

Biomarqueurs cardiaques

INTRODUCTION :

Les syndromes coronariens aigus, tournant évolutif de l'athérosclérose coronarienne, représentent un continuum de situations cliniques secondaires à une ischémie myocardique aiguë s'étendant de l'angor instable à l'infarctus transmural du myocarde.

Cette pathologie représente, à l'heure actuelle, un problème majeur de santé publique. Elle est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde, notamment à l'échelle nationale où les chiffres de plus en plus alarmants en témoignent.

Les marqueurs cardiaques sont des biomarqueurs mesurés pour évaluer la fonction du cœur. Ils sont souvent discutés dans le contexte d'un infarctus myocardique, néanmoins, d'autres conditions peuvent entraîner une élévation du taux des marqueurs cardiaques.

Definition d'un Biomarqueurs :

Un biomarqueur est un dosage biologique permettant d'évaluer, en accord avec l'examen clinique (les symptômes),

- Un processus physiologique ou physiopathologique.
- Une maladie ou encore la réponse de l'organisme à une intervention pharmacologique.

Apport des biomarqueurs :

Les biomarqueurs peuvent avoir une valeur diagnostique pour identifier un processus physiopathologique ou une maladie ou pronostiquer à court ou moyen terme, pour évaluer l'efficacité des thérapeutiques entreprises ou permettre l'orientation du patient dans la structure de soins la plus adaptée à son état.

Apport des biomarqueurs

Les biomarqueurs sont des outils précieux qui occupent une place de plus en plus importante dans les services d'urgence.

leurs bénéfices : facilité d'accès, mais aussi et surtout apport quotidien au diagnostic (diagnostic positif de la pathologie ou son exclusion) ainsi qu'à l'orientation des patients, toujours plus nombreux.

Biomarqueurs cardiaques :

Dans l'exploration des fonctions cardiaques, des évolutions importantes ont eu lieu ces dernières années. Au niveau analytique, des améliorations significatives des performances ont abouti à la mise sur le marché de méthodes dites hypersensibles de mesure de la troponine.

De plus, de nouveaux marqueurs explorant de nouveaux aspects physiopathologiques de la dysfonction cardiaque sont également intensément étudiés, tels que les marqueurs de fibrose (ST2 soluble, galectine-3).

La plupart des premiers marqueurs identifiés étaient des enzymes et, par conséquent, le terme 'enzymes cardiaques' est parfois utilisé. Cependant, tous les marqueurs actuellement utilisés ne sont pas des enzymes. Par exemple, en usage formel, la troponine ne devrait pas être listée comme une enzyme cardiaque.

Utilisation des marqueurs cardiaques :

Les biomarqueurs sont déjà utilisés en pratique courante aux urgences :

Troponine. D-dimères. BNP.

NTpro-BNP.

Lactate déshydrogénase. Procalcitonine.

CRP.

Mais de nouveaux biomarqueurs sont à l'étude et devraient être disponibles prochainement.

Limites à leur utilisation :

- Aucun biomarqueur n'est idéal.
- Toutes les méthodes de dosage ne sont pas équivalentes ou comparables et il est important de connaître la technique utilisée dans son propre hôpital.
- Dans certaines situations, le biomarqueur est en défaut. Par exemple, il est dangereux de réaliser un dosage de troponine pour un infarctus du myocarde (IDM) en cours de constitution avec sus-décalage du segment ST. En effet, le diagnostic d'IDM est clinique et basé sur l'ECG. Rien ne doit donc retarder la prise en charge en salle de coronarographie ou la thrombolyse
- L'interprétation du biomarqueur est difficile : cas des valeurs modérément élevées de troponine ou de BNP chez des patients ayant un accident vasculaire cérébral (qui certes ont un intérêt pronostique à très long terme), mais qui ne changent pas la prise en charge des premières heures.

Principales affections cardiaques :

Cardiopathies ischémiques (maladie coronaire)

- Définition d'Angor :
 - Angor stable
 - Angor instable
- Syndrome coronarien aigu : avec et sans sus décalage du segment ST
- L'insuffisance cardiaque

Cardiopathies ischémiques

Évolution lente.

