

LES BIOMARQUEURS CARDIAQUES

4^{ème} année pharmacie

Dr BOUKHELKHAL

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 la myoglobine(1993), la troponine I(1995).

Enfin, depuis les années 2000 sont apparus les peptides natriurétiques.

I. DEFINITION D'UN BIOMARQUEUR

a) 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 β 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 .

b) Critères du marqueur idéal : Sensible, Spécifique, Stable dans le temps, Facile à doser, Coût peu élevé.

II. 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

III. LE SYNDROME CORONARIEN AIGU (SCA)

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.

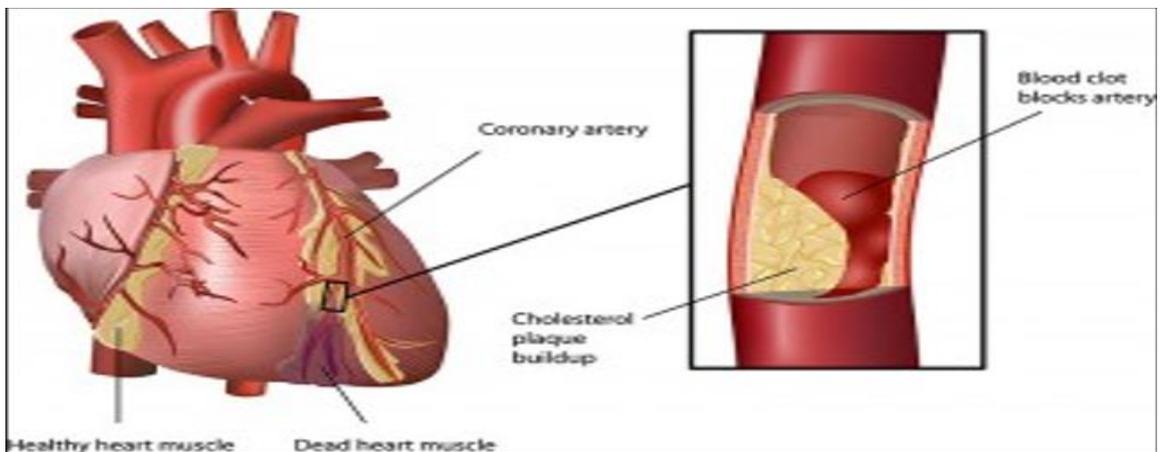
C'est une Souffrance cellulaire, qui entraîne la libération de son contenu dans le sang :

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 !

Physiopathologie : Le syndrome coronarien aigu SCA est du 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.



CLINIQUE :

- Polymorphes
- 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(EGC) + modifications biologiques

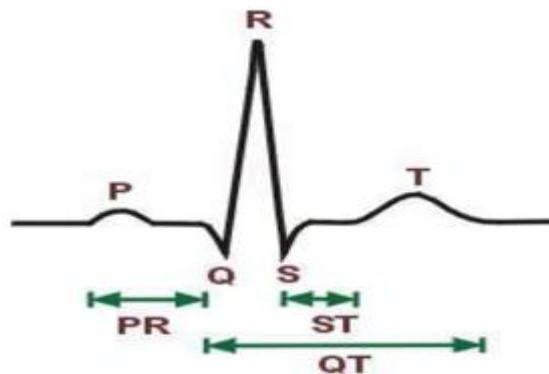
ECG : un électrocardiogramme est l'examen de première intention réalisé devant une douleur thoracique d'origine coronaire. Idéalement, l'ECG est réalisé pendant la douleur.

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

L'onde P représente la contraction des oreillettes.

