

BIOMARQUEURS CARDIAQUES : état des lieux

RAAF R.N.

Service au Laboratoire de Biologie Médicale, Etablissement Hospitalier
El Biar, Faculté de Médecine d'Alger.

E-mail: nraaf@yahoo.fr

RÉSUMÉ :

Il aurait fallu plus de 25 ans pour passer d'un marqueur cardiaque non sensible et non spécifique (la créatine-phosphokinase) à des marqueurs à la fois sensibles et spécifiques (les troponines I et T). Depuis 10 ans seulement, les cliniciens ont vu ces biomarqueurs s'imposer comme le gold standard des marqueurs de l'ischémie myocardique, occuper une place centrale dans le diagnostic d'infarctus du myocarde. Les anciens marqueurs dits enzymes cardiaques sont aujourd'hui obsolètes et tombent en désuétude. L'utilisation des biomarqueurs a considérablement modifié la réflexion diagnostique et plus globalement la prise en charge des cardiopathies d'urgence. La plupart des sociétés savantes ont, à ce jour, intégré l'utilisation de ces outils dans les recommandations de bonne pratique clinique. Ils contribuent à la décision d'orientation aux urgences (triage). Depuis 2015, il existe un nouvel algorithme décisionnel intégrant le dosage de troponines hyper/ultra sensibles pour le diagnostic, à 1 h, de l'infarctus du myocarde chez les patients se présentant aux urgences pour douleurs thoraciques, basé sur les recommandations de l'European Society of Cardiology. Le nombre de publications consacrées aux biomarqueurs a crû de façon exponentielle, et il est difficile pour un non-initié de ne pas être perdu. Ce travail nous a permis de faire le point sur cette thématique.

Mots clés : Marqueurs cardiaques, Troponines hyper/ultra sensibles, Peptides natriuretiques type B, Cardiopathies d'urgence.

ABSTRACT: CARDIAC BIOMARKERS: state of play.

It has taken more than 25 years to move from a non-sensitive and non-specific cardiac marker (creatinine phosphokinase) to both sensitive and specific markers (troponins I and T). For only 10 years, clinicians have seen these biomarkers establish themselves as the gold standard for markers of myocardial ischemia, occupy a central place in the diagnosis of myocardial infarction. The old markers known as cardiac enzymes are now obsolete. The use of biomarkers has significantly changed diagnostic thinking and more generally the management of emergency heart disease. Most learned societies have so far incorporated the use of these tools into recommendations for good clinical practice. They contribute to the emergency referral decision. Since 2015 there is a new Decision algorithm integrating the troponin assay for the 1 hour diagnosis of myocardial infarction in patients presenting to the emergency for chest pain based on the recommendations of the European Society of Cardiology. The number of publications devoted to biomarkers has grown exponentially, and it is difficult for the uninitiated not to be lost. The few lines that follow will take stock of this thematic.

Key words: Cardiac biomarkers, Troponins high/ultra sensitive, Natriuretic peptide B type, Emergency of heart disease.

INTRODUCTION ET CONSIDÉRATIONS HISTORIQUES

L'histoire des marqueurs cardiaques débute dans les années 50. A cette époque, on parlait d'enzymes cardiaques, totalement non spécifiques, telles, l'aspartate amino transférase (1954), lactates déshydrogénase (1960), creatine phospho kinase (1965), creatine kinase mb activitaire (1976) et la myoglobine (1978) puis apparaissent des molécules plus cardio-spécifiques, à savoir les troponines et peptides natriuretiques. Il faut signaler qu'à chaque « sortie » d'un nouveau biomarqueurs, les sociétés savantes ou l'organisation mondiale de la santé s'empressaient de l'intégrer parmi les critères diagnostiques de l'infarctus du myocarde (figure 1) [1].

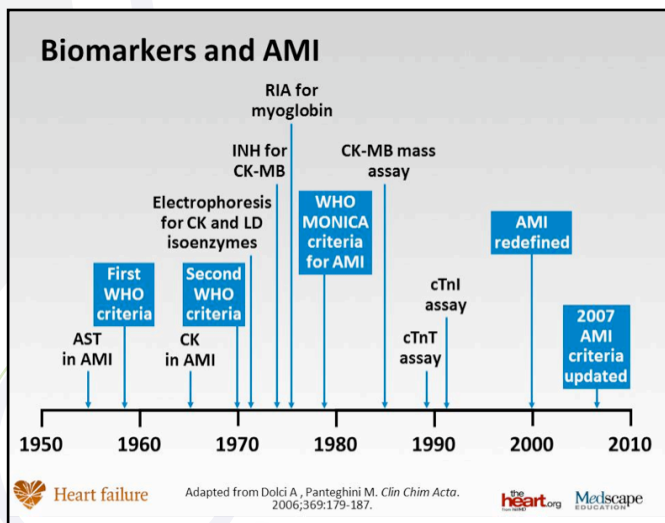


Figure 1. Historique des biomarqueurs cardiaques [1].

En 2007, un consensus international donne une nouvelle définition de l'infarctus du myocarde, associant des signes cliniques, électriques et biologiques [2]. Cette définition est assortie d'un critère analytique, précisant que l'imprécision (ou coefficient de variation) de la mesure de la troponinémie au 99^e percentile ne doit pas dépasser 10 %. Or, cette même année, aucun dosage disponible en routine ne peut atteindre un tel degré de précision pour ce seuil.

Depuis 2008, avec les troponines dites « hypersensible Hs » (ou « ultrasensible Us »), la sensibilité des dosages peut atteindre l'ordre du nanogramme par litre [3] et le coefficient de variation est inférieur à 10 %, pour le seuil considéré comme anormal [4,5] et leur utilisation en médecine a fait l'objet de recommandations par l'European Society of Cardiology (ESC) en 2010 [6] et par l'American College of Cardiology (ACC) en 2012 [7]. Concernant le peptide natriuretique de type B (BNP), il a été découvert par une équipe japonaise en 1988 [8], quatre ans après l'identification du facteur natriurétique auriculaire, il fut isolé via son ARN à partir d'une banque d'ADN issu de tissu cérébral de porc, d'où la dénomination abusive de Brain Natriuretic Peptide (BNP) que certains ont employé pendant plusieurs années. Ces peptides sont en fait synthétisés essentiellement par le tissu cardiaque, surtout par les cardiomyocytes.

Grâce au développement technologique ces dernières années, de nombreux biomarqueurs cardiaques ont été développés pour servir la cardiologie.

