

# **LES BIOMARQUEURS CARDIAQUES**

3e Année de Médecine UE11- Cours de Biochimie

Dr S. ZATOUT

## **PLAN**

- 1. INTRODUCTION**
- 2. DEFINITION D'UN BIOMARQUEUR**
- 3. LES MARQUEURS CARDIOVASCULAIRES**
- 4. LE SYNDROME CORONARIEN AIGU (SCA)**
- 5. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES ACTUELS**
  - 5.1. TROPONINE**
  - 5.2. MYOGLOBINE**
  - 5.3. CK-MB**
- 6. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE (IC)**
- 7. CONCLUSION**

## 1. INTRODUCTION :

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), LDH (lactate déshydrogénase). Dès les années 1990, des techniques de dosage utilisables en urgence ont été mise au point pour l'amyoglobine (1993), la troponine I (1995). Enfin, depuis les années 2000 sont apparus les peptides natriurétiques.

## 2. DEFINITION D'UN BIOMARQUEUR :

**2.1. Définition** : un biomarqueur désigne une caractéristique mesurée objectivement (c'est à dire avec une précision et une reproductibilité suffisante).

Les biomarqueurs correspondent à des paramètres biologiques (génétiques, protéines, métabolites) Il est évalué comme indicateur :

- De processus physiologiques normaux (dosage de la  $\beta$ HCG pour la grossesse)
- De processus pathologiques : le dépistage médical (recherche d'une maladie dans une population), ou le diagnostic (caractérisation d'une maladie chez un individu)
- De l'action de médicaments (dosage plasmatique du médicament) : la réponse à un traitement médical, la rechute après traitement ou la toxicité d'une molécule.

Il s'agit le plus souvent d'un dosage ou de la présence d'une molécule dans : le sang, les urines, moins souvent le LCR ou d'autre liquide.

**2.2. Le marqueur biologique idéal doit avoir** : Sensible, Spécifique, Stable dans le temps, Facile à doser, Coût peu élevé.

## 3. LES MARQUEURS CARDIOVASCULAIRES :

- ✓ Enzymes et protéines intracellulaires, libérées dans la circulation sanguine lors d'une souffrance cardiaque (ex : infarctus du myocarde) : **Troponine, Myoglobine, CPK.**
- ✓ Hormone peptidique libérée par les cellules myocardiques en cas de surcharge volumique (ex insuffisance cardiaque) : **Pro BNP.**

**. Critères d'un marqueurs cardiaques :**

- Haute sensibilité : Concentration élevée dans myocarde
- Haute spécificité : Marqueur présent exclusivement dans le myocarde.
- Relargage rapide :(diagnostic précoce) et Demi-vie longue :(diagnostic plus tardif)
- Caractéristiques analytiques : résultat disponible rapidement
- Méthode de dosage simple, automatisée, Peu (pas) d'interférences

## 4. LE SYNDROME CORONARIEN AIGU (SCA) :

### 4.1. DEFINITION :

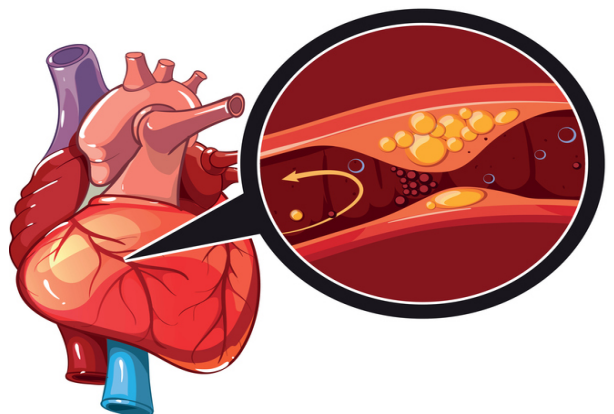
- Le SCA est un syndrome correspondant à une douleur thoracique de survenue récente et secondaire à une atteinte d'une artère coronaire. C'est une entité clinique et biologique qui regroupe l'ensemble des ischémies myocardiques : l'angor instable, l'infarctus du myocarde (IDM), ou mort subite.