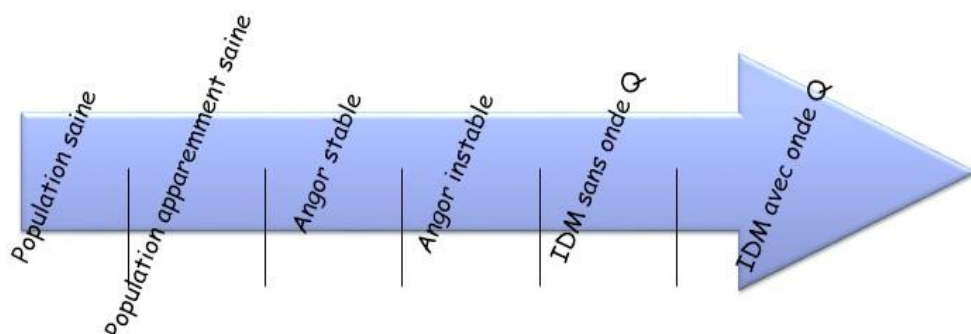
À partir de la rupture de la plaque d'athérome coronarienne :

- Activation de la coagulation.
- Diminution des apports en oxygène et en substrats au niveau du myocarde.

Le dosage des marqueurs de « nécrose » en urgence permet :

- Affirmer le diagnostic.
- Évaluer le risque et le stratifier.
- Réaliser une prise en charge ciblée.

Les syndromes coronariens :



Le syndrome biochimique :

La physiologie du patient (ex. : phase postprandiale, stress).

La thérapeutique suivie par le patient (à noter sur la demande).

Le délai d'acheminement trop long et les variations de température trop importantes.

Pour les tubes avec anticoagulant, le remplissage incomplet du tube.

Le prélèvement sur anticoagulant inadéquat.

L'ordre des prélèvements non respecté (tube vert hépariné avant tube bleu citrate).

Ischémie : durant les 6 premières heures, réversible Diminution de l'O₂ et des nutriments > acidose

nécrose : > 6h, irréversible

Destruction des membranes, lyse cellulaire Désorganisation de la myofibrille

Anaérobiose : 1 à 2 jours

Pic fébriles, hyperleucocytose, accélération de la VS. Lactacidémie

Explorations biochimiques :

Biochimie des maladies coronaires :

- Les marqueurs cardiaques classiques : Transaminases ; (ASAT , ALAT) Lactate déshydrogénase ; LDH et Myosine - La Protéine C-Réactive CRP.
- La Créatine Kinase et isoforme ; CKMM , CKMB , CKBB.
- La Myoglobine.
- Les troponines.

Biochimie de l'insuffisance cardiaque :

- Le Peptide Natriuretique de type B (BNP)

Transaminases : ASAT, ALAT :

Enzymes qui catalysent le transfert réversible du groupe aminé-NH₂ sur les acides cétoniques

présents dans ; foie ,myocarde et muscle squelettique

ALAT très augmenté dans le Foie, pratiquement spécifique d'une cytolyse hépatique.

ASAT augmenté dans le muscle et cœur. Dans la nécrose cardiaque dans les 4-12h(5NL) normalise (après 3-6jrs), cette augmentation est proportionnelle à l'importance des lésions cardiaques

En cas de myocardite ou péricardite, l'ASAT peut augmenter modérément.

Valeurs usuelles 5 à 40 U/l (Cinétique UV à 37 °C).

LDH :

Est présente dans ; reins, cœur, muscle, pancréas, rate, foie, poumons, placenta, sérum ou plasma, cellules du sg, urine et LCR.

Enzymes cytoplasmiques après lyse cellulaire augmentent dans le sg.

5 isoenzymes numérotées selon leur mobilité électrophorétique de la cathode vers l'anode ; LDH1, LDH2, LDH3, LDH4 et LDH5.

LDH totale et LDH1 sont les derniers marqueurs à augmenter lors d'un IDM : Debut 12-16h après le début de l'IDM, présente un max entre 30-40h ,puis le retour à la normale à partir du 6ème jrs.

Valeurs usuelles ; 200 à 600 u/L (cinétique ,lecture à 340 nm). Les recommandations des sociétés savantes indiquent de ne plus utiliser la LDH en cardiologie.

Myosine :

Est une Protéine constitutive de la fibre musculaire cardiaque et squelettique.

Leur dosage est intéressant pour le Dc de l'IDM ,et la quantification de la masse de tissu nécrosé.

Taux Sg dans 24-36h après le début de l'IDM et pendant 10-14jrs. Ne permet pas un Dc précoce ,mais est utile pour un Dc rétrospectif.

La Proteine C-Reactive :CRP

Protéine de la phase aiguë de l'inflammation , normalement présente à des concentrations inf à 10 mg/l.

Synthétisée dans les hépatocytes et sécrétée dans le plasma en réponse à un stimulus inflammatoire.

Après stimulation ,sa concentration plasmatique atteindre un max entre 24-48h ,et décroît vers la 72h.