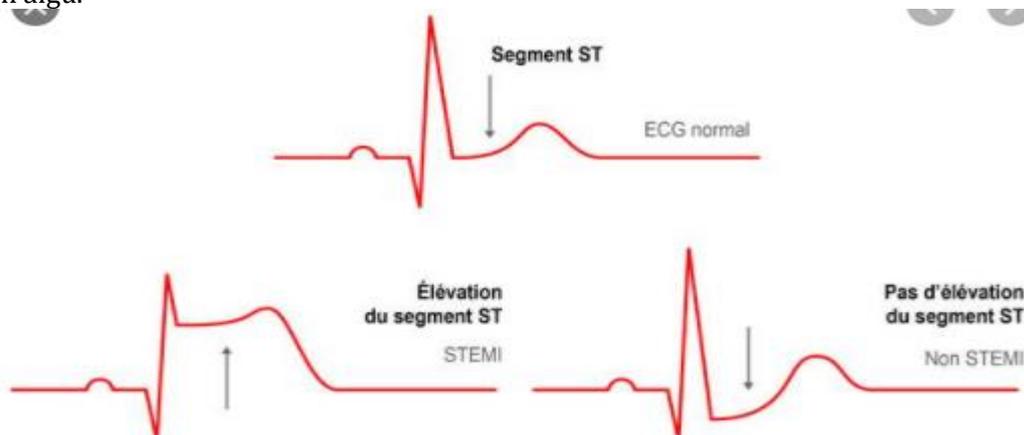
Le complexe QRS représente à la contraction ventriculaire.

L'onde T est la période de repos



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.



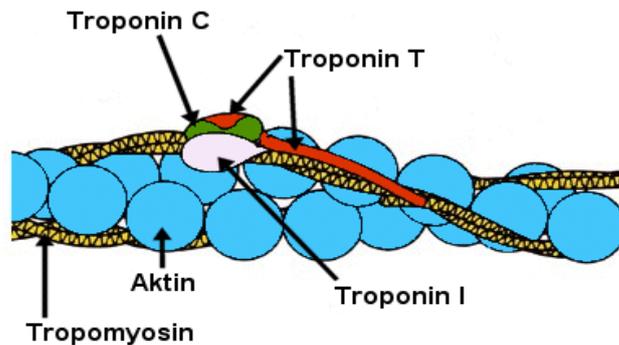
Les marqueurs biologiques actuels :

III-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 troponine 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.

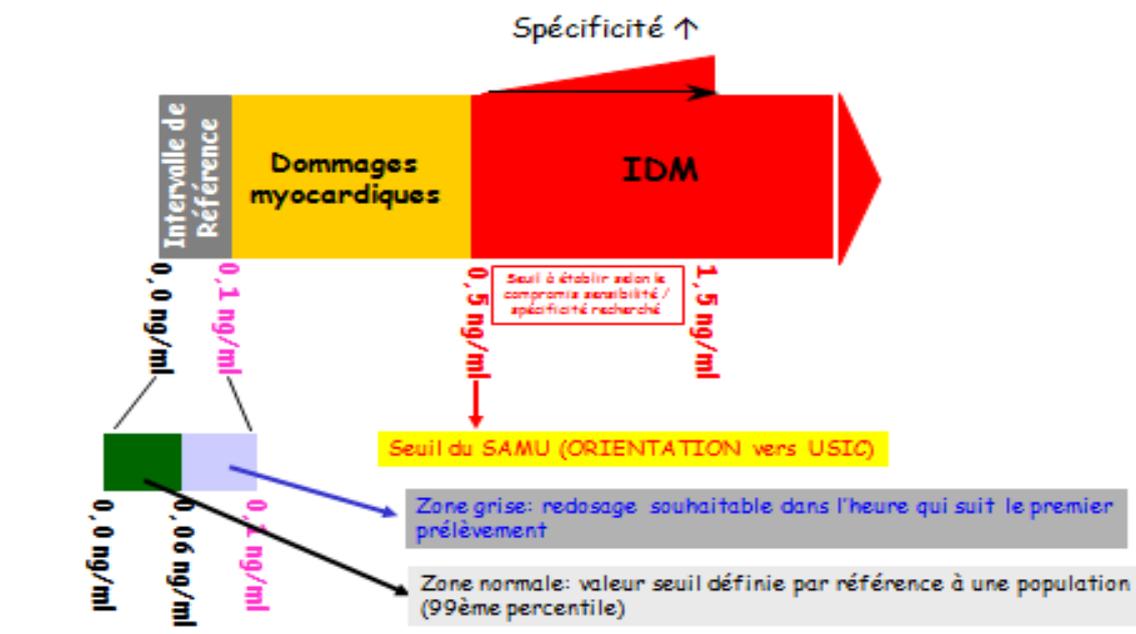


. La cinétique : augmente 3 à 12 heure après un IDM, pic vers 24 heure, retour à la normale vers 5-14e jour . La normalisation est plus lente en l'absence de reperfusion