- C'est une Souffrance cellulaire, qui entraîne la libération de son contenu dans le sang :

La cellule contient de nombreux éléments : noyau, mitochondries, lysosomes... et des protéines, dont des enzymes, une lésion de la membrane entraîne une sortie de ces éléments à l'extérieur de la cellule.

La cellule en souffrance relargue ces éléments, jusqu'à une nécrose plus ou moins complète. On les retrouvera donc dans la circulation sanguine. Le degré de libération augmente en fonction du degré de souffrance cellulaire.

- Le syndrome coronarien aigu SCA est dû le plus souvent à une athérosclérose. Il constitue une des principales urgences diagnostiques et thérapeutiques. Le gain de survie est d'autant plus important que la reperfusion du myocarde soit précoce.



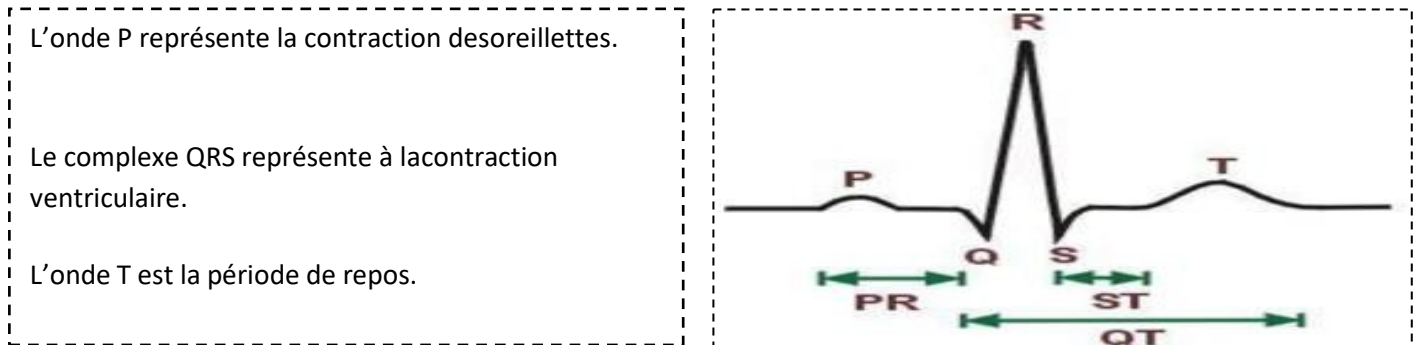
## 4.2. CLINIQUE :

- Signes classiques d'un infarctus aigu : douleurs thoraciques constrictives rétro sternales, irradiant ou pas dans le bras gauche, évoluent depuis 30 minutes et résistants aux dérivés nitrés. Souvent associés à des troubles digestifs, sueurs, pâleur, malaise général.
- Certains IDM restent silencieux.

**Diagnostic du SCA :** Contexte clinique + modifications électriques (ECG) + modifications biologiques ECG :

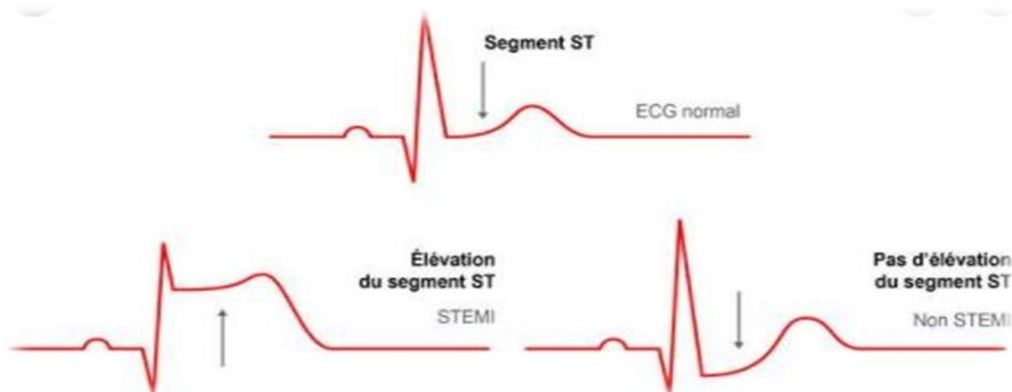
Un électrocardiogramme est l'examen de première intention réalisé devant une douleur thoracique d'origine coronaire. Idéalement, l'ECG est réalisé pendant la douleur.