Marqueur de risque cardio-vasculaire ; marqueur d'athérosclérose (l'inflammation systémique joue un rôle essentiel dans l'initiation et la progression des lésions athéromateuses).

Indicateur Pc des Mdies cardio-vasculaire ;(CRP+ à l'admission ou à la sortie de l'hôpital pour un SCA est associée à un taux élevé de réadmission pour rechute ou pour IDM).

La Creatine Kinase et isoforme :CKMM, CKMB, CKBB :

Est une enzyme d'origine musculaire, myocardique et cérébrale. Valeurs usuelles ;40 à 290 ui/l (Cinétique à 37 °C).

La CK est une enzyme dimérique composée de deux sous-unités polypeptidiques ; M(muscle) et B(brain = cerveau) qui forment en s'associant trois isoenzymes : CKBB ,CKMB et CKMM

CKMB ; très utile pour aider au diagnostic d'un infarctus du myocarde (meilleure spécificité cardiaque)

Pour distinguer un infarctus d'une embolie pulmonaire (dans le cas de l'embolie pulmonaire, la CK totale est élevée, mais l'isoenzyme MB est normale).

Pour surveiller l'évolution d'une nécrose myocardique ou enfin l'état du myocarde après chirurgie à coeur ouvert.

La Myoglobine :

Est synthétisées dans toutes les cellules musculaires (strie et cardiaque) libérées après lyse cellulaire.

Diagnostic précoce d'IDM ; 2-3h après le début des symptômes (retour à la Nle en moins de 24h).

Dosage très rapide plus sensible et plus précoce que la CK.

Les troponines :

Protéine contractile non enzymatique ; localisé au sarcoplasme du myocyte ; comprennent ; TnC , TnI , TnT

la troponine C (TnC) fixe le calcium. Son dosage n'a aucun intérêt dans le Dc des pathologies cardiaques puisque les formes exprimées par le myocarde sont les mêmes de celles du muscle squelettique.

Les troponines T et I possèdent des isoformes cardiaques différentes des isoformes musculaires.

Les isoformes cardiaques (TnIc et TnTc) sont des marqueurs spécifiques du myocarde et leur dosage est d'un grand intérêt clinique : les meilleurs marqueurs, spécifiques et sensibles.

Les troponines : Les indications

Toutes les atteintes cardiaques avec ischémie et souffrance myocardiques.

Diagnostic rétrospectif des IDM. Toxicité cardiaque des drogues.

Atteinte myocardique au cours des péricardites et des myocardites.

contusion mécanique.

