

Université ABDERRAHMANE MIRA

Faculté de Médecine de BEJAIA

Cours : 3^{ème} année Médecine

(2023/2024)

Biochimie Clinique

Biomarqueurs Cardiaques

Dr. Benyoussef

Introduction

Cardiopathies Ischémiques

Définitions

Epidémiologie

Physiopathologie

Marqueurs Biochimiques

Marqueurs anciens

- ASAT
- LDH
- CK totale

Marqueurs actuels

- Myoglobine
- CK-MB
- Troponines

Marqueur Récents et en cours d'évaluation

- H-FABP
- Albumine modifiée par l'ischémie (IMA)

Marqueurs du risque coronarien

Insuffisance cardiaque

Définitions et diagnostic

Principales étiologies

Marqueurs biochimiques

Peptides natriurétiques (BNP et NT-pro-BNP)

Introduction

Les cardiopathies associées à des troubles ischémiques (coronaropathies) ou hémodynamiques (insuffisance cardiaque), présentent une expression clinique et électrique (ECG) très hétérogène, rendant leur diagnostic et leur prise en charge difficiles

L'émergence de marqueurs biologiques **issus de la physiopathologie** impliquée dans ces maladies, a permis d'optimiser les démarches diagnostic et thérapeutique → meilleure prise en charge et meilleur pronostic

Définition et qualités d'un biomarqueur cardiaque

C'est un **indicateur biochimique**, d'un dysfonctionnement cardiaque associé à des troubles hémodynamique ou à l'ischémie/nécrose myocardique

Un bon marqueur cardiaque doit répondre aux critères suivants :

- *Cardio-spécificité (peu de faux positifs)
- *Sensibilité (peu de faux négatifs)
- *Apparition précoce dans la circulation (diagnostic et prise en charge précoce)
- *Longue durée de vie plasmatique (diagnostic tardif)
- *Concentration corrélée au pronostic
- *Mesurable par des méthodes **adaptées aux urgences**.

Cardiopathies Ischémiques

Définitions et diagnostic

Syndromes coronariens aigus (SCA) : c'est un continuum de situations cliniques (douleurs thoraciques) et biologiques, secondaires à une **ischémie myocardique** aigue, suite à une **sténose / obstruction coronaire** (souvent d'origine athéromateuse)

Cliniquement sont regroupés en :

Angor instable : souffrance myocardique due à une occlusion partielle d'une artère coronaire

Infarctus du Myocarde (IDM) :

Nécrose, touchant au moins **2cm²** du myocarde, due à l'interruption brutal de l'apport sanguin suite à une occlusion totale d'une **artère coronaire**

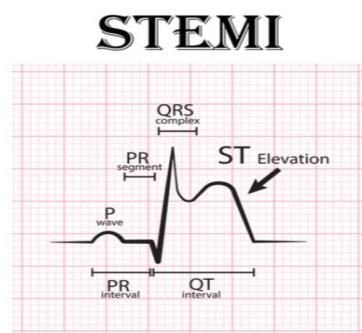
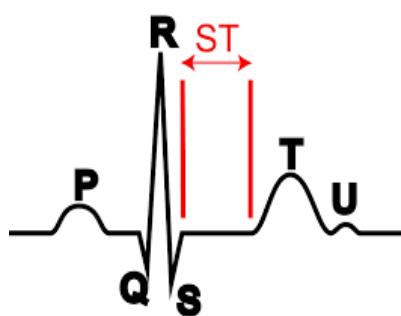
IDM transmural (à onde Q) : atteint toute l'épaisseur du myocarde, de l'épicarde à l'endocarde, et caractérisé par la présence d'ondes Q pathologiques à l'électrocardiogramme (ECG).