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 (SCA ST+) aspect reflétant une obstruction coronaire aiguë 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 sert pour suivre la cinétique uniquement)
- soit sans sus-décalage du segment ST : (SCA ST-) 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.



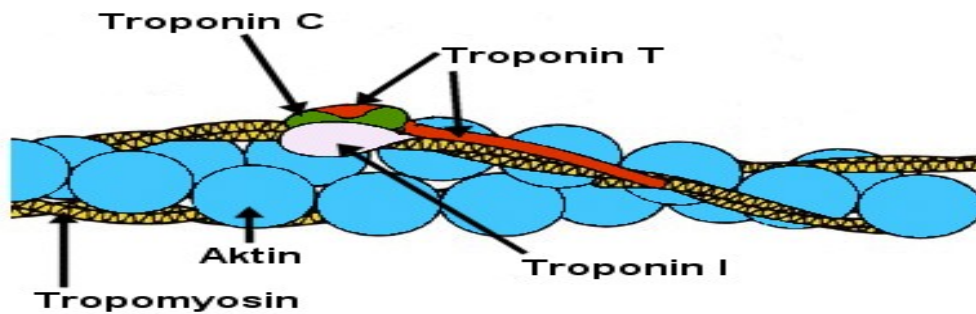
## 5. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES ACTUELS :

### 5.1 TROPONINES :

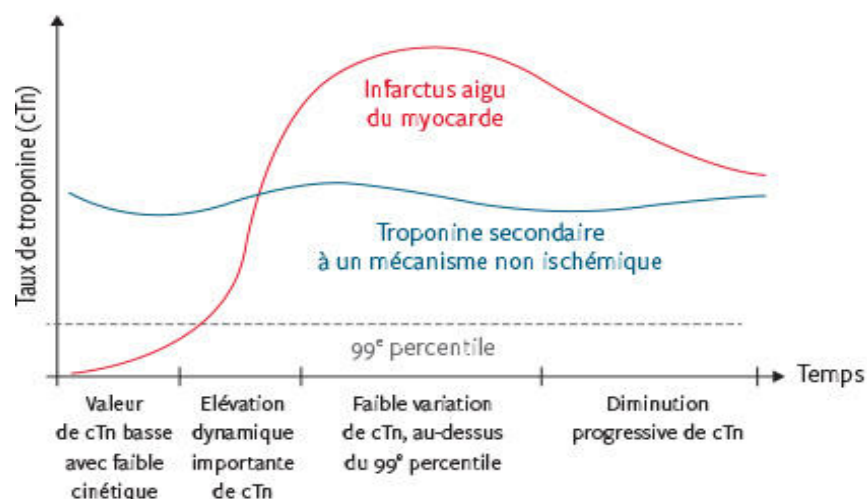
Le plus utilisé en pratique : Complexe protéique situé dans la myofibrille qui intervient directement dans la contraction du muscle strié. Il associe 3 sous-unités : **C** : fixe le calcium, **I** : empêche la contraction en l'absence de calcium, **T** : lie le complexe troponine à la tropomyosine.

