

## COURS N°2 : Biomarqueurs cardiaques

*Dans sa conclusion le prof a écrit qu'il fallait :*

- *Savoir définir un syndrome coronarien aigu*
- *Connaître les biomarqueurs du syndrome coronarien aigu*
- *Connaître les biomarqueurs de l'embolie pulmonaire*

- I. Définition d'un biomarqueur
  - a) Définition
  - b) Utilisation
  
- II. Syndrome coronarien aigu
  - a) Définition
  - b) Diagnostic clinique
  - c) Marqueurs
  
- III. Insuffisance cardiaque
  - a) Définition
  - b) Diagnostic clinique
  - c) Marqueur
  
- IV. Embolie pulmonaire
  - a) Définition
  - b) Diagnostic clinique
  - c) Marqueurs
  
- V. Autres biomarqueurs cardiaques
  - a) CRP
  - b) LDL cholestérol
  - c) Pression artérielle
  - d) BMI

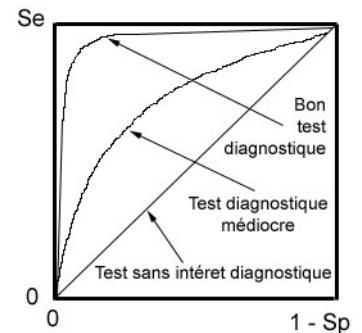
## I. Définition d'un biomarqueur (rappel)

a) Définition : un biomarqueur désigne une caractéristique mesurée objectivement (c'est à dire avec une précision et une reproductibilité suffisante). Il est évalué comme indicateur :

- De processus **physiologiques normaux** (*dosage créatinine pour la fonction rénale,  $\beta$ HCG pour la grossesse*)
- De processus **physiologiques pathologiques** (*dosage tau phosphorylée pour l'Alzheimer*)
- De **l'action de médicaments** (*dosage plasmatique du médicament*)

Un biomarqueur se définit par :

- **L'aire sous la courbe ROC** (0,5-1) : plus l'aire se rapproche de 1, plus il est performant
- **La sensibilité** : la capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée = capacité du biomarqueur à être positif chez les sujets malades.
- **La spécificité** : la capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée = capacité du biomarqueur à être négatif chez les sujets non malades.



b) Utilisation : dans le domaine médical un biomarqueur peut être utilisé :

- **Pour le dépistage médical** (recherche d'une maladie dans une population)
- **Pour le diagnostic** (caractérisation d'une maladie chez un individu)
- **Pour 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 dans le sang d'une protéine, ou de la présence d'une molécule dans les urines (plus rare dosage dans le LCR).

## II. Le syndrome coronarien aigu (SCA)

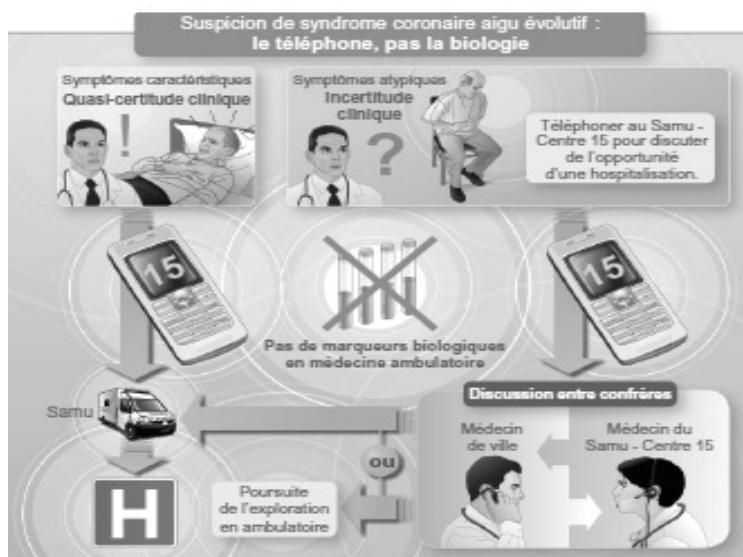
a) Définition : Le SCA est un syndrome correspondant à une douleur thoracique de **survenue récente** et **secondaire** à une **atteinte d'une artère coronaire**. C'est une entité clinique et biologique qui regroupe l'ensemble des **ischémies myocardiques** : l'angor instable, l'infarctus du myocarde (IDM) sans onde Q et l'infarctus trans-mural.

