

Université Ferhat Abbas - Sétif-

Faculté de médecine

Département de médecine



Marqueurs cardiaques

Dr .M. BADREDINE

3^{ème} année médecine

2023/ 2024

Marqueurs cardiaques

Introduction

I. Définition d'un biomarqueur

II. Marqueurs des pathologies cardiaques

1. Syndrome coronarien aigu

- a. définition
- b. Physiopathologie
- c. signes cliniques
- d. diagnostic du Syndrome coronarien aigu
 - 1) électrocardiogramme
 - 2) marqueurs de l'ischémie et de la nécrose

2. insuffisance cardiaque

- a. Définition
- b. Classification
- c. physiopathologie
- d. biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque

conclusion

Introduction

Les maladies cardiovasculaires représentent une des premières causes de mortalité dans les pays industrialisés et constituent une source de recrutement importante pour les services des urgences.

Les marqueurs biologiques cardiaques jouent un rôle majeur dans la prise en charge et la stratégie thérapeutique des pathologies cardiovasculaires.

L'émergence de nouveaux marqueurs diagnostic et pronostic des affections cardiaques particulièrement dans l'infarctus du myocarde (IDM) et de l'insuffisance cardiaque (IC) a permis d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients.

I. Définition d'un biomarqueur

un biomarqueur est une caractéristique biologique mesurée objectivement c'est-à-dire avec **précision** et une **reproductibilité** suffisantes et évaluée comme indicateur de processus *physiologique* et *pathologique*, ou de *l'action du médicament*.

Les biomarqueurs correspondent à des paramètres biologiques (matériel génétique, protéines, métabolites).

Les biomarqueurs sont utilisés en biologie médicale afin de permettre un diagnostic plus précoce, d'améliorer le pronostic, de stratifier les patients assurant un suivi individuel de l'efficacité du traitement médical.

Un bio marqueur cardiaque doit répondre à certains critères :

- cardiospécificité : marqueur présent exclusivement dans le myocarde
- sensible : concentration élevée dans myocarde
- Précoce pour le diagnostic précoce
- Une demi-vie longue pour le diagnostic tardif
- Doit être dosé rapidement

II. Marqueurs des pathologies cardiaques

1. Syndrome coronarien aigu (SCA)

a. définition

Le terme syndrome coronarien aigu regroupe l'ensemble des syndromes cliniques caractérisés par **une ischémie aigue du myocarde** : angine instable, infarctus du myocarde et la mort subite.

b. Physiopathologie

Le SCA représente un continuum physiopathologique de l'ischémie réversible jusqu'à la nécrose cellulaire. L'étiologie la plus fréquente du SCA est l'athérosclérose.

L'évolution de l'athérosclérose est la suivante :

- La plaque peut demeurer sténosante et asymptomatique.

- La plaque peut croître et déterminer une sténose dite significative, à l'origine d'une ischémie d'effort. Cette ischémie d'effort, traduit un **angor d'effort stable**.
- La plaque peut être instable et s'ulcérer et rompre provoquant une thrombose coronarienne, il en résulte une ischémie de **repos ou d'efforts minimes, angor instable** se traduit par un syndrome coronarien aigu **sans sus-décalage ST-**.
- La plaque peut provoquer une thrombose permanente d'un coronaire en totalité ou en partie à l'origine d'une nécrose myocardique. Il se traduit un SCA avec sus décalage ST+ persistant et traduit **un infarctus du myocarde** (*Nécrose ischémique massive du muscle cardiaque, étendue à une surface égale ou supérieure à 2 cm²*).

Quelle qu'en soit l'étiologie, l'ischémie fait le lien entre la maladie coronaire et la dysfonction myocardique. Elle provoque dans le myocyte une souffrance cellulaire directe via l'hypoxie. après l'ischémie prolongée, cette ischémie cellulaire conduit au final à la mort (nécrose) des cardiomyocytes et la libération des composants intracellulaires dans la circulation.

Remarque : on distingue deux types d'ischémie myocardique

Type 1 : ischémie myocardique secondaire à une coronaropathie primaire avec rupture de plaque.