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

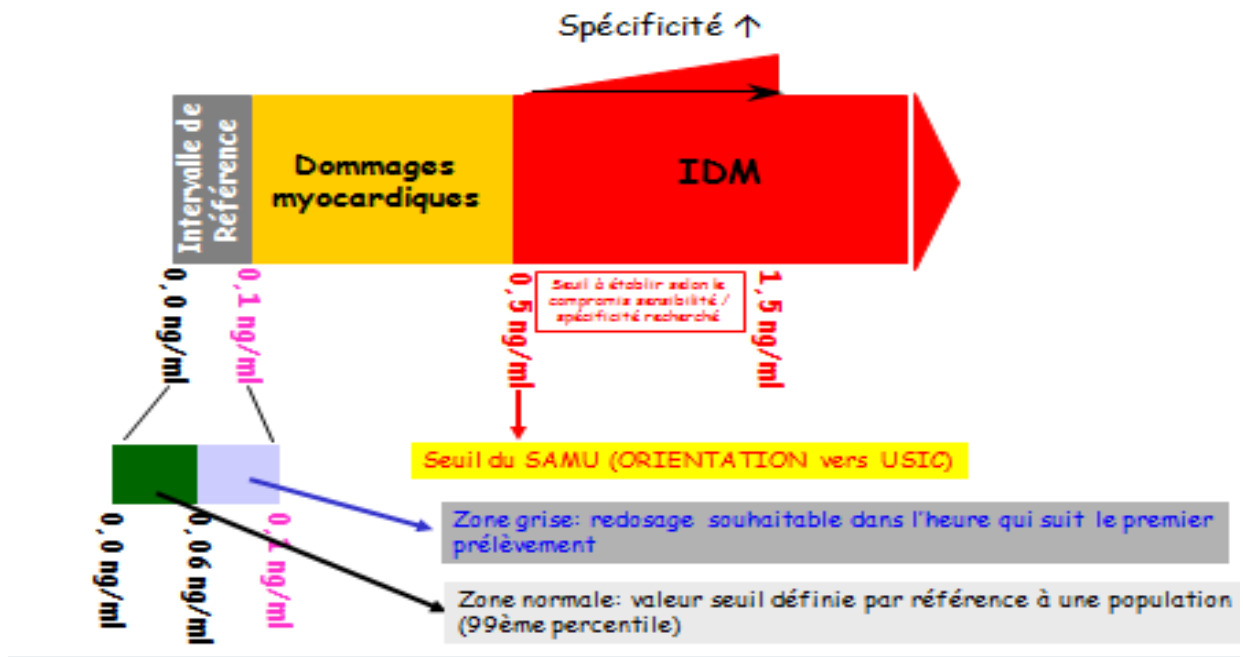
- **La troponine C** est identique dans les cellules musculaires squelettiques et cardiaques,
- **Les troponines T et I** sont différentes dans le muscle squelettique et cardiaque. Les troponines Tc et Ic sont 13 fois plus nombreuses que les CPK expliquant une bien meilleure spécificité.



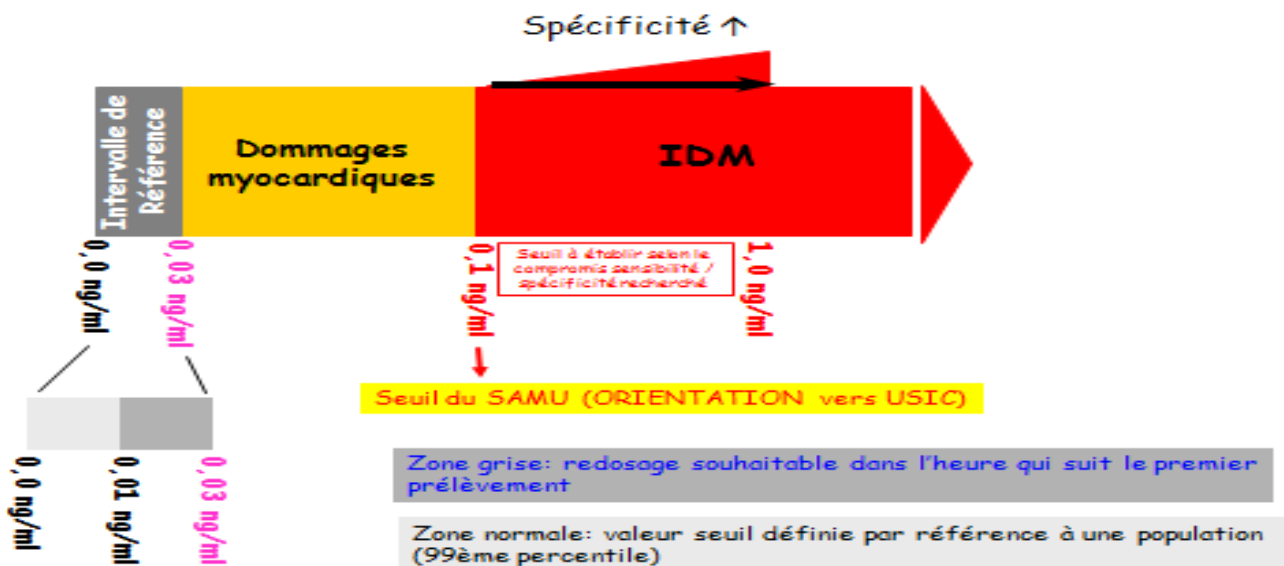
- **La cinétique** : augmente 3 à 12 heure après un IDM, pic vers 24 heure, retour à la normale vers 5-14<sup>e</sup> jour. La normalisation est plus lente en l'absence de reperfusion.
- **Dosage** : Le dosage des TnIc et TnTc est immunochimique, repose sur l'utilisation d'anticorps spécifiques, Le prélèvement sanguin doit se faire sur tube Héparine de lithium. L'EDTA est à éviter car il chélate le calcium et provoque la rupture des complexes d'où forte proportion de Troponine libre.
  - 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 suivre la cinétique et rechercher un IDM débutant. Si la suspicion clinique est forte avec une troponine négative à 6h un suivi sur 12- 24 heures est recommandé.
  - L'analyse peut se faire sur des **lecteurs rapides type Point of care (POC)** dans le cadre de la biologie délocalisée : la durée de la mesure de la troponine T est de 12 minutes et l'intervalle de mesure est de 0,1- 2 ug/L.
- **Troponine comme marqueurs biologiques de la nécrose myocardique** :
  - Les troponines représentent les marqueurs biologiques de choix et de référence de la nécrose myocardique (**TnT et TnI**). Elles sont indispensables au diagnostic et au pronostic des SCA dont elles améliorent la prise en charge thérapeutique.
  - Toute élévation dans un contexte d'ischémie myocardique voire de douleur thoracique atypique doit être considéré comme un infarctus du myocarde.
  - La troponine mesurée est toujours **cardiospécifique** ; mais cette **cardiosélectivité, n'est pas synonyme de thrombose coronaire +++**.
  - Grace aux progrès analytiques, de nouvelles méthodes de **dosage hypersensible (HS) Troponines T hypersensibles (TnT Hs) ou Ultra-Sensible (US) Troponines I ultrasensibles (TnI Us)**, ont permis d'améliorer encore la sensibilité et la spécificité par rapport à la méthode de référence, en permettant de **détecter l'IDM 3 heures après l'apparition de la douleur thoracique**. Ils permettent une détection à la fois plus sensible et plus précise des faibles concentrations de troponines. Ils ont par conséquent une excellente **valeur prédictive négative (VPN)**, jusqu'à 100% pour l'IDM ; un (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+, **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)**.



## La Troponine Ic : seuils décisionnels



## La Troponine Tc : seuils décisionnels



### ➤ Autres causes d'augmentation de la TnT hs en dehors du SCA :

Les troponines augmentent également dans les autres atteintes cardiaques mais faiblement par rapport au SCA : insuffisance cardiaque, crise hypertensives, arythmie cardiaque sévère, myocardite, valvulopathie, anémie sévère, atteinte toxique (chimiothérapie cardiotoxique, intoxications médicamenteuses...) ....

## 5.2. MYOGLOBINE :

Petite protéine formée d'une chaîne unique de 154 aa + noyau porphyrinique (ion fer au centre). C'est une protéine héminique, non enzymatique, vectrice de l'oxygène de la membrane à la mitochondrie afin d'assurer la respiration cellulaire. Chez les sujets sains elle varie entre 6-80 ng/l.

Elle est synthétisée par les cellules musculaires dont le myocarde.

- **La cinétique** : augmente environ 2 heures après un IDM (faible poids moléculaire), et atteint sa valeur maximale entre 4 à 12 heures ; Elle possède une **VPN élevée** : une absence d'augmentation peut permettre un diagnostic d'exclusion de l'IDM (répéter les tests) et disparaît 24 heures après l'IDM.
- **Dosage** : se faire par des méthodes immunologiques par turbidimétrie ou néphélométrie Valeurs normales : 20 à 70 µg/l.

### ➤ Intérêt :

- marqueur le plus précoce de nécrose, marqueur sensible.
  - **Le suivi de reperfusion** : Après résolution de l'ischémie, elle diminue ensuite relativement vite pour retomber à son niveau normal après environ 24 heures.
  - **Le diagnostic d'une récurrence précoce (Ré-infarctus) (entre 7 et 14ème j)** Mais n'a **aucune spécificité cardiaque** ;
  - Elle peut être augmentée également dans certaines maladies musculaires, inflammatoires, et insuffisance rénale grave.
- Vu son manque de spécificité, ce dosage n'est plus recommandé.**

### 5.3. CK-MB :

Isoforme de la créatine kinase le plus spécifique du cœur.

**La cinétique** : augmente 3 à 12 heures après le début de l'infarctus, avec un pic entre 18 à 24 heures, se normalise en 2 à 3 jours

**Dosage** : immunochimique, valeurs supérieures normales : 6ug/l

**Usage diagnostique** : Tend à être supplanté comme usage diagnostique car la mesure de la troponine sanguine a une meilleure sensibilité, mais a un intérêt dans le suivi de la reperfusion (Sa cinétique raccourcie si la thrombolyse est efficace).

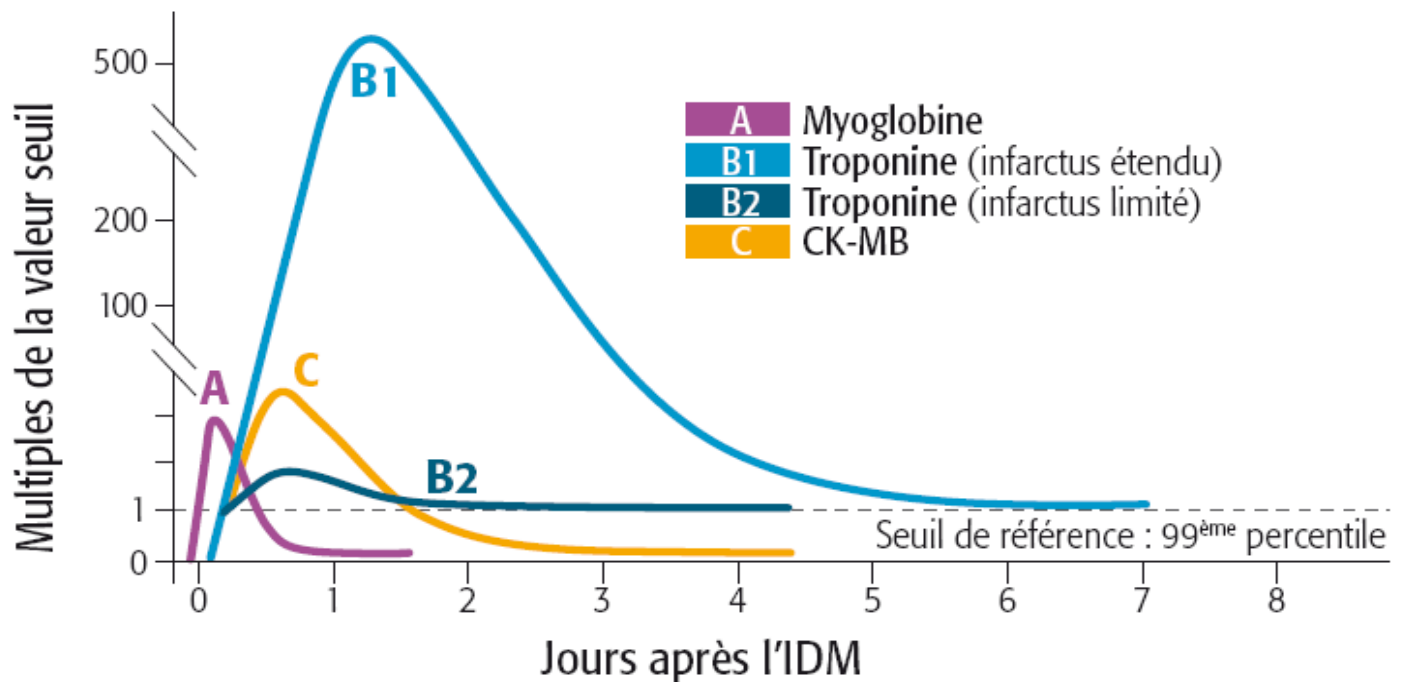


Schéma : Cinétique des différents marqueurs de l'ischémie cardiaque

## 6. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE (IC) :

### 6.1. DEFINITION :

L'insuffisance cardiaque est définie comme l'incapacité mécanique progressive du muscle cardiaque à assurer un débit cardiaque suffisant pour les besoins de l'organisme. C'est une pathologie du sujet âgé +++

Les Conséquences de cette incapacité d'éjection de la pompe ventriculaire gauche sont : **hypertrophie myocardique, vasoconstriction et rétention hydrosodée.**

L'organisme va réagir simultanément par **activation de peptides natriurétiques ANP, BNP** qui vont permettre une :

- **Contre-régulation vasodilatatrice**
- **Augmentation de l'excrétion hydrosodée**

### 6.2. CLINIQUE :

- Des symptômes (dyspnée, fatigue)
- Des signes caractéristiques (tachycardie, polypnée, râles crépitants pulmonaires, épanchement pleural, turgescence jugulaire, œdème périphérique, hépatomégalie)
- Une preuve objective d'une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur au repos (cardiomégalie, soufflecardiaque, anomalie à l'échocardiogramme).

**6.3. ETIOLOGIES** : HTA, cardiomyopathie, causes toxiques, hémochromatose, pathologies coronaires.



#### 6.4. MARQUEURS : LES PEPTIDES NATRIURETIQUES :

La famille des peptides natriurétiques comprend trois peptides :

**ANP peptide natriurétique auriculaire** produit par les cellules cardiaques des oreillettes,

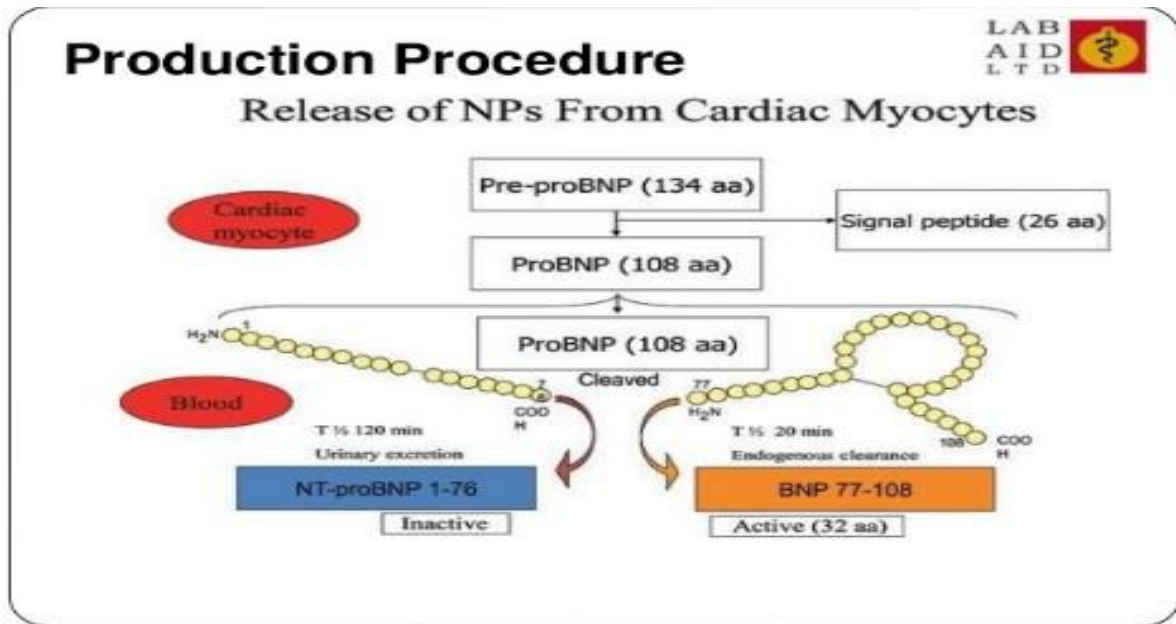
**BNP peptide natriurétique cérébrale** produit par les cellules cardiaques du ventricule,

**CNP peptide natriurétique de type C** d'origine endothéliale.

✓ **Le BNP (Brain natriuretic peptid)** : 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 cellules 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 76 aa une glycoprotéine dépourvue d'activité biologique avec une demi-vie de 120min. Tous deux spécifiques de la dysfonction ventriculaire.