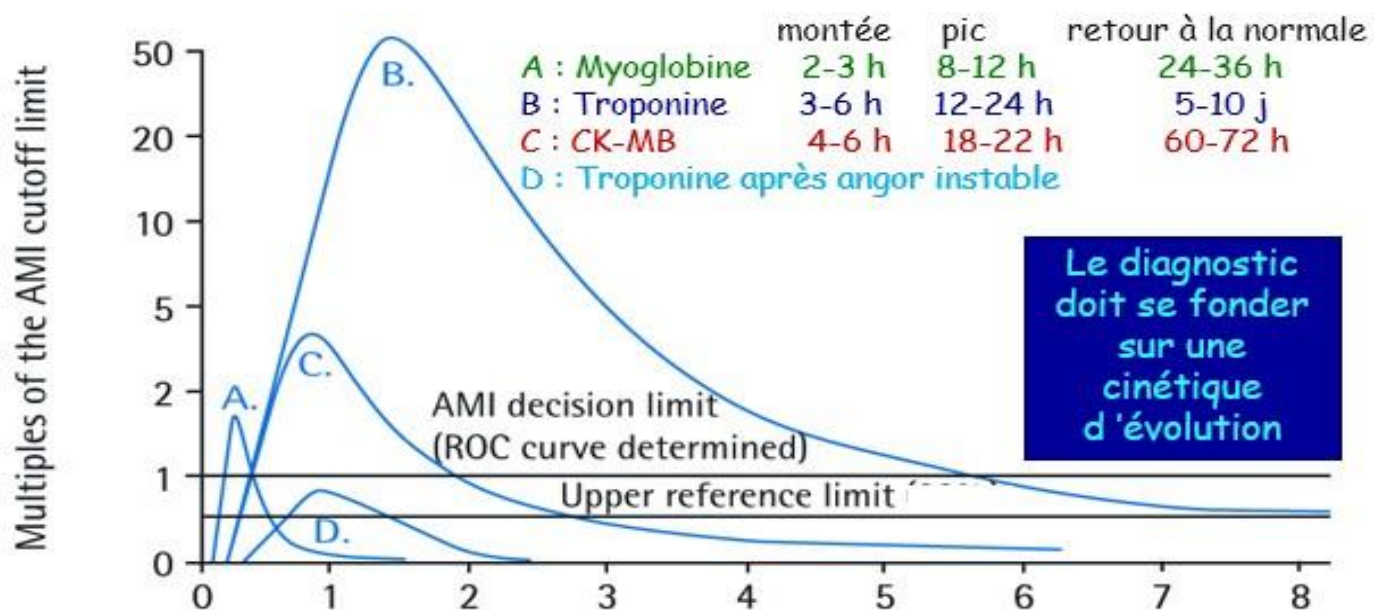
Les troponines : fréquence des Dosages

Prélèvement à l'admission, à 6 - 9 heures, puis à 12-24 heures si les résultats précédents sont négatifs et que la suspicion clinique reste apparente.

Risque de ré infarctus :

- Si la première valeur de troponine est élevée, des dosages séquentiels d'un marqueur précoce comme myoglobine peuvent être employés pour détecter un nouvel épisode.

Cinétique des nouveaux marqueurs :

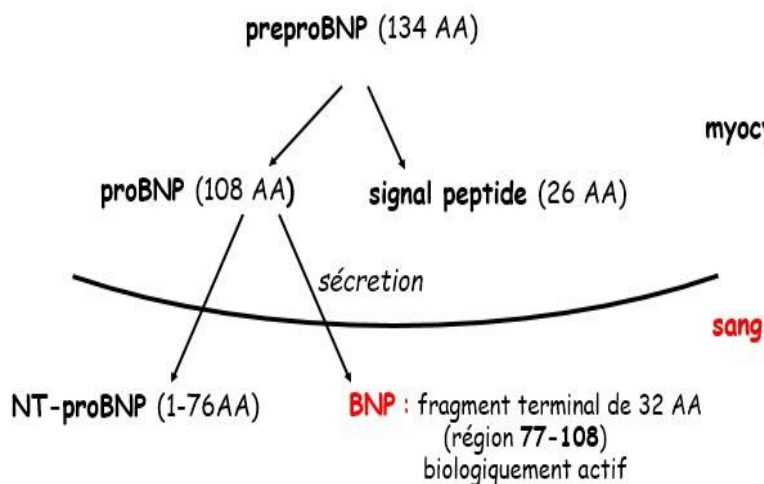


Biochimie de l'insuffisance cardiaque : NT proBNP

Le Pro-BNP (Pro Brain natriuretic peptide) est le précurseur du BNP « Neuro-hormone » cardiaque découverte en 1988.

Sa libération est liée à l'étirement du myocyte ou distension du ventricule(stimuli mécaniques) par expansion du volume ou augmentation de la pression ventriculaire.

Il représente donc un bon témoin de la dysfonction ventriculaire gauche et du remodelage myocardique post-infarctus lui-même dépendant de la nécrose.

Libération du NT-proBNP :**Comparaison BNP vs. NT-proBNP :****Libération de BNP à partir des myocytes****Comparaison BNP vs. NT-proBNP**

Caractéristiques	BNP	NT-proBNP
MM (kDa)	3,5	8,5
Action hormonale	oui	non
Demi-vie	20 min.	120 min.
Élimination	N.E.P.	Rein
	Rein +/-	
stabilité	+/-	++
Variation avec âge	+ +	+ + +
Seuil Diagnostique	100 ng/l	< 75 ans : 125 ng/l > 75 ans : 450 ng/l

Interet du NT proBNP :

Diagnostic et pronostic des dysfonctions ventriculaires diastoliques : sévérité de l'IC.

diagnostic des dyspnées d'étiologie difficile :

- Dyspnée d'origine cardiaque vs d'origine pulmonaire.
- Forte valeur prédictive négative.
- Stratification de risque des syndromes coronariens aigus :

> Suivi post-infarctus (pronostic).

> Angor instable.

efficacité thérapeutique : marqueur de choix pour évaluer l'efficacité du traitement de l'IC.

NT-proBNP et fonction rénale :

L'interprétation des valeurs de BNP et surtout du NT-proBNP doit prendre en compte l'évaluation de la fonction rénale.

Conclusion :

En conclusion, l'optimisation de l'usage des biomarqueurs s'oriente à l'heure actuelle vers des stratégies multimarqueurs, dans l'estimation de l'atteinte myocardique ou le développement de scores pronostics associant troponine, peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque.