ceci est d'autant plus intéressant que comme dans la littérature ⁴⁴, nous montrons dans notre étude que la majorité des appels pour douleur thoracique se situe dans les 3 premières heures après le début de la douleur, période pendant laquelle les dosages habituels sont pris en défaut.

Dans le contexte d'une douleur thoracique d'interprétation difficile, le clinicien est amené à répondre à la question : est-ce que je peux écarter le diagnostic de SCA et laisser le malade à domicile ? Un des paramètres pouvant aider à répondre à cette question est le rapport de

vraisemblance. Un rapport de vraisemblance positif (RVP) permet d'estimer dans quelle mesure la présence d'une maladie chez un patient est plus plausible après un résultat de test positif. Inversement il est également possible de calculer le rapport de vraisemblance négatif (RVN). Un RVN permet d'estimer dans quelle mesure une maladie chez un patient est moins plausible après un résultat de test négatif. La variation de la probabilité de maladie entre avant et après correspond au rapport de vraisemblance. Plus le rapport de vraisemblance positif d'un test positif est grand et plus le rapport de vraisemblance négatif d'un test négatif est petit, plus le test est utile cliniquement. Plus le rapport de vraisemblance d'un test positif est élevé et tend vers l'infini, plus il nous permet de confirmer la maladie. Plus le rapport de vraisemblance d'un test négatif est petit et tend vers 0, plus il nous permet d'exclure la maladie. Il est couramment admis qu'un RVP significatif sur le plan clinique est supérieur ou égal à 5 et inférieur ou égal à 0,2 pour un RVN. Nous rappelons que dans les études et les revues de la littérature, le RVP de la troponine est dans les 6 premières heures d'un SCA de 3,46 puis passe à 10 à 12 heures du début de la douleur. Le RVN quant à lui est de 0,63 dans les 6 premières heures pour descendre à 0,01 à 12 heures du début du SCA⁴⁵. Quand le dosage de troponine est fait systématiquement aux urgences devant toute douleur thoracique, le RVP est de 13,2 pour un RVN de 0,35³⁰. Comme nous le constatons dans les résultats de notre étude, le meilleur marqueur biologique en terme de RVN, pour exclure le diagnostic de SCA, est la troponine réalisée à plus de 6 heures de la douleur et en milieu hospitalier, ceci confirmant son statut de test de référence. Pour les prélèvements réalisés au lit du malade, c'est la h-FABP qui présente le meilleur RVN. Il est vrai que celui-ci n'est pour le moment pas inférieur ou égal à 0,2 mais les 150 inclusions ne sont pas encore toutes réalisées. Les résultats de ce test sont d'autant plus intéressants qu'il présente également dans notre étude le meilleur RVP, très nettement supérieur à 5, permettant d'affirmer le diagnostic de SCA et d'orienter le malade dans les meilleurs délais dans une structure cardiologique spécialisée.

Il est important de noter que nous observons dans cette étude une sensibilité de la h-FABP très élevée par rapport à la troponine, permettant de suspecter le diagnostic plus précocement. Par contre le dosage de la h-FABP se négative très rapidement après le début de la douleur, dans les

20 heures, voire les 16 heures, ne permettant pas, contrairement à la troponine de faire de diagnostic rétrospectif ¹⁸ (cf. figure 1).

Les résultats de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative sont pour la troponine et les CPK sensiblement différents de la littérature car notre population est particulière. Il s'agit en effet d'une population sélectionnée présentant des douleurs thoraciques suspectes à domicile, et ayant un électrocardiogramme normal ou bien limitant l'interprétation, contrairement aux populations habituelles de services d'urgences générales, d'urgences « douleur thoracique », ou de soins intensifs de cardiologie ^{30, 32}.

Nous avons observé dans les résultats préliminaires de notre étude un test positif parmi les vrais positifs très intéressant. En effet le patient a présenté un syndrome coronarien aigu avec les différents dosages de troponine Ic et de CPK négatifs et à la coronarographie la mise en évidence de lésions tritronculaires appelant à une revascularisation par pontages aorto-coronaires. Nous avons également noté parmi les tests vrais négatifs, 2 tests particulièrement intéressants. Ces deux tests sont restés négatifs dans un contexte pour les deux fois d'un angor fonctionnel sur tachycardie supra-ventriculaire alors que la troponine était positive dans les deux cas. Nous avons par contre déploré 2 tests faux-négatifs. Comme nous l'avons vu, le premier test négatif a été réalisé chez une patiente de 84 ans, non coronarienne connue, dont la troponine Ic s'est élevée à la sixième heure à 0,22 pg/L (normale < 0,03 pg/L) et dont la coronarographie a montré un athérome diffus sans sténose hémodynamiquement significative. Le diagnostic de SCA non ST+ a tout de même été retenu par les cardiologues référents, un angor spastique ou une rupture de plaque ne pouvant être éliminée chez cette patiente ayant des artères athéromateuses. Nous rappelons que le second patient ayant un test faux-négatif a eu un infarctus du myocarde antérieur sur une occlusion de l'artère interventriculaire antérieure avec un test réalisé très tôt, moins d'une heure par rapport au début de la douleur. Le patient avait à l'électrocardiogramme un rythme ventriculaire électroentrainé mais l'analyse des électrocardiogrammes par les cardiologues référents a montré que le sus-décalage du segment ST était visible en V1, V2 et V3 permettant de

poser le diagnostic d'infarctus du myocarde en voie de constitution. Rappelons cependant que le seuil de détection du Cardiodetect est pour une concentration de la h-FABP de 7 µg/l. Comme nous l'avons déjà vu, il a été montré qu'en moyenne la concentration de la h-FABP était de 3,5 µg/l chez les patients présentant un SCA non ST+ et de 12,3 µg/l pour les SCA ST + ³⁶. Nos deux patients faux-négatifs devaient donc présenter des taux inférieurs, ce qui semble être fort probable puisque l'augmentation de troponine de la première patiente était très modérée, et que le second malade présentait une occlusion totale d'artère devant probablement ralentir le relargage systémique de la h-FABP. La question peut donc se poser d'abaisser le seuil de détection du Cardiodetect afin de diminuer encore le risque de faux négatif. Il est vrai que la diminution du seuil de détection du Cardiodetect va obligatoirement augmenter le nombre de patient faux positifs. Cette solution est à discuter puisque ce qui est demandé à ce test réalisé à domicile c'est de ne pas méconnaître le diagnostic. En contre partie certains patients devront être hospitalisés quelques heures avant que l'on puisse écarter le diagnostic de syndrome coronarien aigu.

Ces résultats rappellent l'importance de l'interrogatoire, de l'examen clinique et de la lecture attentive de l'électrocardiogramme. Les tests biologiques ne remplacent pas ces éléments mais viennent en complément afin d'améliorer la prise en charge globale du malade. Un test négatif ne doit donc pas occulter une très forte probabilité clinique, aucun test biologique n'étant fiable à 100%. La performance du test a par contre été bonne dans le diagnostic de SCA non ST+ puisque le Cardiodetect a été positif dans cinq cas sur six.

Il faut bien noter que ces résultats très intéressants ne sont à appliquer qu'à une population bien particulière de malades pris en charge à domicile et ayant contacté le 15 ou le numéro direct de SOS-médecin. Ces résultats ne peuvent être appliqués aux patients pris en charge en hospitalisation et ne doivent pas être utilisés pour pratiquer le Cardiodetect systématiquement devant toute douleur thoracique comme cela a déjà été montré ³⁰.

Nous montrons que l'utilisation de la plaquette est possible à domicile après une courte courbe d'apprentissage. Comme nous l'avons noté dans les résultats seulement 4 tests se sont révélés

ininterprétables. De plus nous n'avons noté que trois interprétations divergentes entre celle réalisée par le médecin à domicile et celle du médecin biologiste référent. Il est en théorie possible de réaliser un prélèvement capillaire mais celui-ci se révèle souvent insuffisant puisqu'il faut trois belles gouttes pour remplir la cupule. Une quantité de sang insuffisante ne permet pas de voir apparaître la bande « contrôle », ceci pouvant conduire à une interprétation erronée de test négatif. Nous avons également dénombré quelques cas d'absence de bande « contrôle » sur des Cardiodetects qui avaient été bien utilisés par des médecins entraînés. A contrario, la dépose de gouttes de sang à partir d'un tube de sang risque de déposer une quantité trop importante et de rendre ininterprétable le résultat, la plaquette étant « noyée ». Deux tests ininterprétables avaient effectivement été trop remplis. Le doute devant bénéficier au malade, un test ininterprétable doit donc conduire, dans un contexte clinique suspect de SCA non ST+ à une hospitalisation pour complément de bilan et notamment pour la réalisation d'une cinétique enzymatique.

Mais indépendamment de la courbe d'apprentissage nécessaire, il faut poursuivre cette étude afin d'obtenir les 150 inclusions initialement décidées et espérer confirmer ces premiers résultats encourageant. En effet, si le Cardiodetect se révèle fiable, il pourra permettre d'améliorer l'orientation du malade lors de sa prise en charge dans de meilleurs délais mais également, d'après nos premières estimations, de diminuer le coût médical. Comme nous le voyons dans notre étude, une proportion importante des patients appelant un médecin de garde pour douleur thoracique présente une douleur d'origine non coronaire.

Si la fin de l'étude le confirme, un test négatif associé à une probabilité clinique et électrocardiographique faible de SCA (douleur thoracique atypique sans modification spécifique du segment ST, douleur attribuée de façon évidente à une autre cause comme une douleur pariétale, pulmonaire, pleurale, péricardique, digestive, absence de tachycardie ventriculaire, tension artérielle systolique > 100 mm Hg, absence de marbrures) pourra permettre de laisser le malade à domicile (en dehors d'une autre cause justifiant l'hospitalisation).

Il semble par contre encore prématuré de laisser le test en vente sur prescription en pharmacie, comme cela est le cas en Allemagne. En effet l'interprétation et la performance du test sont directement liées à la probabilité clinique pré-

test de SCA, probabilité qui est évaluée par le médecin au lit du malade en prenant en compte tous les éléments du dossier, de l'interrogatoire, de l'examen clinique et de l'ECG, ce qui ne peut être évalué par le malade lui-même

CONCLUSION

A la lumière de ces éléments préliminaires, il semble y avoir une place pour un test diagnostique ambulatoire de l'ischémie myocardique réalisé à domicile. Nos résultats montrent que le test est suffisamment fiable pour éliminer le diagnostic de syndrome coronarien quand la probabilité clinique pré-test est faible. Il s'agit donc d'un moyen simple, facile à utiliser par le médecin de ville, au lit du malade. De plus ce moyen est peu onéreux et pourrait diminuer les coûts de santé en évitant des hospitalisations inutiles. Les résultats sont à affiner avec une population plus large mais il pourrait exister une place pour ce test afin d'éliminer le diagnostic des syndromes coronariens aigus, à l'image des D-Dimères. Enfin, nous montrons parallèlement que le test semble efficace pour le diagnostic positif des SCA non ST + dans les toutes premières heures permettant ainsi d'améliorer la rapidité de prise en charge et d'orientation du malade.

BIBLIOGRAPHIE

1. Blanchard D, Chevalier B, Eltchaninoff H. [Acute coronary syndromes without ST elevation. State-of-the-art, recommendations, and best practices]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98(11):1076-82.
2. Bang NU, Wilhelm OG, Clayman MD. After coronary thrombolysis and reperfusion, what next? *J Am Coll Cardiol* 1989;14(4):837-49.
3. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989;79(2):441-4.
4. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *Jama* 1993;270(10):1211-6.
5. Adams J, Trent R, Rawles J. Earliest electrocardiographic evidence of myocardial infarction: implications for thrombolytic treatment. The GREAT Group. *Bmj* 1993;307(6901):409-13.
6. Newman J, Aulick N, Cheng T, et al. Prehospital identification of acute coronary ischemia using a troponin T rapid assay. *Prehosp Emerg Care* 1999;3(2):97-101.
7. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344(25):1879-87.
8. Fournier NC, Richard MA. Role of fatty acid-binding protein in cardiac fatty acid oxidation. *Mol Cell Biochem* 1990;98(1-2):149-59.
9. Yoshimoto K, Tanaka T, Somiya K, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein as an indicator of acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 1995;10(6):304-9.
10. Troxler RF, Offner GD, Jiang JW, et al. Localization of the gene for human heart fatty acid binding protein to chromosome 1p32-1p33. *Hum Genet* 1993;92(6):563-6.
11. Lamers JM, Hulsmann WC. Inhibition of (Na⁺ + K⁺)-stimulated ATPase of heart by fatty acids. *J Mol Cell Cardiol* 1977;9(4):343-6.
12. Philipson KD, Ward R. Effects of fatty acids on Na⁺-Ca²⁺ exchange and Ca²⁺ permeability of cardiac sarcolemmal vesicles. *J Biol Chem* 1985;260(17):9666-71.
13. Bass NM, Manning JA. Tissue expression of three structurally different fatty acid binding proteins from rat heart muscle, liver, and intestine. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;137(3):929-35.
14. Crisman TS, Claffey KP, Saouaf R, Hanspal J, Brecher P. Measurement of rat heart fatty acid binding protein by ELISA. Tissue distribution, developmental changes and subcellular distribution. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19(5):423-31.
15. Peeters RA, in't Groen MA, Veerkamp JH. The fatty acid-binding protein from human skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys* 1989;274(2):556-63.
16. Veerkamp JH, Peeters RA, Maatman RG. Structural and functional features of different types of cytoplasmic fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 1991;1081(1):1-24.
17. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, Veerkamp JH, van der Vusse GJ, Reneman RS. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 1988;961(1):148-52.
18. Glatz JF, Van der Vusse GJ, Maessen JG, Van Dieijen-Visser MP, Hermens WT. Fatty acid-binding protein as marker of muscle injury: experimental findings and clinical application. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997;111:292-4.

-
19. Kleine AH, Glatz JF, Van Nieuwenhoven FA, Van der Vusse GJ. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem* 1992;116(1-2):155-62.
 20. Knowlton AA, Apstein CS, Saouf R, Brecher P. Leakage of heart fatty acid binding protein with ischemia and reperfusion in the rat. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21(6):577-83.
 21. Bakker AJ, Koelemay MJ, Gorgels JP, et al. Failure of new biochemical markers to exclude acute myocardial infarction at admission. *Lancet* 1993;342(8881):1220-2.
 22. Ecollan P, Collet JP, Boon G, et al. Pre-hospital detection of acute myocardial infarction with ultra-rapid human fatty acid-binding protein (H-FABP) immunoassay. *Int J Cardiol* 2006.
 23. Das DK, Barua PK, Jones RM. Release of fatty acid-binding protein from ischemic-reperfused rat heart and its prevention by mepacrine. *Biochim Biophys Acta* 1991;1073(2):394-401.
 24. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28(2):224-9.
 25. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, et al. Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients. *J Card Fail* 2007;13(2):120-7.
 26. Komamura K, Sasaki T, Hanatani A, et al. Heart-type fatty acid binding protein is a novel prognostic marker in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005.
 27. Delacour H, Nervale A, Servonnet A, Pagliano B, Dehan C, Gardet V. [Variations of plasma concentrations of h-FABP during a muscular exercise]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2007;65(1):27-32.
 28. Gorski J, Hermens WT, Borawski J, Mysliwiec M, Glatz JF. Increased fatty acid-binding protein concentration in plasma of patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1997;43(1):193-5.
 29. Li D, Jialal I, Keffer J. Greater frequency of increased cardiac troponin T than increased cardiac troponin I in patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1996;42(1):114-5.
 30. Lefevre G, Fayet JM, Graine H, et al. [Multicenter evaluation of h-FABP semi-quantitative assay (Cardio Detect((R))) in central laboratory: the point in acute myocardial infarction diagnosis.]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2007;65(4):377-84.
 31. Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, et al. Early positive biomarker in relation to myocardial necrosis and impaired fatty acid metabolism in patients presenting with acute chest pain at an emergency room. *Circ J* 2006;70(4):419-25.
 32. Ecollan P, Collet JP, Boon G, et al. Pre-hospital detection of acute myocardial infarction with ultra-rapid human fatty acid-binding protein (H-FABP) immunoassay. *Int J Cardiol* 2007;119(3):349-54.
 33. Hayashida N, Chihara S, Akasu K, et al. Plasma and urinary levels of heart fatty acid-binding protein in patients undergoing cardiac surgery. *Jpn Circ J* 2000;64(1):18-22.
 34. Ishii J, Nagamura Y, Nomura M, et al. Early detection of successful coronary reperfusion based on serum concentration of human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein. *Clin Chim Acta* 1997;262(1-2):13-27.
 35. Suzuki K, Sawa Y, Kadoba K, et al. Early detection of cardiac damage with heart fatty acid-binding protein after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998;65(1):54-8.
 36. Tsuji R, Tanaka T, Sohmiya K, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in serum and urine during hyperacute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1993;41(3):209-17.
 37. Ecollan P, Siami S, Boon G, et al. [Value of biochemistry performed in pre-hospital cardiology]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98(11):1111-7.
 38. Bertinchant JP, Polge A. [Diagnostic and prognostic value of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP), an early biochemical marker of myocardial injury]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98(12):1225-31.

-
39. van der Voort D, Pelsers MM, Korf J, Hermens WT, Glatz JF. Development of a displacement immunoassay for human heart-type fatty acid-binding protein in plasma: the basic conditions. *Biosens Bioelectron* 2003;19(5):465-71.
 40. Seino Y, Ogata K, Takano T, et al. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. *Am J Med* 2003;115(3):185-90.
 41. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003;99(2):96-104.
 42. Tanaka T, Sohmiya K, Kitaura Y, et al. Clinical evaluation of point-of-care-testing of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. *J Immunoassay Immunochem* 2006;27(3):225-38.
 43. Hiura M, Nakajima O, Mori T, Kitano K. Performance of a semi-quantitative whole blood test for human heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP). *Clin Biochem* 2005;38(10):948-50.
 44. Chevalier V, Alauze C, Soland V, Cuny J, Goldstein P. [Impact of a public-directed media campaign on emergency call to a mobile intensive care units center for acute chest pain]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2003;52(3):150-8.
 45. Ebell MH, Flewelling D, Flynn CA. A systematic review of troponin T and I for diagnosing acute myocardial infarction. *J Fam Pract* 2000;49(6):550-6.

ANNEXE 1

Cahier d'observation de l'étude : Diagnostic biologique préhospitalier des syndromes coronariens aigus sans sus décalage du segment ST

CAHIER D'OBSERVATION

Diagnostic biologique préhospitalier des syndromes coronariens aigus sans sus
décalage du segment ST

Promoteur de l'étude : CHU Nantes
Immeuble Deurbroucq
5, allée de l'île Gloriette
44 093 Nantes Cedex 01
Tél. : 02 40 08 71 77
Fax : 02 40 08 71 67

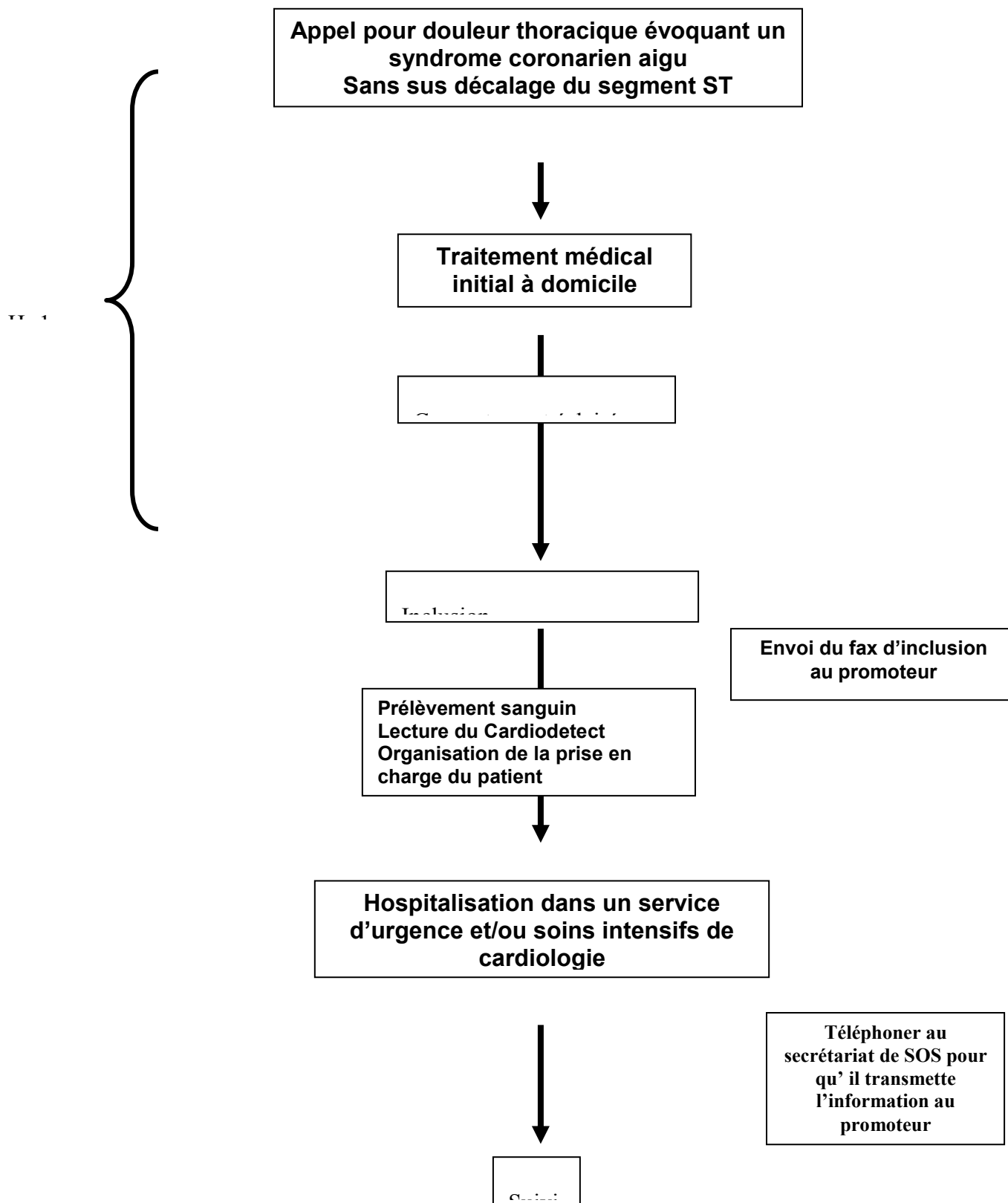
Médecin de « SOS médecin » incluant le patient : / _____/