Ceux utilisables en routine concernent soit la nécrose proprement dite (syndrome coronaire aigu (SCA), infarctus du myocarde (IDM), soit des pathologies chroniques type insuffisance cardiaque. Biologistes et prescripteurs doivent connaître les

limites d'utilisation et d'interprétation des dosages. En effet, ils sont pour la plupart non standardisés : il n'existe ni étalon, ni technique de référence. Les résultats obtenus avec les différentes méthodes ne sont donc pas comparables.

Pourtant ces nouveaux biomarqueurs ont amélioré la prise en charge des urgences cardiaques, permettant d'optimiser l'approche diagnostique et pronostique, de même qu'elles autorisent le suivi thérapeutique.

Pour les besoins de cet article, on se focalisera sur les deux biomarqueurs les plus aboutis du moment (les plus validés) à savoir les Troponines Hs/Us (T et I) et les peptides natriuretiques de type B (BNP et NTproBNP).

TROPONINES HYPER/ULTRA SENSIBLES

Depuis l'intégration du dosage de troponine à la définition universelle de l'infarctus du myocarde en 2007, ce biomarqueur (dans son isoforme I ou T cardiospécifique) est devenu le biomarqueur de référence de la nécrose cardiaque, et constitue un élément indispensable au diagnostic et pronostic des syndromes coronariens aigus (SCA) [1]. Initialement développés au début des années 1990, les différents dosages de troponine cardiaque I (cTnI) ou T (cTnT) ont évolué de génération en génération vers des méthodes de plus en plus sensibles. Plus récemment, les recommandations internationales ont préconisé d'utiliser la valeur du 99^e percentile comme seuil décisionnel, avec une exigence analytique reposant sur une imprécision maximale tolérable de 10% à ce seuil. Seuls les dosages qualifiés d'ultra- ou hyper-sensibles (Us/Hs) peuvent répondre à ces critères. Ainsi, les dosages de troponines Us/Hs cumulent à la fois une grande spécificité cardiaque et une grande sensibilité pour le diagnostic de SCA, fait rare en matière de biomarqueurs.

Toutefois, l'absence de standardisation des dosages entraîne une hétérogénéité des valeurs de référence.

1. Histoire naturelle des troponines

1.1. Structure et fonction des troponines

Les troponines cardiaques représentent un ensemble de protéines contractiles, qui appartiennent au complexe troponine-tropomyosine (figure 2).

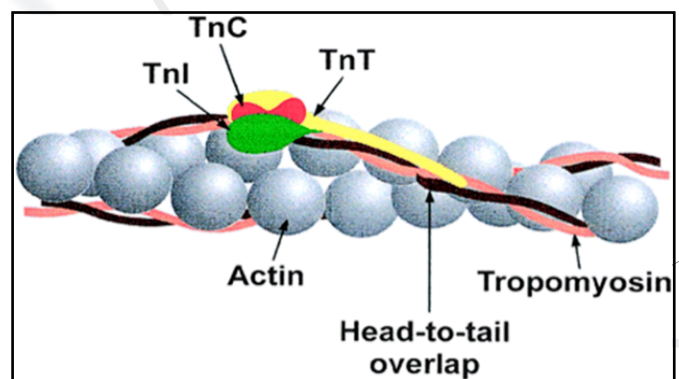


Figure 2. Structure du complexe troponine-tropomyosine [9].

Ce complexe qui régule la contraction musculaire est commun à tous les muscles striés et absent des muscles lisses [9]. Il est localisé au niveau du sarcoplasme du myocyte. Les troponines comprennent trois protéines non enzymatiques : la troponine C (TnC), la troponine I (TnI) et la troponine T (TnT). L'ensemble du complexe est composé de la TnC et de la partie globulaire de la TnI et la queue formée de la région N terminale de TnT. La TnT possède une fonction structurale. Elle lie la tropomyosine et la TnC.

Lors de la dépolarisation du sarcoplasme, il y a une augmentation de la concentration en calcium ionisé cytoplasmique, qui se lie à la TnC et provoque une modification de conformation du complexe, augmentant l'affinité entre la TnC et la TnI. La TnI quitte alors le complexe actine-tropomyosine, ce qui entraîne une diminution de l'inhibition de l'ATPase liée à l'actomyosine. Il en résulte une hydrolyse de l'ATP et une contraction du complexe [10]. Un complexe troponine-tropomyosine inhibe 7 monomères d'actine. Lorsque le Ca^{2+} retourne au sarcoplasme, le complexe actine tropomyosine retrouve sa configuration initiale et inhibe à nouveau l'ATPase, entraînant la relaxation musculaire.

1.2. Distribution intracardiaque des troponines

Il existerait deux pools, l'un cytoplasmique, l'autre sarcoplasmique. La libération des troponines résulte pour une large part de la protéolyse puis du passage transmembranaire. Cependant, on ignore précisément si les troponines cytosoliques sont libérées dès l'ischémie plutôt que pendant la nécrose [11].

La répartition intracardiaque des troponines a été étudiée au cours de différents travaux qui différaient en termes d'origine de l'organe, du traitement post-mortem des échantillons, de la partie du tissu cardiaque étudiée. La lyse des protéines contractiles est un phénomène rapide, débutant dès l'ischémie, et pourrait produire une augmentation artéfactuelle du pool cytosolique [12].

1.3. Formes circulantes des troponines

Les isoformes cardiaques cTnI et cTnT ne sont synthétisées que dans les myocytes cardiaques.

Plusieurs formes circulantes de la TnT sont retrouvées après nécrose : TnT libre et complexée (complexe ternaire T-I-C) et fragments protéolysés de TnT. Immédiatement après nécrose, la forme prédominante est la TnT, qui est la forme libre puis les formes complexées apparaissent.

La forme majoritaire circulante de la TnI est le complexe binaire (IC). Immédiatement après nécrose, la forme libre de la TnI est prédominante avec un rapport TnI libre/TnI complexée voisin de 12, puis les formes complexées apparaissent (figure 3). Les formes complexées (IC) et (TIC) sont alors majoritaires. La plus grande partie de la TnI complexée circulante serait sous forme du complexe IC, le complexe TIC se dégradant en TnT libre et IC [9,13].