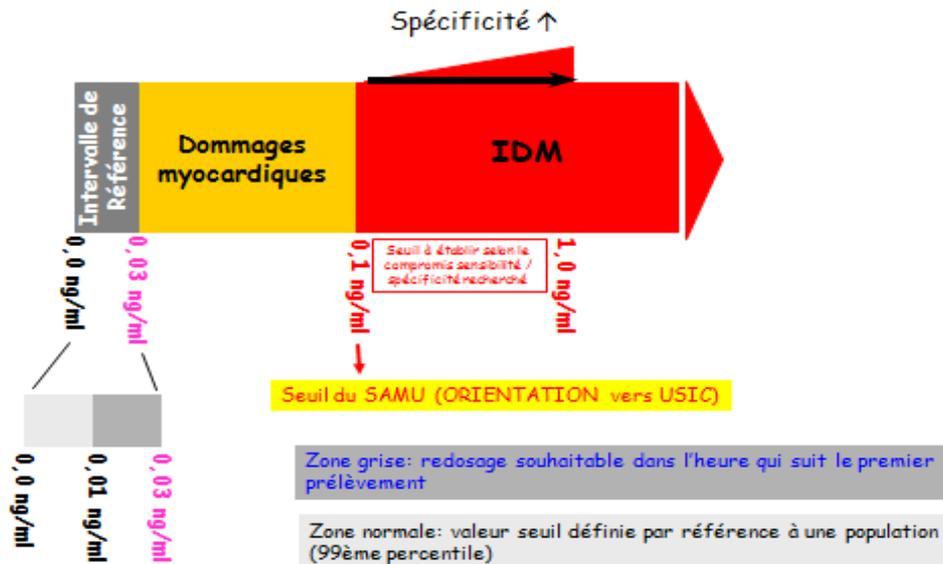
. Dosage : Le dosage des TnIc et TnTc est immunochimique, repose sur l'utilisation d'anticorps spécifiques . Devant un patient présentant les symptômes de SCA avec un ECG normal un cycle de dosage devrait être effectué : doser à l'arrivée et faire un second dosage 4-6 heures après pour suivre la cinétique 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.

La Troponine Ic : seuils décisionnels



La Troponine Tc : seuils décisionnels



Les troponine I et T sont des marqueurs très spécifiques de la souffrance myocardique, permet de suivre le traitement et la prise en charge.

Les troponines augmentent également dans les autres atteintes cardiaques mais faiblement par rapport au SCA : insuffisance cardiaque, crise hypertensives, troubles du rythme, myocardite, valvulopathie...

III-2/ MYOGLOBINE : Petite protéine formée d'une chaîne unique de 154 aa +noyau porphyrique (ion fer au centre). C'est une protéine hémique, non enzymatique, vectrice de l'oxygène de la membrane à la mitochondrie afin d'assurer la respiration cellulaire.

Elle est synthétisée par les cellules musculaires dont le myocarde.

.Cinétique : apparaît entre 2 à 3 heures avec un pic entre 9 à 12 heures 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, marqueur de récurrence précoce, mais marqueur non spécifique du myocarde ; présent dans toutes les lyses musculaires

III-3/ CK-MB : Isoforme de la créatine kinase le plus spécifique du cœur

.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 : 6µg/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

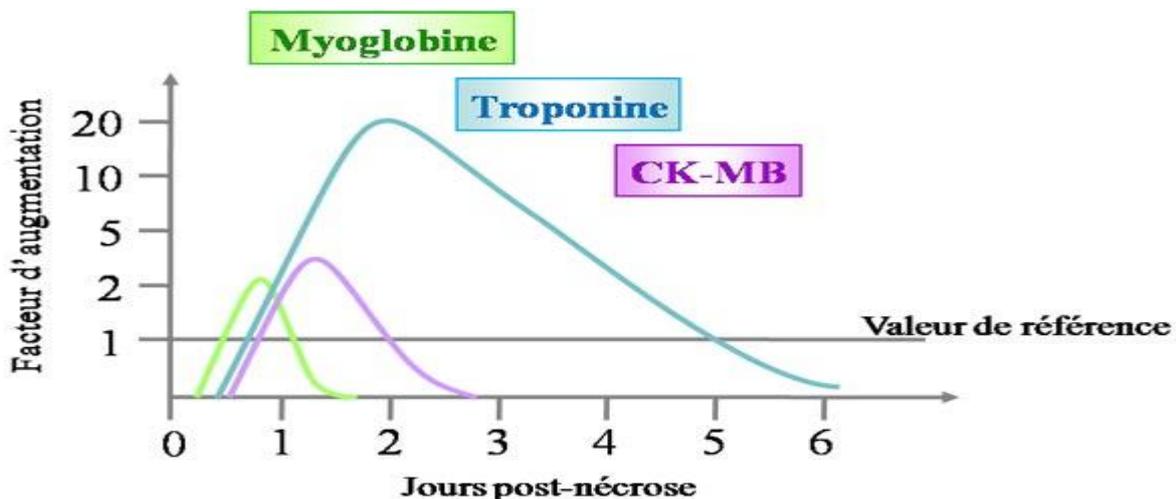


Schéma : Cinétique des différents marqueurs de l'ischémie cardiaque

IV. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE (IC)

DEFINITION : L'insuffisance cardiaque est l'impossibilité de la pompe cardiaque de maintenir un débit sanguin adapté aux besoins métaboliques de l'organisme. L'IC est associée à des taux élevés de mortalité.

PHYSIOPATHOLOGIE :

- Mécanisme initiateur : d'origine innée ou acquise par surcharge en pression ou destruction myocytaire.
- Pérennisation de l'agression myocardique.
- Surexpression d'hormone régulatrice : BNP et angiotensine II
- Fibrose myocardique : à l'origine d'une rigidité ventriculaire source d'oedème pulmonaire et de surmortalité

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, souffle cardiaque, anomalie à l'échocardiogramme)
- l'élévation du dosage des peptides natriurétiques.

ETIOLOGIES : HTA, cardiomyopathie, causes toxiques, hémochromatose, pathologies coronaires

MARQUEURS : LES PEPTIDES NATRIURETIQUES

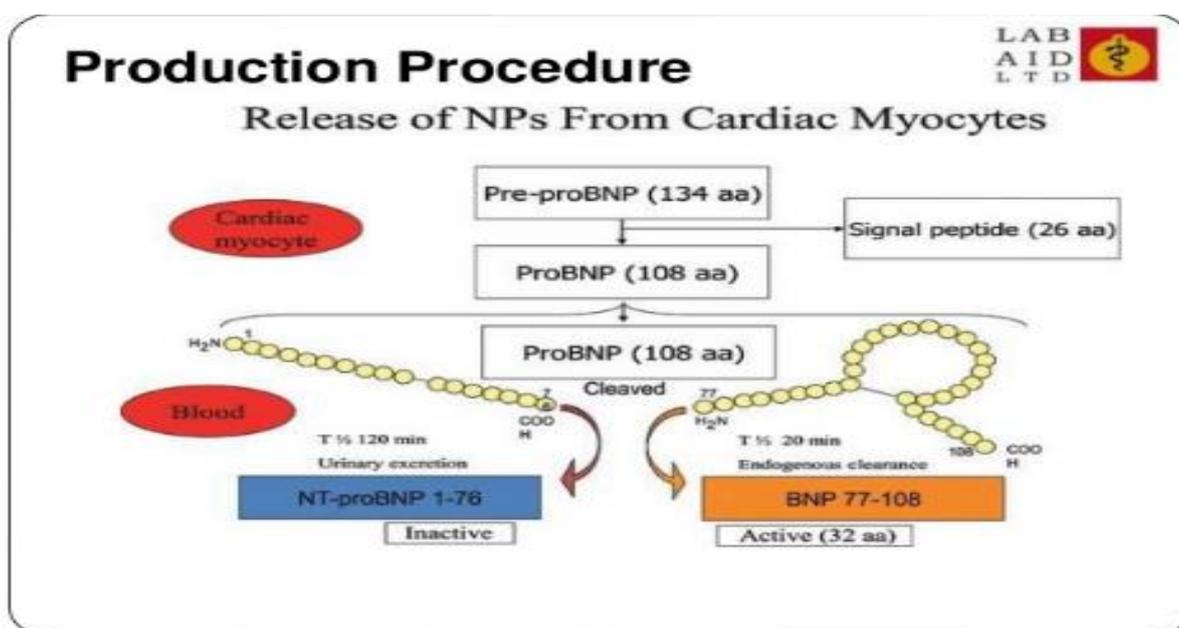
La famille des peptides natriurétiques comprend trois peptides :

- . 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.

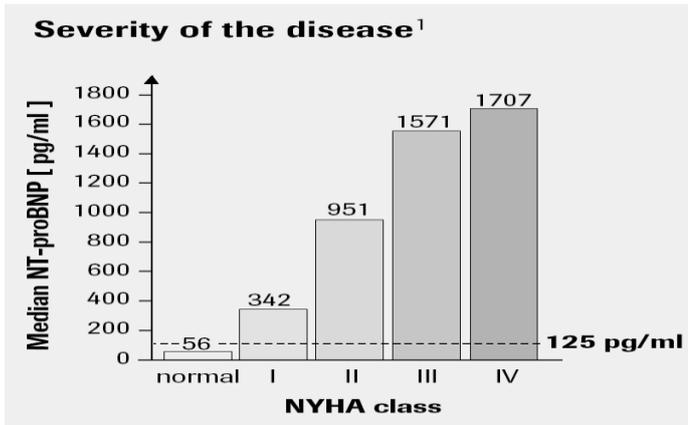
Le gène BNP code un précurseur de 134 aa , le pré proBNP transformé par protéolyse en proBNP (1-108) ce dernier sous l'action de la protéase est scindée en BNP forme active avec une demi vie de 20min et en NT-pro BNP de 76AA une glycoprotéine dépourvue d'activité biologique avec une demi-vie de 120min.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

Classification des insuffisances cardiaques et taux de NT-proBNP:



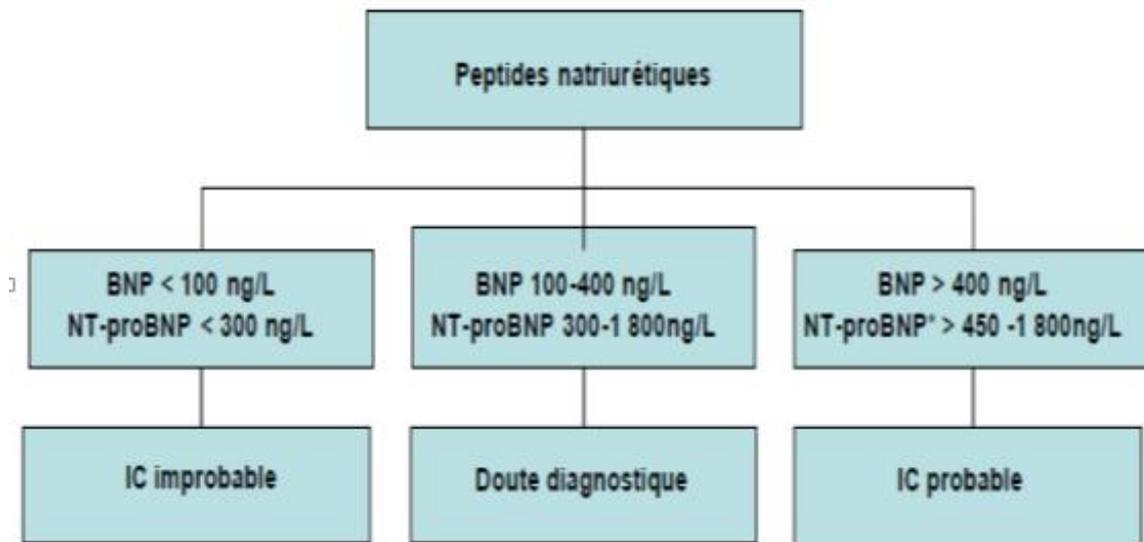
Stade I : pas de signe clinique
 Stade II : dyspnée d'effort important
 Stade III : dyspnée au moindre effort
 Stade IV : dyspnée au repos

MAIS une dyspnée aiguë n'est pas forcément signe d'une insuffisance cardiaque... Cela peut être simplement de l'asthme ou encore une embolie pulmonaire

DOSAGE :

Le dosage du BNP et NT-proBNP se fait par des méthodes immuno-chimiques, 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, IMC et de la fonction rénale,



* IC probable si NT-proBNP > 450 ng/L (< 50 ans), > 900 ng/L (50-75 ans), > 1800 ng/L (> 75 ans)



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