Médecin assurant le suivi du patient : / _____/

Calendriers des évaluations : Flowchart

	H-1	HO= inclusion	M1	M2	M3	M4	M5	M6= visite fin d'étude
Consentement écrit signé	X							
Examen Clinique		X (par le médecin urgentiste)						X (par le cardiologue)
Antécédents médicaux et chirurgicaux		X						
Critères d'inclusion et d'exclusion		X						
ECG		X						X
Dosage CPK totaux et Troponine		X						
traitements associés		X						
Registre des évènements (par un ARC)			X	X	X	X	X	X
Appel téléphonique (par un ARC)			X	X	X	X	X	
Fin d'étude								X

DEROULEMENT DE L'ETUDE



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60

1, 2, 3, 4, 5 mois

6 mois

**Suivi clinique conventionnel par
le médecin généraliste et/ou
cardiologue**

**registre des évènements (par
l'ARC): hospitalisations, récurrences
d'épisodes de douleurs thoraciques,
etc.**

**examen clinique, ECG, registre des
évènements : hospitalisations,
récurrences d'épisodes de douleurs
thoraciques, etc.
Fin de la participation**

MODALITES DE REMPLISSAGE DES CAHIERS D'OBSERVATION

L'essai sera réalisé conformément aux bonnes pratiques cliniques.

Seuls sont notés sur le CRF le n° et le code d'identification du patient. Les CRFs sont conservés à l'écart du dossier patient dans un lieu sûr.

Les feuilles du CRF sont auto carbonées en duplicaté. Il faut donc séparer la feuille dupliquée utilisée des autres feuilles du CRF avec un rabat cartonné.

Chaque feuille du CRF doit être correctement remplie de manière indélébile, à l'aide d'un **stylo à bille noir**. En particulier chaque page doit comporter :

- l'identification du patient : 2 premières lettres du nom du patient
2 premières lettres du prénom du patient

Le remplissage doit se faire au fur et à mesure, chronologiquement, de façon lisible. La transcription des données doit être régulière pour éviter la perte de résultats d'examens entre le CRF et les données archivées dans le dossier patient.

La date de la consultation doit obligatoirement être reportée sur la première feuille de chaque consultation.

Aucune inscription figurant dans le cahier d'observation ne pourra être effacée ou masquée.

Les corrections nécessaires doivent être motivées et authentifiées :

- rayez d'un trait l'information erronée de manière à ce que la première information reste lisible ;
- écrivez la nouvelle information à côté
- paraphes la correction de vos initiales

En fin d'essai, l'investigateur attestera la validité des données en signant la dernière page du cahier d'observation

Utilisation des abréviations dans le CRF :

Lorsque dans le Cahier d'observation (CRF), des données manquent et ne peuvent pas être récupérées par l'investigateur, il conviendra de ne pas laisser d'«espaces vides de toutes explications », ni de raturer l'item correspondant.

Il faudra donc appliquer des abréviations standardisées, à savoir :

- **NA** : not applicable ; pour une donnée qui ne correspond pas à un patient particulier (ex : femme enceinte pour un homme)
- **ND** : not done : pour des données qui n'ont pas pu être réalisées en temps voulu.
- **MD** : missing data : pour des données qui ne pourront pas être récupérées.