2. Concentrations plasmatiques des troponines

Depuis l'avènement des méthodes de dosage Us/Hs (grâce aux progrès technologiques), les concentrations circulantes de cTn

chez les sujets sains sont détectables. Ainsi, les valeurs usuelles sont plus basses et la proportion de prélèvements mesurables a augmenté. Contrairement aux méthodes de dosages de génération précédente, les méthodes Us/Hs permettent de déterminer avec précision (Coefficient de Variation (CV) <10%) la valeur du 99^e percentile de cTn circulante dans une population de référence [14]. Il est important de rappeler qu'il a été décrit, une différence de valeurs selon le sexe, et une influence significative (et positive) de l'âge et de la fonction rénale sur les valeurs de cTn Us/Hs chez des sujets sains. D'où l'importance d'établir ou de vérifier la valeur seuil de la méthode utilisée dans la population de référence la plus adaptée.

3. Situations où les troponines s'élèvent

La principale indication clinique dans le contexte des urgences est évidemment la douleur thoracique et la suspicion de maladie coronarienne sous toutes ses formes : angor stable, l'angor spastique (angor de Prinzmetal) et les SCA avérés (infarctus du myocarde avec ou sans onde Q, syndrome de menace, angor de novo, angor instable). Les indications ne diffèrent pas de celles de la cTn conventionnelle.

L'interprétation des dosages Us/Hs repose pleinement sur la notion d'élévation ou de variation entre deux prélèvements espacés de quelques heures. Le profil de variation aiguë entre deux prélèvements est à différencier de celui observé en cas de pathologie chronique dans laquelle la cTn est supérieure au 99^e percentile mais sans évolution cinétique.

3.1. Syndrome coronarien aigu

Le syndrome coronarien aigu est une entité continue regroupant plusieurs diagnostics avec des prises en charges différentes : l'angor instable (AI), l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) et l'infarctus du myocarde avec élévation persistante du segment ST (STEMI).

En 2007, une Task Force internationale a proposé une deuxième définition de l'IDM qui en distinguait 5 types différents, en fonction de leurs mécanismes physiopathologiques et des attitudes thérapeutiques qui en découlent [14].

Par la suite, l'augmentation de la sensibilité des biomarqueurs myocardiques a permis de détecter de minimes atteintes myocardiques dans des situations cliniques qui n'entraient pas dans cette définition et qui ont conduit à un nouveau consensus international publié en 2012. Le dosage des marqueurs myocardiques, en particulier de la troponine, constitue non seulement un élément important de ces diverses définitions, mais l'optimisation de sa sensibilité a imposé une révision de la classification. On remarquera toutefois que malgré ces efforts de classification et d'actualisation des recommandations pour la prise en charge du SCA ST-, les urgentistes ne disposent toujours pas d'un score consensuel permettant d'établir, sur des arguments cliniques et électriques, une évaluation du risque d'IDM, aussi appelée probabilité pré-test, avant la réalisation des examens biologiques chez un patient présentant un tableau évocateur, mais non concluant.

De multiples mécanismes physiopathologiques peuvent être la cause d'une élévation de la TnT et à plus forte raison avec une méthode de dosage hypersensible (TnT Hs) s'il s'agit de valeurs faibles.

Dans ce contexte, quand demander et comment interpréter les dosages de TnT Hs en urgence ? La nécessité de préciser les stratégies thérapeutiques face à ces situations où clinique et dosage de troponines doivent être conjointement pris en compte a participé à la croissance exponentielle du nombre de publications consacrées aux marqueurs cardiaques. L'augmentation

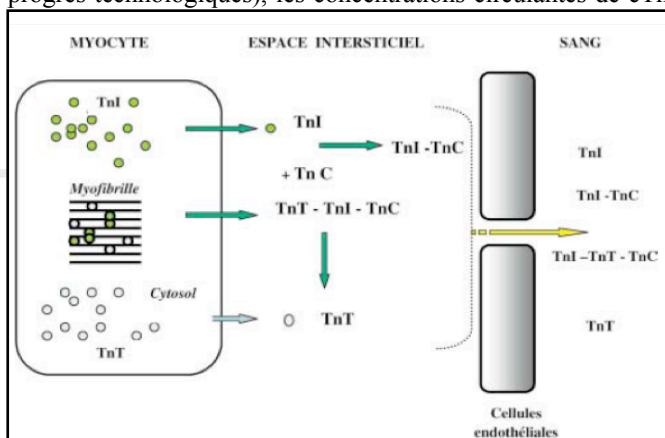


Figure 3. Passage transcellulaire et formes circulantes de la troponine [9].

de la sensibilité des dosages de troponines a, par ailleurs, mis en lumière toute une série d'affections non coronariennes pour lesquelles les biomarqueurs vont prendre une importance croissante, dans les prochaines années, en permettant de reconnaître les sujets à haut risque qui requièrent une surveillance rapprochée et une adaptation des traitements.

3.1.1. Recommandations pour l'interprétation des troponines

Les troponines sont au centre des arbres décisionnels issus des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie 2015 (ESC) notamment concernant la prise en charge des syndromes coronariens aigus sans modification du segment ST. Après l'évaluation clinique et l'ECG, le taux de troponines est une variable essentielle de la stratification du risque des patients. Il existe plusieurs algorithmes d'interprétation qui ont tous été validés dans des études indépendantes.

Pour le protocole H0-H3 (ESC 2012) (figure 4), la concentration de TnT Hs ne doit plus être interprétée de façon binaire, positive ou négative. Il faut désormais considérer des « concentrations détectables » mais $< 14 \text{ ng/L}$ ($< 99^{\text{e}}$ percentile), des « élévations modérées » (entre 14 et 50 ng/L) ou des « élévations importantes » ($> 50 \text{ ng/L}$). Fait nouveau, on ne parle plus non plus d'augmentation relative (pourcentage d'élévation par rapport à la concentration initiale) mais de variation absolue.

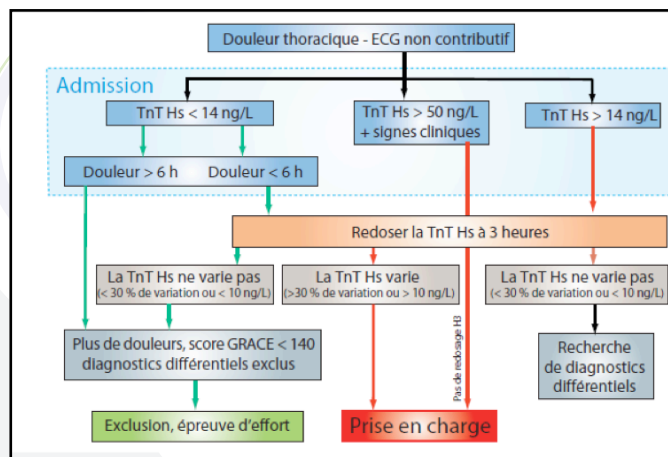


Figure 4. Algorithme diagnostique du Syndrome coronaire aigu Non ST+ d'après les recommandations ESC [15].