b) Diagnostic clinique : c'est une urgence thérapeutique qui nécessite une prise en charge hospitalière

- **Douleur thoracique intense** : début brutal, généralement prolongée, constrictive, rétro sternale en barre avec ou sans irradiations

→ On doit préciser sa liaison ou non avec l'effort, l'heure de son apparition, si elle diminue ou non avec le test de trinitrine

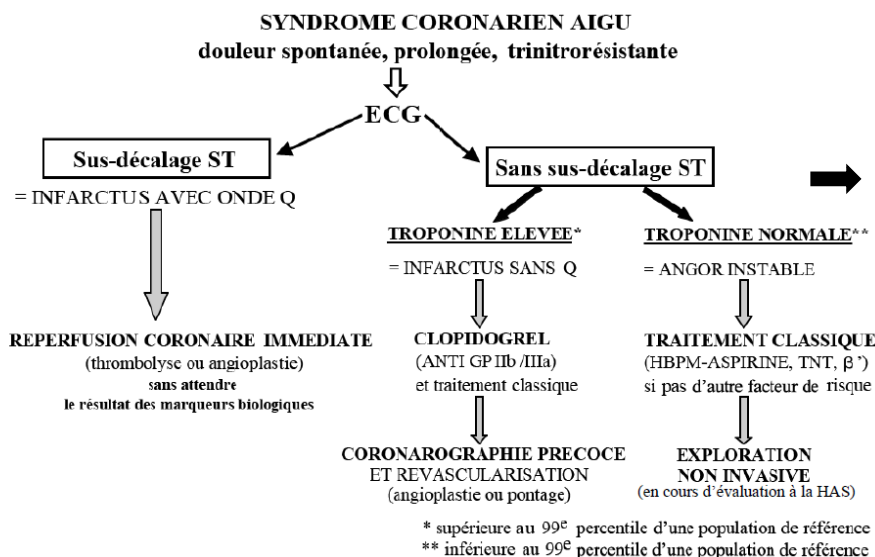
- **Durée de plus de 20 min**
- **Présence de facteurs prédisposants ou facteurs de risque** : Antécédents coronariens, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, tabagisme, diabète



Le diagnostic d'un syndrome coronarien aigu est avant tout clinique et c'est une urgence ! La biologie, soit le dosage des marqueurs, ne se fait donc pas en ville mais pendant l'hospitalisation (on fera alors une coronarographie pour voir si une artère coronaire est bouchée).

c) Marqueurs :

	Description	Variation du taux	Usage diagnostique
<b>TROPONINES</b> 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	- augmente <b>4-6<sup>e</sup> heure</b> après un IDM  - pic vers 12 <sup>e</sup> heure ; il est plus important en cas de thrombolyse (ce qui permet de vérifier son efficacité mais c'est un moins bon marqueur que la myoglobine)  - retour à la normale vers 9-14 <sup>e</sup> jour ; la normalisation est plus lente en l'absence de reperfusion	- Les <b>troponine I et T sont des marqueurs très spécifiques de la souffrance myocardique</b> : même si les troponines sont retrouvées dans tous les muscles, il y a des isoformes cardiaques I et T qui sont suffisamment différentes de celles musculaires pour être détectées en immunologie  - <b>dosage essentiel de l'isoforme troponine I</b> (la troponine T augmentant dans d'autres cas, sans souffrance myocardique comme l'insuffisance rénale et la dermatomyosite)  - marqueur <b>peu efficace</b> pour <b>évaluer la récurrence</b>
<b>MYOGLOBINE</b>	Protéine formée d'une chaîne unique de 154 aa (noyau porphyrinique + ion fer au centre). - <b>transporteur intracellulaire principal et stockage de l'oxygène</b> dans les <b>tissus musculaires</b> - impliquée dans la <b>dégradation du NO</b> (molécule très réactive et oxydante produite par respiration oxydative)	- Augmente <b>2-3 heures</b> après nécrose	-marqueur <b>le plus précoce de nécrose</b> -marqueur de <b>récurrence précoce</b> -marqueur <b>non spécifique du myocarde</b> ; présent dans toutes les lyses musculaires - <b>évalue l'efficacité de la reperfusion</b> coronaire - <b>bonne valeur prédictive négative</b> (si dosage fait au bon moment)
<b>CK-MB</b>	Isoforme de la créatine kinase le plus spécifique du cœur	- augmente <b>3-4 heures</b> après le début de l'infarctus - se normalise en 2-3 jours	Tend à être supplanté comme usage diagnostique car la mesure de la troponine sanguine a une meilleure sensibilité



Il s'agit d'un exemple d'arbre décisionnel cardiologique prenant en compte les dosages de biomarqueur au même titre que les examens fonctionnels

*CE N'EST PAS A CONNAITRE nous aurons largement le temps d'apprendre tout ça plus tard*

### III. L'insuffisance cardiaque (IC)

a) définition : L'IC est un syndrome clinique où les patients présentent :

- Des symptômes (dyspnée, fatigue)
- Des signes caractéristiques (tachycardie, polypnée, râles crépitants pulmonaires, épanchement pleural, turgescence jugulaire, œdème périphérique, hépatomégalie)

#### ET

- Une preuve objective d'une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur au repos (cardiomégalie, 3<sup>e</sup> bruit cardiaque, souffle cardiaque, anomalie à l'échocardiogramme, l'élévation du dosage des peptides natriurétiques)

b) Le Diagnostic repose sur l'échographie : une insuffisance cardiaque systolique est affirmée s'il y a une FE < 40-50% (FE= fraction d'éjection du ventricule gauche). Sinon, des critères de trouble de la relaxation et de dysfonction diastolique précis doivent être mesurés par un échographiste expérimenté pour affirmer l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP).

c) Marqueurs :

### LES PEPTIDES NATRIURETIQUES

→ description et action :

-Le BNP (brain natriuretic peptide) et NT-proBNP (fragment N-terminal du proBNP) sont les produits de clivage d'un précurseur, le proBNP. Ils sont majoritairement sécrétés par les cardiomyocytes.

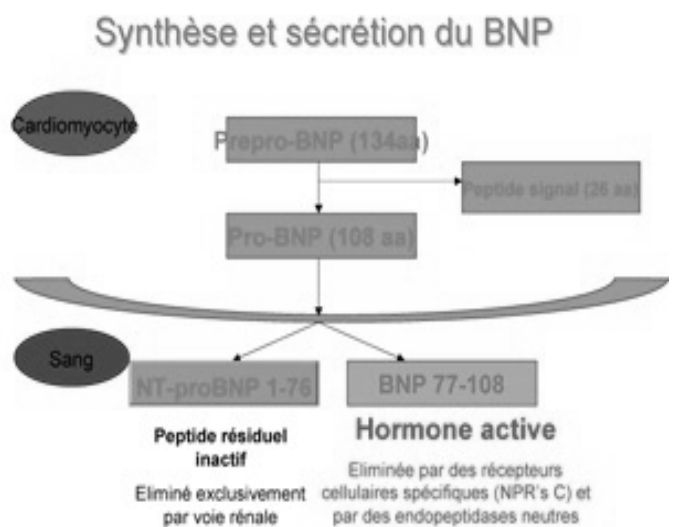
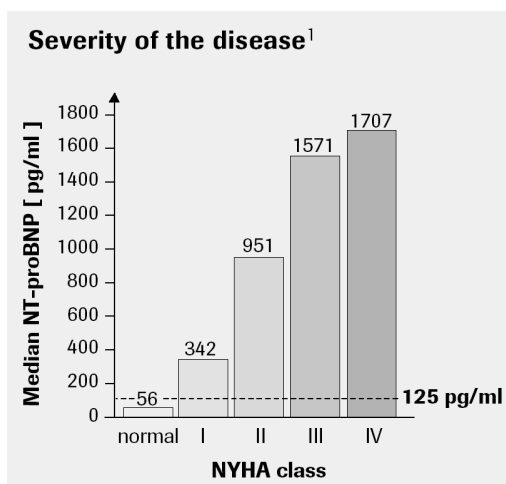
-Le BNP a une action antagoniste du système rénine-angiotensine- aldostérone-vasopressine ; il exerce ainsi des effets diurétiques, natriurétiques et vasodilatateurs et compense donc les conséquences de l'insuffisance cardiaque.

→ usage diagnostic :

-Leur **taux** plasmatique **s'élève** en cas d'insuffisance cardiaque, sous l'effet de l'étirement des fibres myocardiques.

-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 NYHA et taux de NT-proBNP: (la diapo 18 avec le tableau de classification est à titre indicatif, voilà ce qu'en a dit le prof)



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

Je vous épargne les diapos 22 et 23 qui sont encore des arbres décisionnels... je vous les mets quand même à la fin...

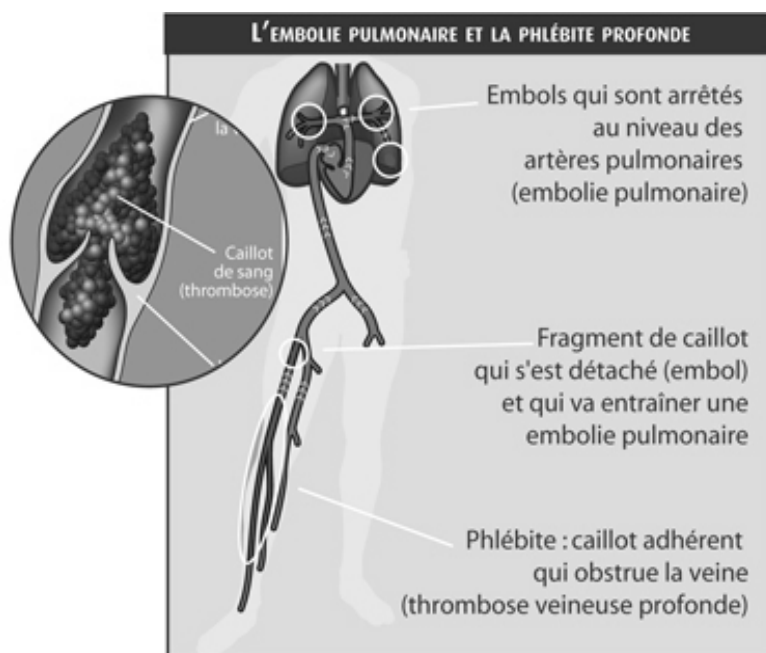
#### IV. L'embolie pulmonaire (EP)

a) définition: On parle d'embolie pulmonaire lorsqu'un caillot circulant dans le sang va obstruer l'artère pulmonaire.

C'est l'une des deux manifestations, avec la thrombose veineuse profonde (TVP), de la maladie thrombo-embolique.

Il y a un très fort risque de décès.

En soit, une phlébite profonde seule ne provoque pas de nécrose de la jambe, n'est pas mortel. Ce qui est grave c'est s'il y a détachement d'un fragment du caillot. Il va remonter jusqu'au cœur dans la veine cave inférieure, puis va être éjecté dans l'artère pulmonaire par le ventricule droit et créer l'embolie pulmonaire.



On établit ainsi un score clinique :

#### Probabilité Clinique et Embolie Pulmonaire :

Age > 65 ans	+1
Atcd personnel d'EP ou de TVP	+3
Chirurgie ou fracture < 1 mois	+2
Cancer actif ou rémission < 1 an	+2
Douleur spontanée du mollet	+3
Hémoptysie	+2
Fréquence cardiaque 75-94 bpm	+3
Fréquence cardiaque > 95 bpm	+5
Douleur provoquée et œdème MI	+4

Proba. Faible	Proba. Moyenne	Proba. Élevée
3	4 - 10	> 11

#### b) Diagnostic clinique :

→ Contexte clinique et antécédents :

- Cancer
- Immobilisation : alitement ou plâtre (→ piqure d'anticoagulants)
- Antécédents de TVP ou EP

→ Symptômes :

- Dyspnée
- Douleur thoracique type pleural
- Toux, malaise

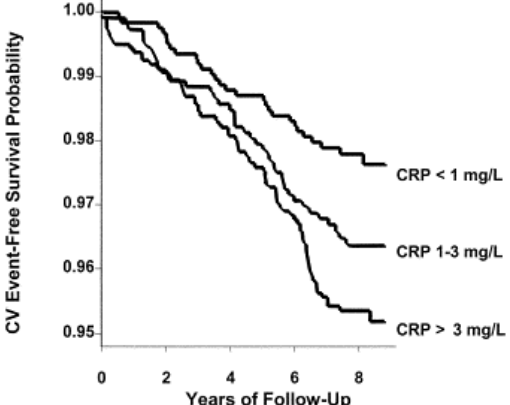
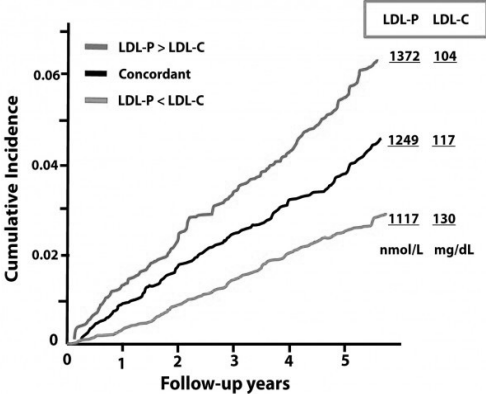
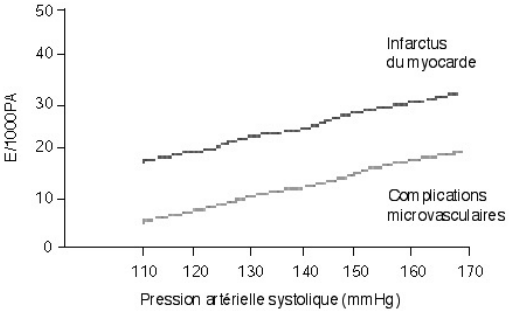
→ Signes cliniques :

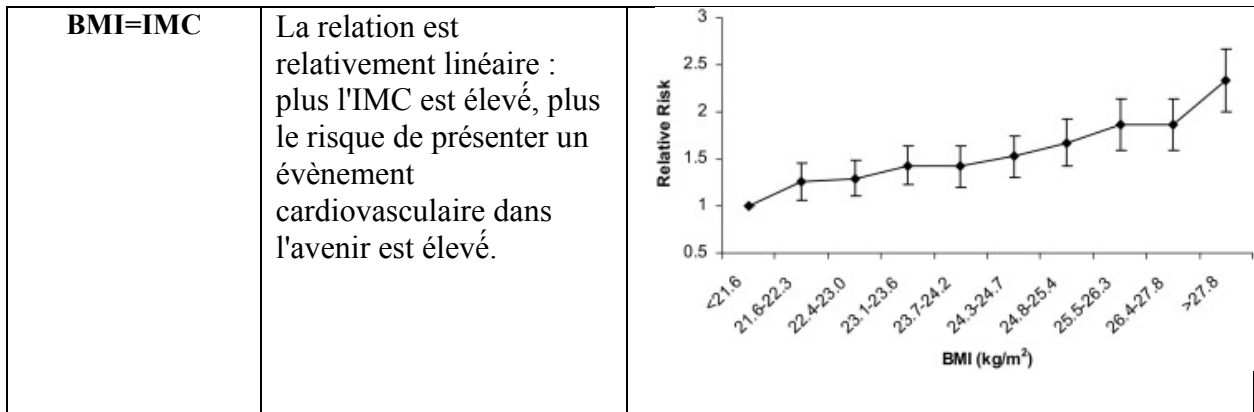
- Tachypnée FR > 16
- TVP membres inférieur
- FC > 10, hypotension, turgescence jugulaire

#### c) Marqueurs :

Moyens diagnostic :	description	Usage
<b>GAZOMETRIE ARTERIELLE</b>	-hypoxie < 85 mmHg -hypocapnie < 35 mmHg -Effet shunt = $PaO_2 + PaCO_2$ < 120 mmHg	-Sensibilité et Spécificité très faible -Peuvent être normaux →Aucun intérêt diagnostic -Intérêt pour l'évaluation de la gravité et pour la prise en charge thérapeutique
<b>D-DIMERES</b>	Produit de dégradation de la fibrine (élément final de la coagulation sanguine) lors du processus de fibrinolyse. (Dans le cas d'une thrombose)	Chez les patients en état de choc, une autre stratégie diagnostique doit être appliquée. La réalisation d'un test D-dimère est probablement inutile voire dangereuse, ne serait-ce que par le temps perdu à attendre le résultat.

V. Autres biomarqueurs cardiaques :

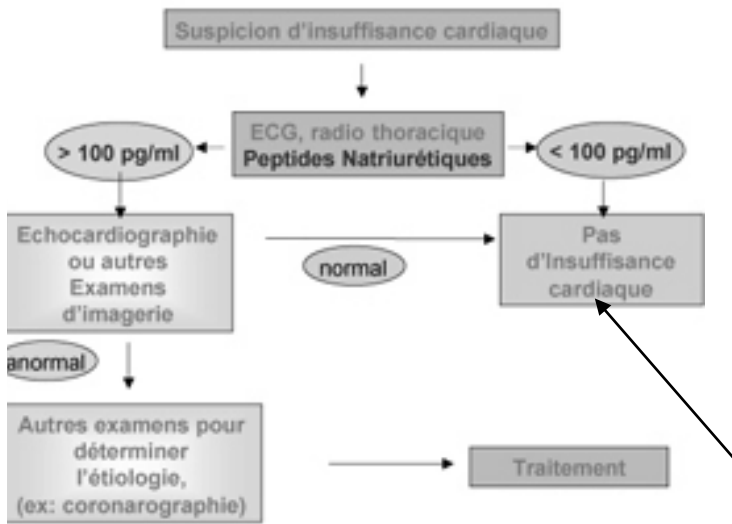
<p><b>CRP ULTRA SENSIBLE (US)</b></p>	<p>- CRP-us élément d'évaluation du risque cardiovasculaire ; ce dosage est surtout utilisé en épidémiologie : plus la CRP-us est élevé, plus le risque de présenter un événement cardiovasculaire dans le futur est important</p> <p>- Les personnes apparemment en bonne santé, mais dont la concentration de CRP-us se situe dans le quart supérieur des valeurs normales ont 2 à 4 fois plus de risque de présenter une obstruction des artères que celles dont les résultats sont dans les limites basses.</p>	 <p>CV Event-Free Survival Probability</p> <p>Years of Follow-Up</p> <p>CRP &lt; 1 mg/L</p> <p>CRP 1-3 mg/L</p> <p>CRP &gt; 3 mg/L</p> <p>courbe de survie : on suit 3 groupes, et on voit à des temps successifs le pourcentage de personnes n'ayant pas eu d'évènement cardiovasculaire</p>
<p><b>LDL CHOLESTEROL</b></p>	<p>- Les lipoprotéines de basse densité (ou LDL pour low density lipoprotein) sont un groupe de lipoprotéines de types et de tailles variables (18 à 25 nm de diamètre).</p> <p>- Leur fonction est de transporter le cholestérol, libre ou estérifié, dans le sang et à travers le corps pour les apporter aux cellules.</p> <p>- En s'accumulant dans les parois artérielles, les LDL-cholestérol constituent une plaque d'athérome et provoquent une diminution du diamètre des artères.</p> <p>→ plus les LDL sont élevés, plus le risque cardiovasculaire est élevé</p>	 <p>Cumulative Incidence</p> <p>Follow-up years</p> <p>LDL-P LDL-C</p> <p>LDL-P &gt; LDL-C</p> <p>Concordant</p> <p>LDL-P &lt; LDL-C</p> <p>1372 104</p> <p>1249 117</p> <p>1117 130</p> <p>nmol/L mg/dL</p>
<p><b>PRESSION ARTERIELLE</b></p>	<p>On observe une relation linéaire : plus la PA est élevée, plus le risque de faire un évènement cardiovasculaire dans les années à venir est élevé.</p>	 <p>EMIOOPA</p> <p>Pression artérielle systolique (mmHg)</p> <p>Infarctus du myocarde</p> <p>Complications microvasculaires</p>



Je vous mets ici les différentes diapos d'arbres décisionnels, le prof a bien précisé qu'ils n'étaient pas à connaître mais plus à comprendre. Dans la ronéo de l'année dernière ils sont plus expliqués (il s'agissait d'un nouveau cours donc il a du bien s'attarder alors que cette année pas du tout)

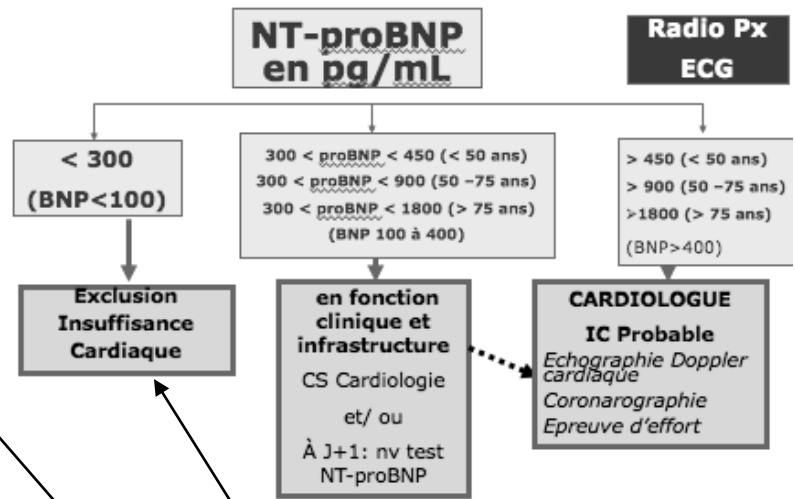
→ Pour l'insuffisance cardiaque et les dosages de BNP et NT-pro BNP

Algorithme décisionnel préconisé par la Société Européenne de Cardiologie.

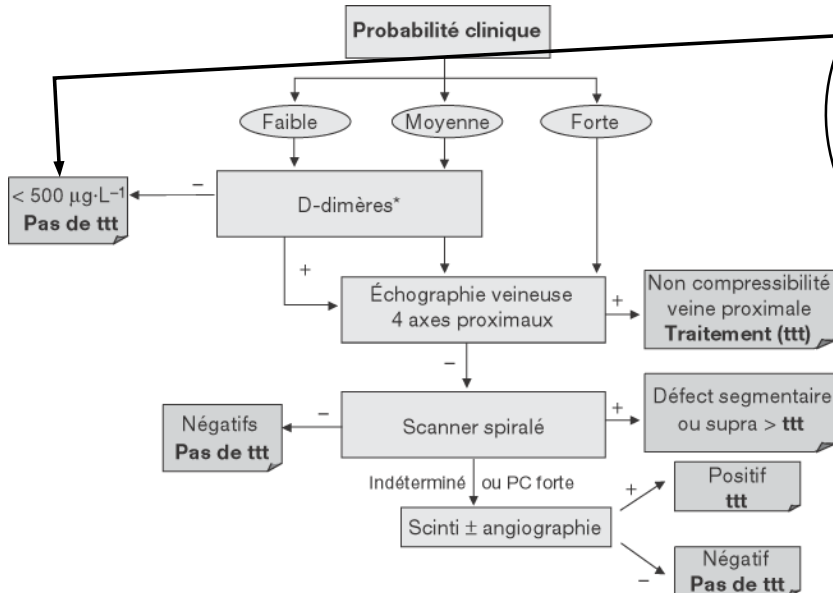


D'après Eur Heart J 2001; 22; 1527-60

**DYSPNEE AIGUE**



→ Pour l'embolie pulmonaire et les D-dimères



Car valeur prédictive négative forte (probabilité d'être non malade si biomarqueur est négatif)