Le BNP a une action antagoniste du système rénine-angiotensine- aldostérone-vasopressine ; il exerce ainsi des effets diurétiques, natriurétiques et vasodilatateurs et compense donc les conséquences de l'insuffisance cardiaque. Leur taux plasmatique s'élève en cas d'insuffisance cardiaque.

-Le BNP et le NT-proBNP ne sont pas des marqueurs spécifiques de l'insuffisance cardiaque. En effet, d'autres pathologies (insuffisance rénale, diabète, troubles thyroïdiens ou surrénaliens...) peuvent entraîner une sécrétion de peptides natriurétiques.

**Dosage :** Le dosage du BNP et NT-proBNP se fait par des méthodes immunochimiques,

Le prélèvement se fait sur sérum ou plasma.

La centrifugation et la décantation doit être immédiate dès la réception de l'échantillon.

Le paramètre est stable 24 heures à 3 jours à +4°C et 1 an après congélation à - 20°C.

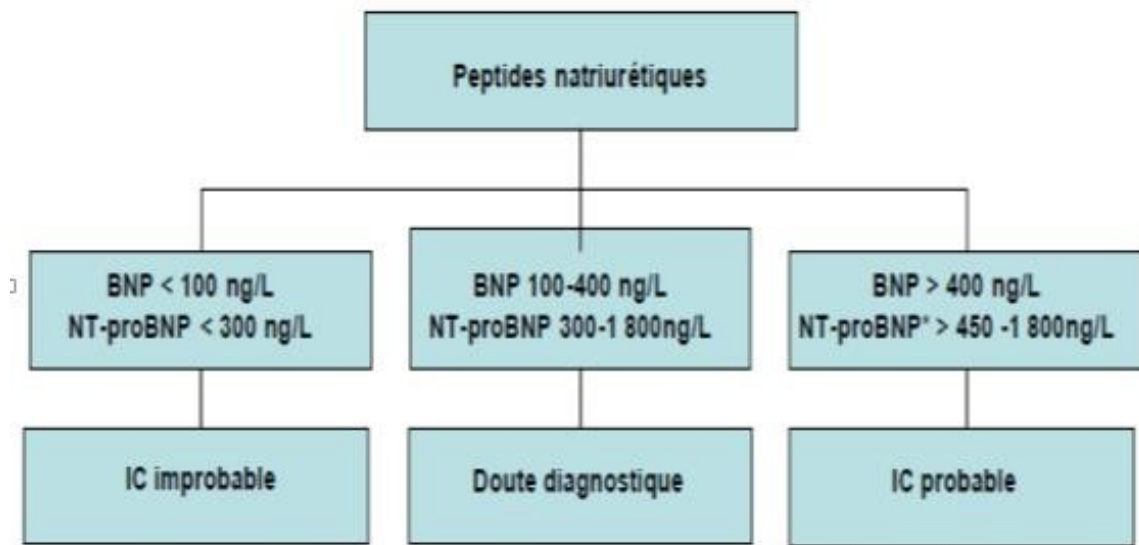
- Dispositifs destinés à la biologie délocalisée : la durée de la mesure du NT-Pro BNP est de 12 minutes et l'intervalle de mesure est de 60-3000 ng/L.

Les taux de BNP et NT-proBNP varient en fonction de l'âge, le sexe, IMC et de la fonction rénale.

#### Intérêt :

-Dans la discrimination en urgence de l'insuffisance cardiaque, des dyspnées d'origine pulmonaires, Ces dosages doivent être associés à un ECG et un cliché thoracique.

- intérêt pronostique dans l'insuffisance cardiaque et le SCA et dans le suivi thérapeutique de l'IC (marqueur de choix pour évaluer l'efficacité du traitement de l'IC).



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



## 7. 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 aigu.

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.