La plupart des études prennent en compte l'évolution des taux de TnT Hs à 3 heures d'intervalle, entre H0 et H3. Ainsi, pour un taux de TnT Hs $> 14 \text{ ng/L}$ à l'arrivée aux urgences et une augmentation de plus de 100 % à la 3^e heure, Giannitsis et al. [15] considèrent que le diagnostic d'IDM peut être retenu. D'autres algorithmes d'inclusion ont été évalués. Si le dosage à l'arrivée est $\leq 14 \text{ ng/L}$, mais que celui réalisé 3 heures plus tard met en évidence une élévation des taux de plus de 50% de la valeur initiale, alors une stratégie thérapeutique invasive doit être mise en œuvre. Si le taux initial de TnT Hs est $> 14 \text{ ng/L}$, il suffit d'une augmentation de 20 % à la 3^e heure pour pouvoir porter le diagnostic [15].

L'un des critères clés pour porter le diagnostic d'IDM en cas de douleur thoracique sans sus-décalage de ST, est donc l'ampleur de la variation des taux de TnT Hs entre l'arrivée aux urgences et le nouveau dosage 1 à 3 heures plus tard. Les premières études qui ont exploré cette question conseillaient de prendre en compte des variations relatives exprimées en pourcentages du taux initial de TnT Hs.

Actuellement, les protocoles les plus récents proposent de raccourcir le délai entre 2 mesures à 1 heure.

Le protocole H0-H1 (ESC 2015) (figure 5) n'est valable que pour certaines trousse de troponine HS et ne fait pas consensus notamment pour les douleurs très récentes.

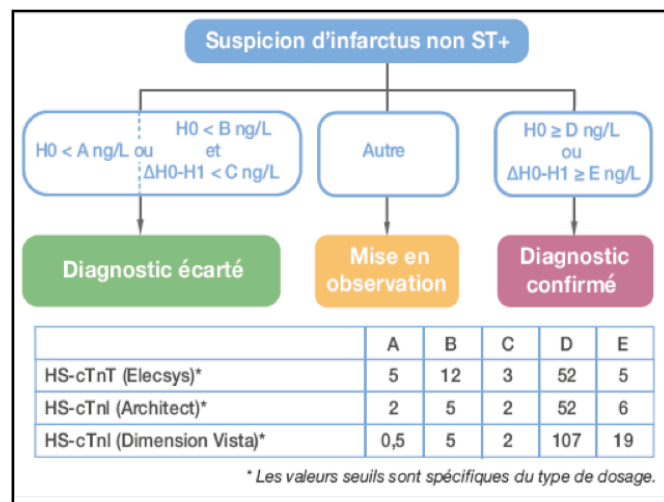


Figure 5. Algorithme diagnostique du Syndrome coronaire aigu Non ST+ d'après les recommandations ESC 2015 incluant troponines hyper/ultra sensibles T et I [17].

Un second dosage des troponines (1 heure après) est recommandé pour exclure ou affirmer avec certitude un IDM non ST+ chez un patient consultant dans les premières heures après le début des symptômes [16, 17].

Une récente étude vient encore confirmer l'intérêt de ces protocoles dits rapides de diagnostic des SCA [18].

Une nouvelle stratégie diagnostique devant une suspicion d'un syndrome coronarien aigu permet une prise en charge plus rapide aux urgences sans majorer les événements cardiovasculaires indésirables à 1 an.

Il s'agit de l'étude HiSTORIC datant de 2019 qui évalue l'efficacité et la sécurité d'une démarche diagnostique accélérée devant la suspicion d'un SCA en se basant sur une valeur de la troponine us inférieure à 5ng/L, en comparaison avec la stratégie conventionnelle adoptée aux urgences. Elle a montré une réduction du délai d'attente de 3,3h, sans différence significative enregistrée à 1 an sur la survenue d'événements cardiovasculaires. Un premier dosage de la troponine ultra sensible inférieur à 5ng/L permet de définir un groupe de patients à faible risque d'événement cardiovasculaire aigu et d'éliminer un SCA aux urgences avec une Valeur prédictive Négative à 99.8%. Cela permettrait de réduire le séjour aux urgences sans majoration des événements cardiovasculaires à 1 an [19].

3.1.2. Cinétique des troponines comparée aux autres biomarqueurs

Après un infarctus du myocarde, les concentrations sanguines de cTnT et cTnI mesurées par des méthodes Us/Hs s'élèvent après 2-3 heures (versus 4-6 heures avec des méthodes conventionnelles). Le délai d'apparition du pic plasmatique (aux alentours de 18-24 heures) et la cinétique de décroissance sont identiques à celle observée avec les dosages conventionnels. Les concentrations circulantes de cTn restent élevées pendant 75 à 140 heures pour la cTnI et plus de dix jours pour la cTnT [14] (figure 6).

3.1.3. Aspects Analytiques des troponines

Une méthode est considérée comme hypersensible si « son imprecision » (le Coefficient de Variation pour les biologistes) est $< 10\%$ au 99^{ème} percentile d'une population de référence.

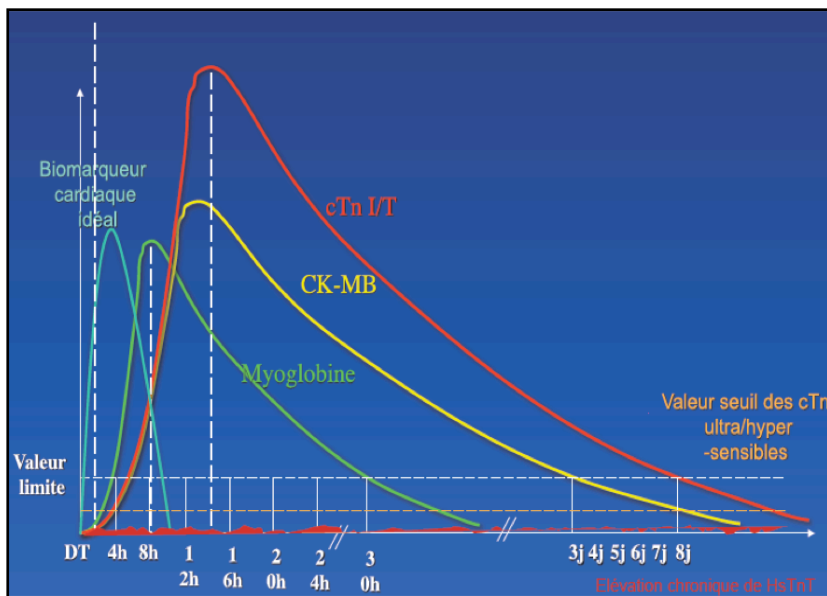


Figure 6. Cinétique des Biomarqueurs cardiaques [14].