Type 2 : ischémie myocardique secondaire à une anoxie myocardique, par augmentation de la demande en oxygène et/ou par défaut d'apport qui peut se rencontrer dans plusieurs situations pathologiques : les spasmes coronaires, l'anémie sévère, les hypotensions, les arythmies supra ventriculaires et les hypertrophies ventriculaires gauches, le sepsis grave.

c. signes cliniques :

les signes cliniques induits par l'ischémie du myocarde sont extrêmement polymorphes. Le signe classique d'un infarctus aigu est une douleur thoracique constrictive rétro sternale, irradiant ou pas dans le bras gauche, évolue depuis 30 minutes et résistante aux dérivés nitrés. Souvent associée à des troubles digestifs, sueurs, pâleur, malaise général. Certains IDM restent silencieux.

d. le diagnostic du SCA :

Contexte clinique + modifications électriques + modifications biologiques

1) ECG :

un électrocardiogramme est l'examen de première intention réalisé devant une douleur thoracique d'origine coronaire. Idéalement, l'ECG est réalisé pendant la douleur.

L'ECG est le reflet indirect de la vascularisation du myocarde et de l'approche de l'état anatomique des artères coronaires.

Les modifications électriques du SCA peuvent être de deux ordres :

- Soit avec sus décalage du segment ST (Infarctus sans sus-décalage du segment ST (**NON STEMI** ou **SCA ST+**)) aspect reflétant une obstruction coronaire aiguë (lésion sous épicaudique) qui traduit une ischémie de toute l'épaisseur du myocarde. Permet de poser le diagnostic **en urgence** et de proposer une stratégie de reperfusion pharmacologique (thrombolyse intraveineuse) ou mécanique (angioplastie). le dosage des marqueurs biologiques n'ont aucun intérêt.

- Soit sans sus-décalage du segment ST (Infarctus sans sus-décalage du segment ST (**NON STEMI** ou **SCA ST-**)) : ECG normal, la nécrose étant alors inconstante. Ce qui rend le diagnostic difficile **ECG NON contributif** et recours au dosage biologique pour poser le diagnostic du syndrome coronarien aigu.

2) marqueurs de l'ischémie et de la nécrose

Les dosages biologiques tiennent un rôle majeur dans le diagnostic et le pronostic des SCA.

Dans les années 1980 les seuls marqueurs dont nous disposions en cardiologie étaient les enzymes cardiaques : ASAT(aspartate aminotransférase), ALAT(alanine aminotransférase), CK (créatine Kinase), et LDH (lactate déshydrogénase).

Dés les années 1990, des techniques de dosage utilisables en urgence ont été mises au point pour la myoglobine (1993), la troponine I (1995).

Avec l'avènement des marqueurs sensibles et spécifiques que sont la myoglobine et la troponine pour le diagnostic des syndromes coronariens aigus (SCA), les autres enzymes sont devenues obsolètes, la CK-MB reste encore admise.

2.1. La myoglobine :

La myoglobine est une protéine hémunique, non enzymatique, vectrice de l'oxygène. Elle est synthétisée par les cellules musculaires dont le myocarde.

Sa faible masse ainsi que sa prédominance intra-myocytaire explique l'intérêt de ce marqueur.

Sa cinétique d'apparition rapide après nécrose, mais elle est retrouvée dans tous les muscles et n'est donc pas spécifique. Son élimination est rénale.

Intérêt :

- dans sa précocité d'élévation, valeur prédictive négative permet d'exclure le diagnostic.
- Suivi de reperfusion 1 heure après
- Diagnostic d'une récurrence précoce.

Cinétique : apparaît entre la 1^{ère} et la 4^{ème} heure avec un pic entre 4-12 heures et disparaît entre 7 - 20 heures après l'infarctus du myocarde

Limites : une augmentation n'est pas synonyme d'un dommage myocardique (Actes chirurgicaux, insuffisance rénale, injection intra-musculaire).

Dosage :

Le dosage de la myoglobine se fait par des méthodes immunologiques. Son dosage n'est pas standardisé, les valeurs usuelles dépendent de la méthode utilisée.

Valeurs normales : < **80mg/l**

2.2. CK-MB :

la créatine Kinase (CK) est une enzyme dimérique à localisation cytoplasmique et mitochondriale, participant au métabolisme énergétique du myocyte. **L'isoforme MB** est retrouvée en grande quantité mais non majoritairement dans le myocarde.

Cinétique : augmente dans les premières heures après la nécrose 2-4 h mais ne persiste pas au-delà de 48h

Limites : exercice physique extrême, chirurgie, traumatisme.

Initialement considéré comme le marqueur de référence, qui a été remplacé par la troponine. Mais a un intérêt dans le suivi de la reperfusion

Valeurs normales : < 6ug/l

2.3. Les troponines (Tn) :

Le complexe des troponines est un ensemble de protéines non enzymatique appartenant à l'appareil contractile. ce complexe régule la contraction musculaire .

Il est formé en 3 sous unités : T,C,I

La troponine C (*TnC*): lie le calcium

La troponine I (*TnI*) : inhibe l'hydrolyse de l'ATP

La troponine T (*TnT*): fixe le complexe protéique au filament de tropomyosine .

-Les troponines sont retrouvées dans tous les muscles striés et jamais dans les muscles lisses.

-La troponine C est identique dans les cellules musculaires squelettiques et cardiaques.

-Les troponine T et I sont différentes dans le muscle squelettique et cardiaque.

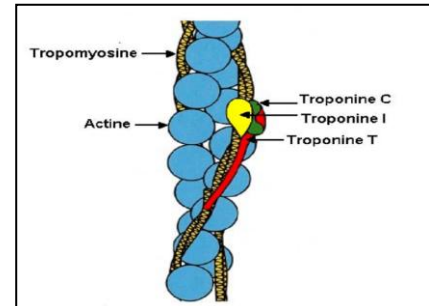


Figure 1 : représentation schématique du complexe de la troponine

Cinétique :

Après un IDM, elles s'élèvent 2 à 4 heure au même moment que les CPK , 1heure après la myoglobine avec un pic 14 heures et restent élevée 75 à 140 heures pour les Tn Ic et 10 jours pour la TnTc

Dosage :

Le dosage des TnIc et TnTc repose sur l'utilisation d'anticorps spécifiques reconnaissant des parties dites cardiospécifiques.

Seuils décisionnels :

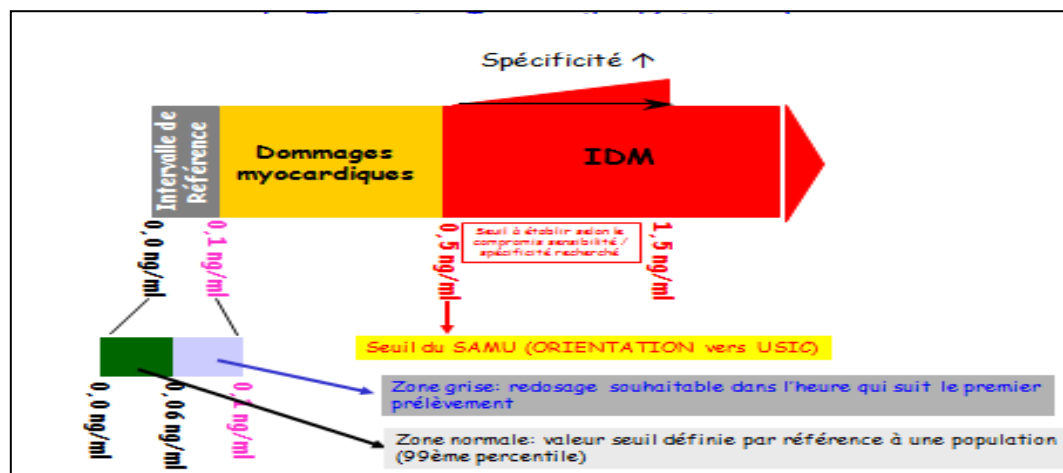


Figure 2: seuils décisionnels pour la troponine Ic.

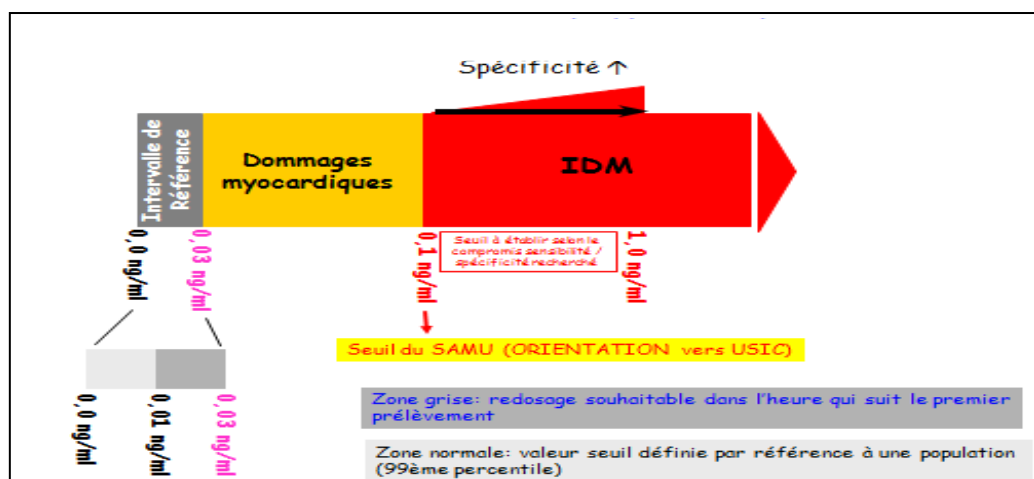


Figure 3: seuils décisionnels pour la troponine Tc

Devant un patient présentant les symptômes de SCA avec un ECG normal un cycle de dosage devrait être effectué : doser à l'arrivée et faire un second dosage 4-6 heures après pour rechercher un IDM débutant.

Si la suspicion clinique est forte avec une troponine négative à 6h un suivi sur 12- 24 heures est recommandé.

➤ *La troponine ultrasensible ou hypersensible (TnT hs et TnI us)*

Plusieurs avancées technologiques récentes ont permis de diminuer les seuils de détection des troponines, pour une détection **fiable, sensible et reproductible**.

Ces tests plus performants sont ainsi capables de détecter la Tn dans le sérum des sujets sains avec une valeur du 99e percentile de 14 ng/l et une **limite de détection de 05 ng/l** ce qui améliore la rapidité diagnostic.

Ces troponines ont par conséquent une excellente **valeur prédictive négative (VPN)**, jusqu'à 100% pour l'IDM ; 1 seul dosage à l'admission peut suffire pour exclure rapidement l'IDM, **dans ce cas, la réalisation d'un 2eme dosage n'est pas nécessaire**.

Le doublement de la TnT Hs entre H0 (dosage à l'admission du malade) et H3 (dosage 3 heure après l'admission) confirme le diagnostic d'IDM (**valeur prédictive positive (VPP) = 100%**).

Dans le diagnostic positif de SCA à segment ST+ (STEMI), **le dosage de la troponine HS/US n'a pas d'intérêt**. En revanche, il est indispensable devant une douleur thoracique suspecte de **SCA non ST+** (souvent nécessite 2 dosages successifs).

Interférences cliniques :

Toute troponine détectée n'est pas synonyme d'IDM ;

- selon le consensus de 2002 une augmentation temporaire de quelques heures serait due à une augmentation de la perméabilité membranaire favorisant la libération de troponine myocardique dans un contexte de lésion myocardique non ischémique (traumatisme cardiaque....) .

- D'autres causes seraient une inadéquation entre la demande myocardique en oxygène et ce qui est fourni, en l'absence de sténose significative (sepsis, hypovolémie, hypotension...)

Intérêts et limites :

- les TnTc et TnIc constituent les marqueurs les plus cardiospécifiques (100%) .
- pas de faux positifs en cas de traumatismes des muscles squelettiques.
- diagnostic précoce et rétrospectif d'une nécrose myocardique :
 - se positive 2 à 6 heures après le début des douleurs
 - reste élevée jusqu'à 10 jours (pour la TnTc) après l'infarctus du myocarde (IDM)
- Le dosage de troponine permet aussi de suivre l'efficacité du traitement de reperfusion d'un IDM.
- la troponine est un marqueur cardiaque dit gold standard mais il reste insuffisant dans deux aspects : diagnostic très précoce du SCA et la récurrence d'infarctus.

2.4. Les nouveaux biomarqueurs cardiaques dans le diagnostic du SCA :

➤ hFABP (Heart-Fatty Acid Binding Protein)

le hFABP est une petite protéine cytosolique abondante dans le myocarde qui lie de manière non covalente les acides gras non estérifiés, assure le transport intracellulaire des Acides gras de la membrane vers la mitochondrie lieu de la bêta-oxydation retrouvée en grande quantité dans les tissus à métabolisme aérobie (myocarde, foie, intestin, le muscle)

sa demi- vie est de 20minutes, d'élimination rénale, augmente avec l'âge et le sexe(plus élevée chez les hommes).

Valeur normale : se positive pour des concentrations > 6µg/l

Cinétique : h FABP et la myoglobine ont une cinétique de libération similaire.

Intérêt : Suite à cytolysse myocardique, hFABP petite protéine qui diffuse plus rapidement que la troponine dans l'espace interstitiel et apparait dans la circulation très tôt après les douleurs , il serait un candidat dans la détection précoce du SCA. h-FABP a une sensibilité et une VPN supérieure à la troponine d'où son intérêt dans le diagnostic d'exclusion des SCA et permet la détection des récurrences d'infarctus car elle s'élève dans les 10 heures après le premier SCA

Limites : augmentation au cours de l'insuffisance rénale, au cours des atteintes musculaires squelettiques

➤ Copeptine :

La copeptine représente la partie C terminale de la provasopressine sécrétée de manière stoechiométrique avec la vasopressine par la posthypophyse au cours de douleurs thoraciques qui accompagne l'infarctus, la copeptine s'élève rapidement pour décroître les premières heures et rejoindre les concentrations physiologiques dans un délai de 5 jours. ce taux est influencé par le sexe et la fonction rénale

l'association copeptine et troponine permettrait d'exclure avec plus de sécurité les SCA que l'utilisation de la troponine seule

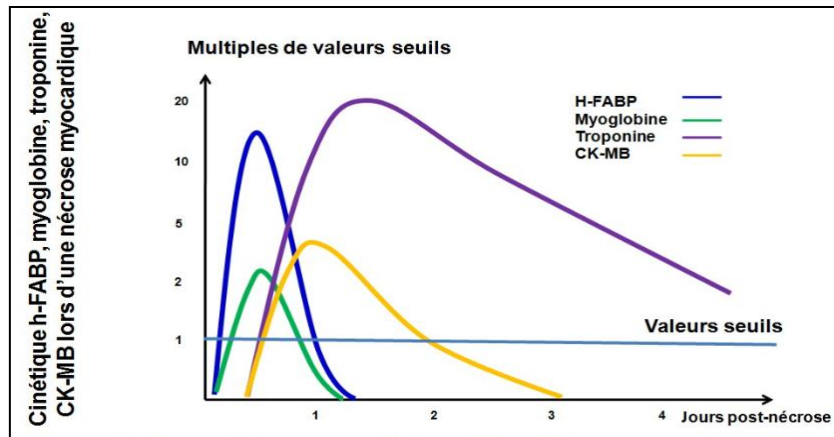


Figure 4 : Cinétique d'apparition des marqueurs de nécrose myocardique après un infarctus aigu du myocarde

2. Insuffisance cardiaque (IC)

a. Définition

L'insuffisance cardiaque est définie comme étant l'incapacité mécanique progressive du muscle cardiaque à assurer les besoins hémodynamiques de l'organisme.

on distingue :

- les IC avec altération de la fonction systolique (défaut d'éjection) : liées soit à une surcharge mécanique du ventricule, soit à un défaut de contractibilité myocardique, entraîne une diminution du débit d'aval et une *insuffisance cardiaque systémique*.
- les IC avec altération de la fonction diastolique (défaut de remplissage) : observée lorsqu'il existe une gêne à l'expansion diastolique du ventricule, entraîne une élévation des pressions d'amont et une *insuffisance cardiaque congestive*.

b. classification

L'évaluation de la sévérité de l'IC nécessaire à l'optimisation de la prise en charge des patients repose sur la classification établie par la New York Heart Association (NYHA) utilisant des critères cliniques permettant de chiffrer l'importance de l'handicap.

| | |
|-------------------|---|
| Classe I | <ul style="list-style-type: none"> - Pas de symptômes au repos - Pas de limitation de l'activité physique |
| Classe II | <ul style="list-style-type: none"> - Pas de symptômes au repos - Limitation modérée d'activité physique ; apparition de fatigue, dyspnée, douleur pour une activité ordinaire |
| Classe III | <ul style="list-style-type: none"> - Pas de symptômes au repos - limitation marquée de l'activité physique - apparition de symptômes pour une activité inférieure à l'activité |

| | |
|------------------|---|
| | ordinaire |
| Classe IV | <ul style="list-style-type: none"> - Symptômes présents au repos - aggravation par toute activité même minimale |

Tableau 1: classification de l'IC selon la NYHA

c. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

1. Les mécanismes initiateurs :

L'insuffisance cardiaque est une conséquence finale commune de la plupart des atteintes cardiaques.

2. Les mécanismes d'adaptation

la réponse à l'agression myocardique entraîne des mécanismes d'adaptation visant à maintenir le débit systémique :

- Stimulation neurohormonale ; via les barorécepteurs à des effets inotrope et chronotrope positifs contribuant au maintien du débit cardiaque .
- Remodelage ventriculaire se traduit par des modifications de structure ; dilatation ventriculaire, hypertrophie ventriculaire par prolifération des sarcomères

L'organisme va réagir simultanément par activation de la sécrétion de peptides natriurétiques cérébraux (**BNP**) qui va permettre une contre-régulation vasodilatatrice et une augmentation de l'excrétion hydrosodée

d. Biomarqueurs de l'insuffisance cardiaques:

➤ Les peptides natriurétiques :

La famille des peptides natriurétiques comprend trois peptides :

- **ANP** : peptide natriurétique auriculaire produit par les cellules cardiaques des oreillettes en réponse à une vasodilatation.
- **BNP** : peptide natriurétique cérébral produit par les cellules cardiaques du ventricule.
- **CNP** : Peptide natriurétique de type C d'origine endothéliale, indétectable dans le plasma. n'augmente pas en cas d'insuffisance cardiaque

❖ Brain Natriuretic Peptide (BNP) :

Le BNP ou facteur natriurétique de type B est sécrété presque exclusivement par le ventricule gauche, il a un plus grand pouvoir natriurétique de tous les membres de la famille des peptides natriurétiques.

C'est un peptide de 32 AA est produit principalement par les myocytes cardiaques en réponse soit à une augmentation de pression pariétale soit à l'étirement cardiaque.

Le gène BNP code un précurseur de 134 AA, le pré proBNP transformé par protéolyse en proBNP (1-108), ce dernier sous l'action de la protéase est scindé en BNP forme active avec une demi vie de 20min et en NT-pro BNP de 76AA une glycoprotéine dépourvue d'activité biologique avec une demi-vie de 120 min. **Tous deux spécifiques de la dysfonction ventriculaire.**

La demi-vie du NT-proBNP est de **60 à 120 min** contre 20 min pour le BNP. La clearance du NT-ProBNP est **dépendante de la fonction rénale** à l'inverse du BNP.

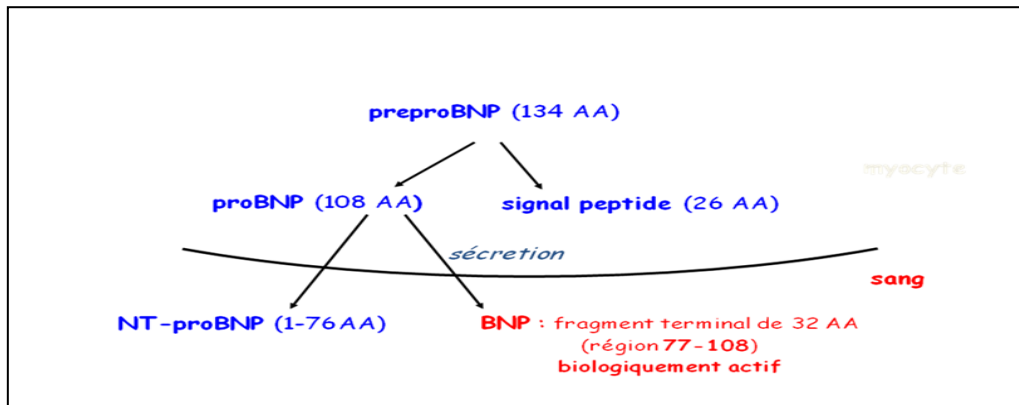


Figure 4 : synthèse et libération de BNP à partir des myocytes.

- **Effets physiologiques du BNP:**

1. Une vasodilatation : **effet "nitré"**
2. Il favorise la diurèse et la natriurèse : **effet "furosémide"**
3. Il s'oppose à l'activité du système rénine angiotensine quand elle est excessive : **effet "IEC"**

Donc le BNP joue un rôle essentiel dans l'homéostasie hydro-sodée et dans le maintien du volume plasmatique, il intervient aussi dans la régulation de la pression sanguine en diminuant les résistances vasculaires périphériques.

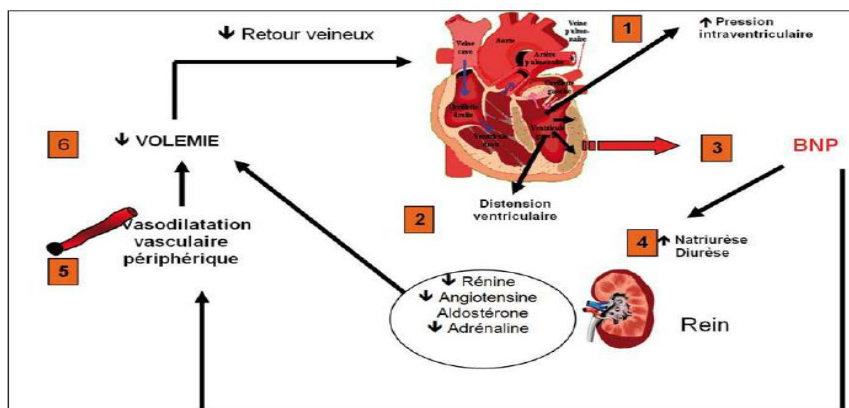


Figure 5: effets physiologiques de la BNP.

- **Dosage du BNP et du NT-ProBNP :**

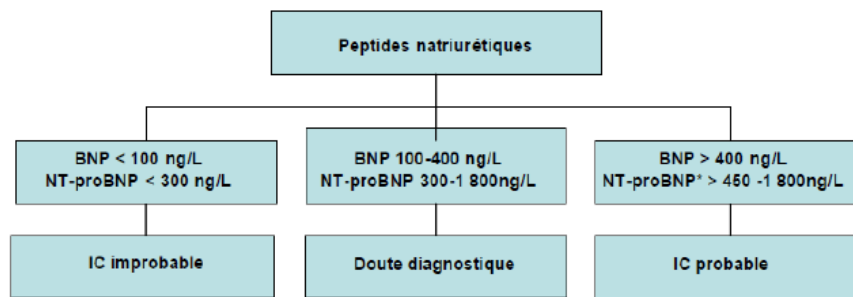
Méthodes de dosage : Immunologiques

Méthodes de dosage pas encore standardisées. L'interprétation des résultats doit tenir compte des méthodes de mesure et des seuils décisionnels propres à chacune.

- Les taux de BNP et NT-proBNP varient en fonction de l'âge, le sexe, l'IMC et de la fonction rénale.
- Le NT-ProBNP est plus stable in vitro.

-Le NT-ProBNP est un bon reflet de la concentration en BNP. Bonne valeur **prédictive positive et négative** pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque.

Les valeurs seuils :



* IC probable si NT-proBNP > 450 ng/L (< 50 ans), > 900 ng/L (50-75 ans), > 1 800 ng/L (> 75 ans)

• **Intérêt clinique du dosage du BNP et NT- ProBNP**

- Diagnostic et pronostic des dysfonctions ventriculaires diastoliques : Sévérité de l'IC
- diagnostic des dyspnées d'étiologie difficile
dyspnée d'origine cardiaque versus d'origine pulmonaire
- Suivi post-infarctus (pronostic)
- efficacité thérapeutique : marqueur de choix pour évaluer l'efficacité du traitement de l'IC

conclusion

En cardiologie, savoir utiliser les biomarqueurs est utile pour réaliser des orientations diagnostiques rapides et ainsi débiter les traitements le plus rapidement possible.

La sensibilité accrue des troponines hypersensibles permet de mettre en évidence des micronécroses cardiaques dans un contexte où les signes cliniques/ ECG sont peu évocateurs, et de porter plus **précocement le diagnostic de syndrome coronarien aiguë**.

Dans le contexte de **l'insuffisance cardiaque aiguë**, le BNP et le NT-proBNP sont des biomarqueurs diagnostic fiables et validés. Cependant, leur élévation répond à de nombreuses étiologies autres que l'insuffisance cardiaque (insuffisance rénale, diabète, troubles thyroïdiens ou surrénaliens...).

Grâce à l'utilisation de biomarqueurs sensibles et spécifiques, nous pouvons ainsi en espérer une amélioration de la prise en charge des patients avec un gain économique et rapidité du triage dans les services d'urgence.