VISITE N°1 : VISITE D'INCLUSION

Date de la visite :

A faire :

1. Explication de la recherche au patient
2. Recueillir le consentement écrit du Patient en double exemplaire, dont un sera remis au patient
3. Vérifier que le patient correspond bien aux critères d'inclusion et d'exclusion, et remplir les pages du CRF correspondantes
4. Compléter la fiche d'inclusion et la faxer à la cellule de promotion (0240087167)
5. Remplir les pages correspondant à la visite
6. Effectuer le prélèvement sanguin et le test à l'aide du Cardiodetect®
7. Transférer le patient vers le service de cardiologie du CHU de Nantes, ou vers un service d'urgence
8. Demander au secrétariat de SOS Médecin de contacter le promoteur pour s'assurer de l'inclusion du patient

Critères d'inclusion

1. Age supérieur ou égal à 18 ans Oui ☐ Non ☐
2. Appel d'un médecin en urgence au domicile pour une douleur thoracique évoluant depuis plus de 30 minutes, évoquant une douleur d'origine coronarienne, MAIS SANS modification spécifique du segment ST Oui ☐ Non ☐
3. Première participation à cette étude Oui ☐ Non ☐
4. Patient ayant signé le formulaire de consentement éclairé. Oui ☐ Non ☐

Cocher une case
« non » signifie que le
patient ne peut pas être
inclus

Critères de non inclusion

-
1. Patient mineur Oui ☐ Non ☐
2. Syndrome coronarien aigu avec modifications électrocardiographiques évocatrices d'une ischémie myocardique Oui ☐ Non ☐
3. douleur attribuée de façon évidente à une autre cause (pariétale, pulmonaire, pleurale, péricardique, digestive) Oui ☐ Non ☐
4. Tachycardie ventriculaire (> 5 ESV consécutives) Oui ☐ Non ☐
5. Tension artérielle systolique (TAS) < 100 mm Hg et/ou marbrures Oui ☐ Non ☐
6. participation à une autre étude Oui ☐ Non ☐
7. Refus de participation à l'étude Oui ☐ Non ☐
8. Patient déjà inclus dans cette étude Oui ☐ Non ☐

Cocher une case « oui »
signifie que le patient
ne peut pas être inclus

DEMOGRAPHIE

Date de naissance : /__/_/ __/_/ __/_/ __/_/

Jour/Jour Mois/Mois Année

Poids: /__/_/ __/_/ Kg

Taille: /__/_/ __/_/ __/_/ Cm

Sexe : F ☐ M ☐

Groupe ethnique :

- Caucasiens ☐
- Asiatiques ☐
- Noirs ☐
- Autres :

TRAITEMENT PRIS ACTUELLEMENT (à l'inclusion)

Nom	Dose

HISTOIRE DE LA MALADIE

Heure de début de la douleur : /__/_/ (HH /MM) Heure d'arrivée du médecin sur place : /__/_/ (HH/MM)

Persistance de la douleur à l'arrivée du médecin : oui ☐ non ☐

Durée totale de la douleur si connue : /__/_/ (HH/MM)

Créatinine: /__/_/ $\mu\text{mol/l}$ Clairance de la créatinine: /__/_/ ml/min

Troponine IC: /__/_/ $\mu\text{g/l}$ CPK: /__/_/ UI/l

Le patient a-t-il eu des examens à visée cardiovasculaire ? (Epreuve d'effort, Scintigraphie myocardique, Echographie Dobutamine, coronarographie)

oui ☐ non ☐

si oui, quel(s) en est(sont) les résultats :-----

JOINDRE UN ELECTROCARDIOGRAMME

Résultat du Cardiodetect à domicile :

Résultat du Cardiodetect par le biologiste référent :

Antécédents médicaux / chirurgicaux / Pathologies en cours

oui ☐ non ☐

Si oui, spécifier :

Pathologies	Date de début / / Jour/Jour Mois/Mois Année	Date de fin / / Jour/Jour Mois/Mois Année	En cours
	/ / /	/ / /	☐
	/ / /	/ / /	☐
	/ / /	/ / /	☐
	/ / /	/ / /	☐
	/ / /	/ / /	☐
	/ / /	/ / /	☐
	/ / /	/ / /	☐
	/ / /	/ / /	☐
	/ / /	/ / /	☐
	/ / /	/ / /	☐

A l'issue de la visite d'inclusion, le patient est il incluable dans cet essai ?

Oui ☐

Non ☐

Contact Téléphonique M1

Date du contact :

Nom de la personne contactant le patient :

Le patient a-t-il présenté des événements indésirables depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe..

Le patient a-t-il été hospitalisé pour une raison cardiovasculaire depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si OUI, où et combien de jours :-----

Le patient a-t-il présenté un accident cardiovasculaire depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si OUI, lequel :-----

Le patient a-t-il eu des examens à visée cardiovasculaire ? (Epreuve d'effort, Scintigraphie myocardique, Echographie de stress (ex :Dobutamine), coronarographie)

oui ☐ non ☐

si oui, quel(s) en est(ont) le(s) résultats :-----

Y a-t-il eu une modification du traitement concomitant depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

Contact Téléphonique M2

Date du contact :

Nom de la personne contactant le patient :

Le patient a t il présenté des événements indésirables depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe..

Le patient a t il été hospitalisé pour une raison cardiovasculaire depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si OUI, où et combien de jours :-----

Le patient a t il présenté un accident cardiovasculaire depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si OUI, lequel :-----

Le patient a-t-il eu des examens à visée cardiovasculaire ? (Epreuve d'effort, Scintigraphie myocardique, Echographie de stress (ex :Dobutamine), coronarographie)

oui ☐ non ☐

si oui, quel(s) en est(sont) le(s) résultats :-----

Y a t il eu une modification du traitement concomitant depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

Contact Téléphonique M3

Date du contact :

Nom de la personne contactant le patient :

Le patient a t il présenté des événements indésirables depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe..

Le patient a t il été hospitalisé pour une raison cardiovasculaire depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si OUI, où et combien de jours :-----

Le patient a t il présenté un accident cardiovasculaire depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si OUI, lequel :-----

Le patient a-t-il eu des examens à visée cardiovasculaire ? (Epreuve d'effort, Scintigraphie myocardique, Echographie , de stress (ex :Dobutamine), coronarographie)

oui ☐ non ☐

si oui, quel(s) en est(sont) le(s) résultats :-----

Y a t il eu une modification du traitement concomitant depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

Contact Téléphonique M4

Date du contact :

Nom de la personne contactant le patient :

Le patient a-t-il présenté des événements indésirables depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe..

Le patient a-t-il été hospitalisé pour une raison cardiovasculaire depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si OUI, où et combien de jours :-----

Le patient a-t-il présenté un accident cardiovasculaire depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si OUI, lequel :-----

Le patient a-t-il eu des examens à visée cardiovasculaire ? (Epreuve d'effort, Scintigraphie myocardique, Echographie de stress (ex :Dobutamine), coronarographie)

oui ☐ non ☐

si oui, quel(s) en est(sont) le(s) résultats :-----

Y a-t-il eu une modification du traitement concomitant depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

Contact Téléphonique M5

Date du contact :

Nom de la personne contactant le patient :

Le patient a-t-il présenté des événements indésirables depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe..

Le patient a-t-il été hospitalisé pour une raison cardiovasculaire depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si OUI, où et combien de jours :-----

Le patient a-t-il présenté un accident cardiovasculaire depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si OUI, lequel :-----

Le patient a-t-il eu des examens à visée cardiovasculaire ? (Epreuve d'effort, Scintigraphie myocardique, Echographie de stress (ex :Dobutamine), coronarographie)

oui ☐ non ☐

si oui, quel(s) en est(sont) le(s) résultats :-----

Y a-t-il eu une modification du traitement concomitant depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

Date de la visite : /__/_//__/_//__/_/

Jour/Jour Mois/Mois Année

Consultation intermédiaire*

*A ne remplir qu'en cas de consultation non prévue dans le protocole

1. Motif de la consultation :- Effet indésirable : Oui ☐ Non ☐
Si oui remplir la page d'EI..

- Aggravation de l'état clinique : Oui ☐ Non ☐

- Autre : Oui ☐ Non ☐

Si oui préciser :

.....

.....

2 Attitude adoptée : - Poursuite de l'étude : Oui ☐ Non ☐

- Traitement concomitant: Oui ☐ Non ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

- Hospitalisation du patient : Oui ☐ Non ☐

Si oui remplir la page d'EI et faxé au promoteur le formulaire d'EIG

- Sortie du patient de l'étude : Oui ☐ Non ☐

Si oui remplir la page de sortie prématurée et de sortie de protocole

3. Commentaires :

.....

.....

.....

.....

Date de la visite : /__/_/__/__/_/__/__/_/

Jour/Jour Mois/Mois Année

Consultation intermédiaire*

*A ne remplir qu'en cas de consultation non prévue dans le protocole

1. Motif de la consultation :- Effet indésirable : Oui ☐ Non ☐
Si oui remplir la page d'EI..

- Aggravation de l'état clinique : Oui ☐ Non ☐

- Autre : Oui ☐ Non ☐

Si oui préciser :

.....

.....

2 Attitude adoptée : - Poursuite de l'étude : Oui ☐ Non ☐

- Traitement concomitant: Oui ☐ Non ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

- Hospitalisation du patient : Oui ☐ Non ☐

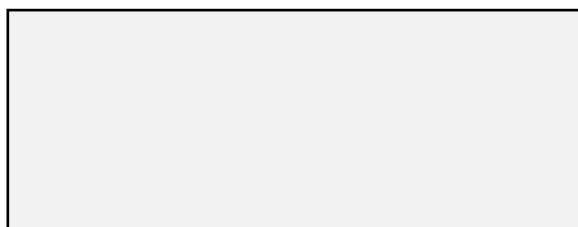
Si oui remplir la page d'EI et faxé au promoteur le formulaire d'EIG

- Sortie du patient de l'étude : Oui ☐ Non ☐

Si oui remplir la page de sortie prématurée et de sortie de protocole

3. Commentaires :

.....
.....
.....
.....



DERNIERE VISITE M6 FIN D'ESSAI

A faire :

1. Compléter la fiche
2. Compléter la fiche de sortie de protocole
3. Faire le bilan de santé de sortie d'essai du patient
4. Faire un électrocardiogramme

Date de la visite :

Le patient a-t-il présenté des événements indésirables depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe..