Le dosage des marqueurs cardiaques fait appel à diverses techniques qui nécessitent l'emploi d'anticorps monoclonaux. L'évaluation des concentrations de la TnTc, qui peut être réalisée sur sérum ou sur plasma, est obtenue par électro-chimiluminescence, une technique qui repose sur la quantification de la lumière émise par la liaison du TnTc et de l'anticorps.

Cet immuno-dosage automatisé permet d'obtenir des résultats parfaitement corrélés, avec un temps de rendu (de 9 ou 18 minutes seulement) au praticien qui ne doit pas excéder 1 heure. Ces dosages hautement spécifiques exprimés en ng/L utilisent une technologie spécifique basée sur la pentamérisation des anticorps de capture ramenant la limite de détection à 5 ng/L (0,005 µg/L). Ces nouvelles techniques se sont concrétisées par la mise au point d'une trousse de dosage de « nouvelle génération » qui évalue la même forme moléculaire que les dosages précédents, mais de façon plus sensible et plus précise dans les valeurs basses, de 3 à 50 ng/L.

Les méthodes de dosage des cTn sont des immunodosages faisant appel à la reconnaissance d'un antigène (cTnI ou cTnT) par des anticorps réactionnels spécifiques. Elles peuvent être réalisées par des automates dédiés à l'immunoanalyse ou des automates mixtes biochimie/immunoanalyse, mais aussi disponibles sur des dispositifs destinés à la biologie délocalisée.

Le dosage de cTn se fait sur plasma ou sérum après centrifugation de l'échantillon de sang recueilli. Il convient, pour chaque méthode, de vérifier quel type de prélèvement est le plus adapté. Le temps d'analyse est d'environ 20 minutes. Certaines méthodes sont sensibles à l'hémolyse (interférence négative). En conséquence, il est souhaitable de mesurer l'indice d'hémolyse simultanément au dosage de cTn, afin d'adapter l'interprétation du résultat.

Il existe aussi des interférences analytiques : telle la présence de Biotine (vitamine B8).

Des faux positifs analytiques ont été décrits avec les dosages conventionnels : ils associent une dissociation clinico-biologique et une normalité des autres marqueurs cardiaques. Ils sont le plus souvent liés à une interférence immunologique (facteurs rhumatoïdes, anticorps hétérophiles). Bien que, des solutions technologiques aient été adoptées pour diminuer la susceptibilité des dosages aux anticorps hétérophiles, les méthodes Us/Hs ne sont pas complètement affranchies de ces écueils analytiques qu'il convient de ne pas sous-estimer [20-24].

3. 2. En dehors du Syndrome Coronarien Aigu

Elles sont nombreuses : myocardite/péricardite, insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, hypertension artérielle, arythmies, chirurgie cardiaque, hypothyroïdie, états critiques, toxicité cardiaque liée à une thérapie anticancéreuse, chirurgie non cardiaque (en post opératoire), insuffisance rénale chronique, amyloïdose, sepsis. Dans certaines situations, le dosage de la cTn permet d'établir un pronostic (insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire...) ou d'apprécier l'atteinte myocardique (en cas d'intoxication au monoxyde de carbone, de contusion myocardique...) [25].

L'utilisation d'une cTn Us/Hs augmente la proportion de cTn positives trouvée dans un contexte de douleur thoracique en dehors d'une thrombose coronaire.

3.3. Cas de l'insuffisance rénale

Dans la population générale ainsi que chez les patients coronariens, des taux élevés de troponines sont associés à un pronostic cardiovasculaire défavorable. Par ailleurs, les taux de troponines sont fréquemment élevés chez les patients qui ont une insuffisance rénale chronique même en l'absence de syndrome coronaire aigu ; on attribue alors cette élévation à une diminution de la clairance rénale et on ne lui accorde généralement pas de signification clinique particulière. Plusieurs études ont montré qu'un taux élevé de TnT chez les patients insuffisants rénaux, dialysés ou non, est associé à une mortalité plus élevée. Une méta-analyse (17 études ayant regroupé 2557 patients insuffisants rénaux) a conclu qu'une TnT > 100 ng/L est associée à un risque relatif de mortalité de 2,64 [26].

Une élévation de la TnT traduit donc une souffrance myocardique et n'est pas un faux positif. Il en est de même pour la TnT Hs comme cela a été montré par l'étude de Mc Gill et al. (Conduite chez des patients en dialyse chronique) [27]. Plusieurs marqueurs ont été comparés : albumine, CRP, BNP, NT-proBNP, TnI et TnT Hs.

Avec un recul de 5 ans, le biomarqueur le plus sensible pour l'évaluation du risque de décès toutes causes confondues était la TnT Hs. Celle-ci a été dosable chez l'ensemble des patients suivis, avec un seuil signifiant le risque de décès à 24,15 ng/L. En dessous de cette concentration, la valeur prédictive négative pour le risque de décès à 5 ans était de 100 %.

La cohorte «Chronic Renal Insufficiency Cohort Study» (CRIC) a inclus des patients insuffisants rénaux chroniques, sans insuffisance cardiaque, ni maladie coronarienne connue, qui ont tous eu une échographie cardiaque à l'inclusion ainsi qu'un dosage de TnT Hs qui était > 3 ng/L chez 84 % d'entre eux avec une moyenne à 13 ng/L [28]. Le quartile de ceux ayant les concentrations les plus hautes (> 23 ng/L) avait un risque deux fois plus élevé d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Les troponines ultrasensibles et leur mesure sériée ont permis d'améliorer la performance diagnostique pour l'IDM, surtout dans la phase précoce. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, leur spécificité et leur valeur prédictive positive est néanmoins diminuée en raison de leur élévation chronique fréquente. Après intégration de la clinique et de l'électrocardiogramme, une augmentation du seuil de positivité a été proposée dans ces cas, un seuil optimisé se situant entre 2 et 3 fois la valeur standard [29].

PEPTIDES NATRIURETIQUES DE TYPE B

L'insuffisance cardiaque (IC), définie comme « l'incapacité mécanique progressive du muscle cardiaque à assurer un débit sanguin suffisant pour les besoins de l'organisme » est, dans les pays industrialisés, un problème de santé publique en raison d'une importante morbi-mortalité.

Si sa prévalence n'est que de 2 % dans la population générale, elle s'élève à plus de 20 % chez les plus de 70 ans, représentant la première cause d'hospitalisation.

La moitié des patients ont un taux de mortalité de 50 % à 4 ans (50 % à 1 an en cas d'IC sévère). Une meilleure compréhension physiopathologique a conduit à la mise en place de nouvelles thérapeutiques et d'outils de diagnostic [27].

Les peptides natriurétiques (NP) de type B (BNP ou NT-proBNP, extrémité N-terminale du précurseur du BNP) ont une place dans le diagnostic de l'IC aiguë ou chronique, ainsi que pour évaluer le pronostic de l'IC et des syndromes coronaires aigus. Plusieurs travaux soulignent également leur intérêt potentiel dans le suivi des patients traités pour IC chronique. Cependant, les sociétés savantes de cardiologie (ESC 2012) et la Haute Autorité de la Santé (2010) les recommandent dans des situations cliniques restreintes.

1. Physiopathologie des peptides natriuretiques de type B

Les cardio-myocytes ventriculaires sont la principale source de BNP circulant chez l'homme. Le stimulus principal de leur synthèse et sécrétion est l'étirement des myocytes en réponse à une surcharge en volume ou en pression. Ils sont sécrétés sous forme d'un précurseur inactif de 108 acides aminés (AA), le ProBNP, qui est scindé en un peptide actif, le BNP (partie C-terminale de 32 AA) et en un glycopeptide inactif, le NT-proBNP de 76 AA, lors de son passage dans la circulation sanguine. N'étant pas stockés dans les cardiomyocytes, leur sécrétion n'augmente qu'après une synthèse de Novo induite par stimulation comme lors de l'accroissement des pressions télédiastoliques ventriculaires gauches au cours de l'IC. Le proBNP est la principale forme circulante ; BNP et NT-proBNP sont également présents sous forme native ou tronquée après protéolyse des extrémités N et C terminales (figure 7) [30, 31].

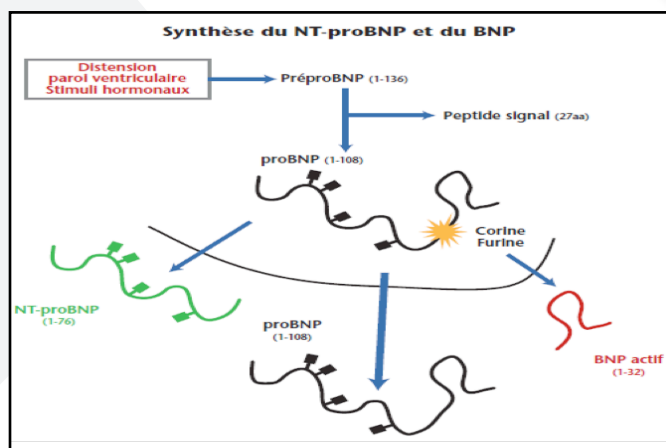


Figure 7. Synthèse des facteurs natriuretiques de type B [30].

2. Rôle principal du BNP

C'est de contre balancer l'augmentation des pressions au niveau cardiaque.

Il est vasodilatateur, natriurétique et diurétique. Il inhibe le tonus sympathique, le système rénine-angiotensine- aldostérone et la synthèse de nombreux vasoconstricteurs (catécholamines, angiotensine II, aldostérone et endothéline 1), induisant une

baisse de la pression artérielle, en particulier en cas d'hyper-volémie. Il augmente le débit de filtration glomérulaire et diminue la réabsorption du sodium par action directe au niveau des tubules rénaux. Il est éliminé soit par endocytose et protéolyse (grâce à une endopeptidase neutre – la néprilysine – exprimée à la membrane de nombreuses cellules) ; soit par filtration glomérulaire [32].

Sa demi-vie dans le sang est courte, d'environ 20 minutes ; elle est augmentée en présence d'inhibiteurs de la néprilysine, actuellement développés à des fins thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque.

Le NT-proBNP n'a pas d'action physiologique connue, il est éliminé par filtration rénale, les endopeptidases neutres n'ayant pas d'action sur lui. Sa demi-vie est donc plus longue que celle du BNP (de 60 à 120 min).

3. Aspects analytiques des peptides natriuretiques de type B

La plupart des dosages reposent sur des techniques immunologiques permettant d'obtenir un résultat rapide, adapté à un diagnostic en urgence. La stabilité *in vitro* des peptides a été sujet de controverse. Le BNP demande plus de précautions pré-analytiques (dosage à réaliser moins de 4 heures après le prélèvement) que le NT-proBNP, plus stable.

Les techniques actuelles reconnaissent à la fois le BNP et son précurseur proBNP. De même, le dosage du NT-proBNP détecte à la fois le proBNP et le NT-proBNP. De plus, des formes intermédiaires plus ou moins protéolysées peuvent être reconnues, selon les tests. D'où des résultats non comparables imposant de prescrire toujours le dosage du même peptide dans le même laboratoire [33].

4. Facteurs influençant les concentrations plasmatiques des peptides natriuretiques de type B

Ils doivent impérativement être pris en compte lors de l'interprétation des résultats :

4.1. Age, sexe, indice de masse corporelle

BNP et NT-proBNP augmentent au-delà de 45 ans, ils sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes et sont inversement corrélés à l'IMC (au repos et chez le sujet jeune, ils peuvent être indétectables). Le fait que les 2 marqueurs soient plus bas est plus en faveur d'une diminution de leur libération cardiaque que d'une augmentation de leur clairance.

Ainsi, les valeurs seuils devraient être abaissées en cas d'obésité sévère [34-36].

4.2. Insuffisance rénale

L'augmentation du BNP est modérée chez les patients insuffisant rénaux en l'absence de cardiopathie associée et reflète donc essentiellement la fonction cardiaque. Il faut cependant tenir compte du déclin de la fonction rénale avec l'âge, et il semble raisonnable de porter la valeur seuil d'exclusion de l'insuffisance cardiaque aiguë à 200 ng/L en cas de débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min/1,73 m². En revanche, le NT-proBNP, dont la clairance est essentiellement rénale, est étroitement corrélé au DFG, ce qui complique son interprétation chez les sujets âgés, d'autant plus que l'insuffisance cardiaque aiguë peut elle-même entraîner une augmentation de la créatininémie en raison de la diminution du débit rénal. Le NT-proBNP apparaît donc comme un marqueur « cardio-rénal », à la différence du BNP qui reflèterait essentiellement la fonction cardiaque [37].

4.3. Variabilité individuelle/éthnique

Chez un patient donné, des variations importantes ont lieu d'un jour à l'autre et au cours de la journée.

Ainsi, lors du suivi, les augmentations ou diminutions de BNP ou de NT-proBNP doivent être considérables (de l'ordre de 80-100 %) pour être significatives ; les patients asiatiques et noirs africains ont des valeurs supérieures à celles des caucasiens [38].

5. Recommandations actuelles pour l'interprétation des peptides natriuretiques de type B

Devant un tableau clinique typique d'insuffisance cardiaque, l'échographie cardiaque reste l'examen clé qui permet de trancher.

Les recommandations de la Haute Autorité de la Santé de 2010 et de l'ESC de 2012 préconisent le dosage des peptides natriuretiques en cas de symptômes atypiques pouvant évoquer une insuffisance cardiaque chronique ou une décompensation, comme aide au diagnostic initial (figure 8).

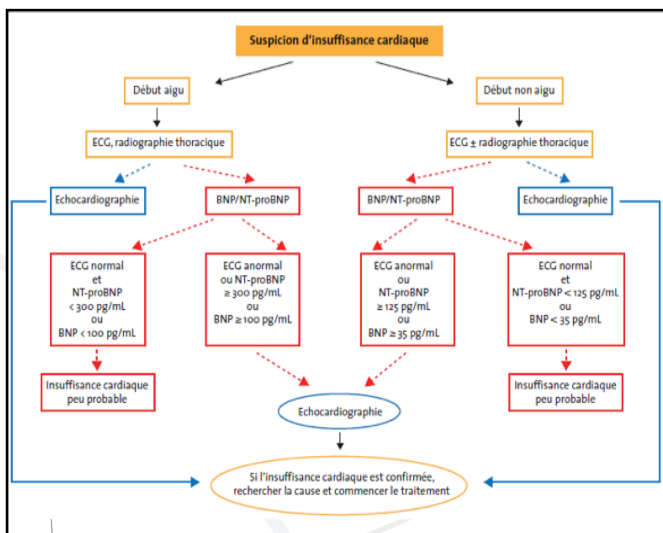


Figure 8. Algorithme diagnostique de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique selon ESC 2012 [38].

Les seuils diffèrent en fonction du contexte. En phase non aiguë, ils sont de 35 ng/mL pour le BNP et de 125 ng/L pour le NT-proBNP. Pour des valeurs inférieures et si l'ECG est normal, l'échographie n'est pas justifiée. En cas de suspicion d'insuffisance cardiaque aiguë, des valeurs inférieures à 100 ng/L et à 300 ng/L respectivement permettent d'exclure ce diagnostic (valeur prédictive négative de l'ordre de 99%). Pour des taux supérieurs, une confirmation par échographie est nécessaire [39]. Les dosages du BNP et du NT-proBNP ont été proposés comme outil biologique pronostique [40,41]. Mais, également de suivi du traitement de l'IC car leur concentration est associée au pronostic et au succès thérapeutique. Cet usage n'est actuellement pas codifié. Deux différentes stratégies ont été proposées, avec l'objectif de réduire la mortalité, les réhospitalisations et d'augmenter la qualité de vie par rapport à un suivi classique : intensification thérapeutique fondée sur la variation de concentration des NP ; ajustement du traitement en fonction d'un objectif de concentration à atteindre (100pg/mL et 1000pg/mL pour le BNP et le NT-proBNP respectivement).

Les patients dont le suivi inclut le dosage des facteurs natriuretiques auraient des thérapeutiques de d'insuffisance cardiaque plus agressives, une qualité de vie meilleure et une amélioration de la fonction cardiaque objectivée par l'échographie. La persistance d'une concentration élevée en facteurs natriuretiques chez

un insuffisant cardiaque doit donc inciter à une intensification thérapeutique [42-45].

6. Nouvelle indication pour les peptides natriuretiques de type B : la fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est de loin l'arythmie la plus fréquemment observée par les médecins.

Au Royaume-Uni, plus de 700 patients du registre britannique BBC-AF (Black Country Atrial Fibrillation Registry) qui ne présentaient aucune FA connue ont subi un ECG de dépistage pendant sept jours en ambulatoire [7]. Sur les 40 biomarqueurs et paramètres cliniques étudiés, parmi lesquels figuraient le sexe masculin, un âge avancé et un indice de masse corporelle élevé, le peptide natriurétique de type B (BNP) et le facteur 23 de croissance des fibroblastes (FGF-23) se sont révélés être les facteurs associés à la FA les plus significatifs, avec respectivement un odds ratio de 1,293 et de 1,667 [46]. Une autre étude plus récente révèle que chez des patients en fibrillation auriculaire (FA), un taux élevé de NT-proBNP est associé à un excès de mortalité et à un risque plus grand de survenue d'accident vasculaire cérébral (AVC). Et devrait donc être pris en compte dans la décision d'anticoaguler ou non les patients [47].

CONCLUSION

Les biomarqueurs sont essentiels dans la prise en charge des cardiopathies 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. Il faut cependant savoir les interpréter pour les utiliser à bon escient.

Concernant le SCA, les troponines hyper/ultra sensibles, fruit des progrès technologiques, leur dosage présente une grande précision analytique associée à une cardio-spécificité conservée et une très grande sensibilité. Les troponines hyper/ultra sensibles restent les marqueurs de choix pour le diagnostic d'IDM sans modification du segment ST et leur utilisation obéit à des recommandations. En effet, ces nouvelles méthodes nécessitent de connaître les valeurs de référence et les seuils d'interprétation propres à chaque méthode, ainsi que les situations (cliniques ou analytiques) susceptibles de modifier l'interprétation du résultat. Le dosage sanguin des peptides natriuretiques de type B (NT-proBNP ou BNP) a pris une place prépondérante comme outil au diagnostic d'insuffisance cardiaque, en cas de doute clinique. Ces marqueurs très sensibles sont également utiles pour le pronostic, le suivi et l'optimisation du traitement de l'insuffisant cardiaque chronique.

CONFLITS D'INTÉRÊT

Pas de conflit à déclarer.

DATE D'ENVOI : 13/10/2020.

DATE D'ACCEPTATION : 20/03/2022.

DATE DE PUBLICATION : 28/06/2022.

RÉFÉRENCES

1. Dolci A, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. Clin Chim Acta. 2006 Jul 23; 369(2):179-87.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Katus HA et al. Universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2007 novembre; vol. 116: 2634-2653.

3. **JA Lemos, MH Drazner, T Omland et al.** Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010 décembre; 304, 22: 2503-2512.
4. **Thygesen K, Mair J, Giannitsis E et al.** How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012; 33:2252-7.
5. **Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA.** Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay *Clinical Chem*. 2010; 56:254-261.
6. **Thygesen K, Mair J, Katus H et al.** Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care *Eur Heart J*. 2010; 31:2197-204.
7. **Newby LK, Jesse RL, Babb JD et al.** ACCF 2012 Expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:2427-63.
8. **Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H.** A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988; 332:78-81.
9. **Dean KJ, Wu AHB, Totowa NJ.** Biochemistry and molecular biology of troponins I and T. *Humana Press*. 1998; 2:193-204.
10. **Collinson PO, Boa G, Gaze C.** Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38: 423-49.
11. **Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W.** Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release. *Am J Cardiol*. 1991; 1360-1367.
12. **Wu A.H.** A comparison of cardiac troponin T and cardiac troponin I in patients with acute coronary syndromes. *Cor Artery Dis*. 1999 Jan; 10(2): 69-74.
13. **Wu AH., Feng YJ.** Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 1998 Nov; 19 Suppl N: N25-9.
14. **Thygesen K et al.** Task Force for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2525-38.
15. **Giannitsis E, Thygesen K, Mair J, et al.** How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2252-7.
16. **Reichlin T et al.** early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2016; 361: 858-67.
17. **Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al.** 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart Journ*. 2016 14 January; 37, Issue 3: 267-315.
18. **Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, Seshadri A, Edmonds MJR, Briffa T et al.** The Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department with High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT). *Circulation*. 2019 Sep; 3, 140: 1543-1556.
19. **Gray A, et al.** High-sensitivity cardiac troponin on presentation to rule out myocardial infarction (HiSTORIC): a stepped- wedge cluster randomised controlled trial. *Emergency Med Jour*. 2019 November 21; 36:777.
20. **Apple FS, Collinson PO.** Analytical characteristics of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 2012; 58: 54-61.
21. **Chenevier-Gobeaux C, Bonnefoy-Cudraz É, Charpentier S, et al.** Highsensitivity cardiac troponin assays: answers to frequently asked questions. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015; 108: 132-49.
22. **Capolaghi B et al.** Recommandations sur la prescription, le dosage et l'interprétation des troponines cardiaques. *Ann Biol Clin*. 2005; 63: 245-61.
23. **Christ M et al.** Implementation of high sensitivity cardiac troponin T measurement in the emergency department. *Am J Med*. 2010; 123: 1134-42.
24. **Florkowski C et al.** the effect of hemolysis on current troponin assays – a confounding preanalytical variable? *Clin Chem*. 2010; 56: 1195-7.
25. **Thygesen K, Mair J, Katus H, et al.** Causes of elevation of troponin which are not secondary to a myo cardiac infarction. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2525-2538.
26. **Khan L et al.** Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2005; 112: 3088-96.
27. **Mc Gill D, Talaulikar G, Potter JM, Koerbin G, Hickman PE.** Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta*. 2010; 411(13-14): 936-9.
28. **Mishra RK et al.** Cardiac Troponin I in Non- Acute Coronary Syndrome Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61: 701-9.
29. **Kolb M, Guinand A, Roffi M, Saudan P et Nendaz M.** Interprétation des troponines ultrasensibles dans l'insuffisance rénale chronique. *Rev Med Suisse*. 2016; 12: 1766-71.
30. **Maisel A, et al.** State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 824-39.
31. **Levin ER, Gardner DG.** Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998; 339: 321-8.
32. **Lam CS, Burnett JC Jr, Costello-Boerrigter L, et al.** Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2007 ; 49: 1193-202.
33. **Jourdain P, Lefevre G, Oddoze C et al.** NT-proBNP en pratique : "De la biologie à la clinique". *Ann Cardiol Angeiol*. 2009; 58: 165-179.
34. **Rawlins ML, Owen WE, Roberts WL.** Performance characteristics of four automated natriuretic peptide assays. *Am J Clin Pathol*. 2005; 123: 439-45.
35. **Hill de brandt P, Collinson PO, Doughty RN et al.** Age-dependent values of N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J*. 2010; 31: 1 881-1 889.
36. **Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al.** Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 976-82.
37. **McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, et al.** Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2247-52.
38. **Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, et al.** Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). *Clin Chim Acta*. 2005; 361: 167-75.
39. **Bruins S, Fokkema M, Römer J, et al.** High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem*. 2004; 50: 2052-8.
40. **Mc Murray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al.** Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology ; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of HF 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart*. 2012; 14:803-69.
41. **Linss GC, Bakker S, Voors A et al.** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbi-

dity and mortality in the general population. Eur Heart J. 2010; 31: 120-127.

42. Mass on S, Latini R, Anand IS et al. Prognostic value of changes in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 997-1 003.

43. Bhardwaj A, Rehman S, Mohammed A et al. Design and methods of the Pro-B Type Natriuretic Peptide Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study. Am Heart J. 2010; 159: 532-538.

44. Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H et al. B-Type Natriuretic Peptide guided heart failure therapy. A meta-analysis. Arch Intern Med. 2010; 170: 507-514.

45. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF et al. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heart J. 2009; 158: 422-430.

46. Chua W, Purmah Y, Cardoso VR, Gkoutos GV, Tull SP, Neculau G et al. Data-driven discovery and validation of circulating blood-based biomarkers associated with prevalent atrial fibrillation. Eur Heart J. 2019 Apr 21; 40(16): 1268-1276.

47. Gudmundsdottir KK, Fredriksson T, Svennberg E, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKES-TOP II study EP Europace. 2020 January; 22, Issue 1: 24-32.