Le patient a-t-il été hospitalisé pour une raison cardiovasculaire depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si OUI, où et combien de jours :-----

Le patient a-t-il présenté un accident cardiovasculaire depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si OUI, lequel :-----

Le patient a-t-il eu des examens à visée cardiovasculaire ? (Epreuve d'effort, Scintigraphie myocardique, Echographie de stress (ex :Dobutamine), coronarographie)

oui ☐ non ☐

si oui, quel(s) en est(sont) le(s) résultats :-----

Y a-t-il eu une modification du traitement concomitant depuis le dernier contact ?

oui ☐ non ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

JOINDRE UN ELECTROCARDIOGRAMME

VISITE DE FIN D'ESSAI

Sortie d'essai : Normale ☐ Préaturée ☐

Si prématurée, la nature de l'événement à l'origine de la sortie prématurée de l'essai :

- Patient de perdu de vue ☐
- Patient non compliant ☐
- Décès du patient ☐
- Evènements indésirables grave obligeant à l'arrêt de sa participation ☐
- Obligation d'introduire un médicament interdit par le protocole ☐
- Retrait du consentement ☐
- Violation ou déviation au protocole : ☐
- Autres (préciser): ☐

Date de sortie d'essai : date de la visite : : /__/_/ /__/_/ /__/_/
jour/jour mois/mois année/année

Je soussigné, Dr

Certifie exactes les données recueillies dans ce cahier d'observation et les corrections faites conformément aux données du dossier médical

Fait à :

Le :

Signature

LES EVENEMENTS INDESIRABLES

Tous les événements indésirables (graves ou non graves), qui apparaissent pendant le déroulement de la recherche ou durant la période de suivi du patient, doivent être répertoriés dans le tableau qui suit, qu'ils aient un lien de causalité ou non avec le produit expérimenté ou l'essai en cours.

En cas de survenue d'événement indésirable grave, le formulaire de déclaration sera faxé (02 40 08 72 67) à la Cellule de Promotion de la Recherche Clinique dans les 24 heures.

Un EIG est un événement médical important quelque soit le caractère attendu ou inattendu de l'événement constaté et la relation avec le produit à l'essai ou avec la recherche.

Doit être considéré comme grave tout événement qui :

- entraîne un décès
- menace le pronostic vital du patient
- entraîne une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- entraîne une incapacité physique ou psychique définitive, c'est à dire invalidant le patient ou gênant son aptitude à reprendre les habitudes de vie quotidiennes
- entraîne une anomalie congénitale ou néonatale.

LES EVENEMENTS INDESIRABLES

Au cours de l'essai, y a t il eu des événements indésirables ? Oui ☐ Non ☐

Au cours de l'essai, y a t il eu des événements indésirables graves ? Oui ☐ Non ☐

N°	Nature	Mesure prise	Date début	Date fin	Gravité de l'événement		Déclaré promoteur
					Non grave	Grave	oui = 1 non = 0

N°	Nature	Mesure prise	Date début	Date fin	Gravité de l'événement		Déclaré promoteur
					Non grave	Grave	oui = 1 non = 0

Centre Investigateur : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Initiales Patient : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Date de naissance : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Sexe :

Nature de l'événement :

Date de début : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Date de fin : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Événement non résolu ☐

S'agit il d'un événement indésirable grave défini par une des situations suivantes :

Hospitalisation ? /_/_/

Pronostic vital mis en jeu ? /_/_/

Décès ? /_/_/

Séquelle ou invalidité ? /_/_/

Anomalie congénitale ? /_/_/

Relation de causalité avec le protocole

Sans /_/_/

Douteuse /_/_/

Possible /_/_/

Probable /_/_/

Evolution :

Disparition complète /_/_/

Séquelle /_/_/

Persistance /_/_/

Décès /_/_/

Aggravation /_/_/

Inconnu /_/_/

Le patient est il sorti prématurément de l'essai ? : oui /_/_/ non /_/_/

Si oui, date de sortie prématurée : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Commentaire (examens éventuels, résultats,...) :

Date :

Nom et Signature de l'investigateur :

Titre : h-FABP

Identification patient : /_/_/_/ /_/_/_/

TRAITEMENT CONCOMITANT :

Nom	Dose	Forme galénique	date de début	Date de fin	En cours
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐
			/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_	☐

NOM : BOIFFARD

PRENOM : Emmanuel

Titre de Thèse : Diagnostic biologique préhospitalier des syndromes coronariens aigus sans sus décalage du segment ST

RESUME

INTRODUCTION : Nous avons évalué les performances d'un test qualitatif réalisable au domicile du malade, détectant la h-FABP (Cardiodetect®), pour affirmer ou infirmer le diagnostic de syndrome coronarien aigu. **METHODE ET RESULTATS :** Nous avons inclus de manière prospective 60 malades pris en charge par SOS-médecin ou le SAMU pour douleur thoracique évoluant depuis au moins 30 minutes avec un électrocardiogramme non contributif. Nous avons comparé les performances du Cardiodetect® à la troponine Ic prélevée à domicile puis à six heures et aux CPK. Les sensibilités des tests étaient respectivement de 71%, 43%, 86% et 29%. Les spécificités respectives étaient de 98%, 98%, 94%, 89%. Les rapports de vraisemblance négatifs étaient de 0,29, 0,61, 0,15 et 0,8 et les rapports positifs de 33,6, 20,1, 13,4 et 2,7. **CONCLUSION :** Le Cardiodetect semble être un test fiable pour éliminer le diagnostic de syndrome coronarien aigu à domicile chez les patients n'ayant pas un électrocardiogramme contributif. La poursuite des inclusions pour un total de 150 patients est indispensable pour confirmer ces résultats.

MOTS-CLES

Cardiodetect

h-FABP

Douleur thoracique

Syndrome coronarien aigu