IDM non transmural (sans onde Q) : ne traverse pas la paroi ventriculaire

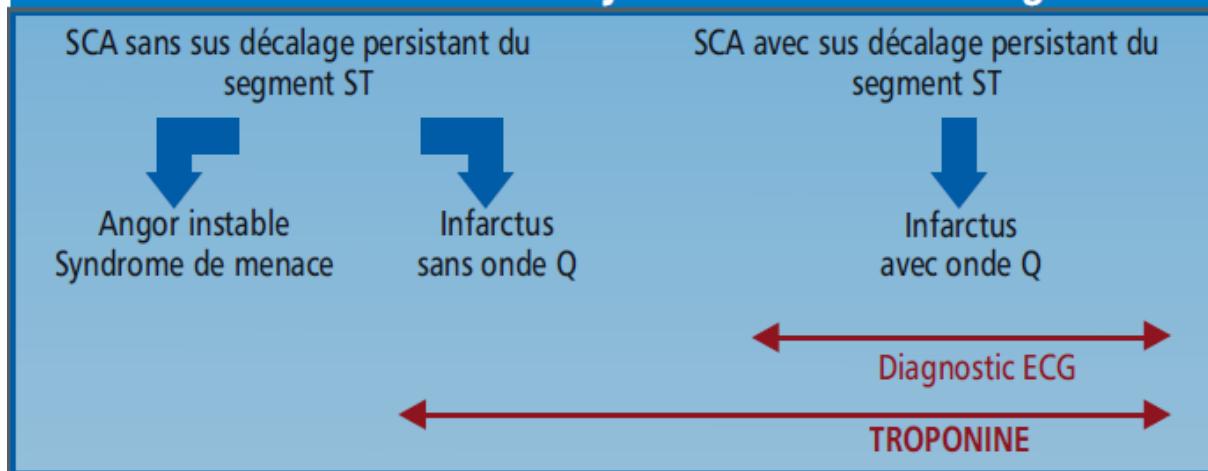
A l'ECG, les SCA sont regroupés en

SCA avec sus-décalage du segment ST (ST+) = IDM transmural (STEMI)

SCA sans sus-décalage ST = Angor instable + IDM sans onde Q



Classification actuelle des Syndromes Coronariens Aigus



Diagnostic de l'IDM (OMS)

Deux critères parmi ces trois

- **Douleur thoracique** : rétrosternale angoissante, constrictive, irradiant dans les mâchoires et le membre supérieur gauche, durant plus de 20 minutes et ne cédant pas à la trinitrine

Elle peut être atypique (épigastrique, vomissements...) ou manquante (diabétique)

- **Modification ECG** : grand sus-décalage du segment ST et une onde Q dite de nécrose transmurale

Il peut être normal ou non contributif (porteurs de pacemaker)

- **Marqueurs Biochimiques +++**

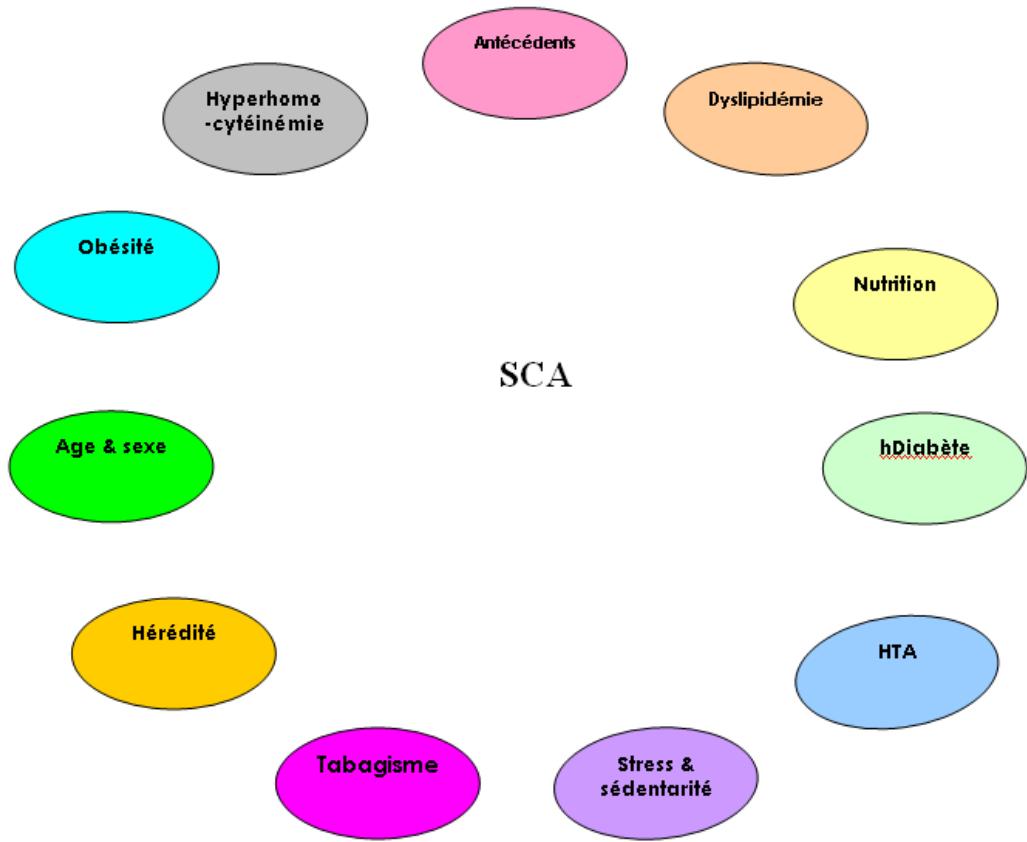
Epidémiologie

Prévalence importante, incidence en augmentation !

Facteurs de risque prédisposant aux SCA

- Age : vieillissement du myocarde et du tissu vasculaire
- Sexe : 2/3 population masculine
- Hérédité : Antécédents familiaux d'accidents vasculaires
- HTA : à contrôler +++
- Diabète (type 2) : Angiopathie

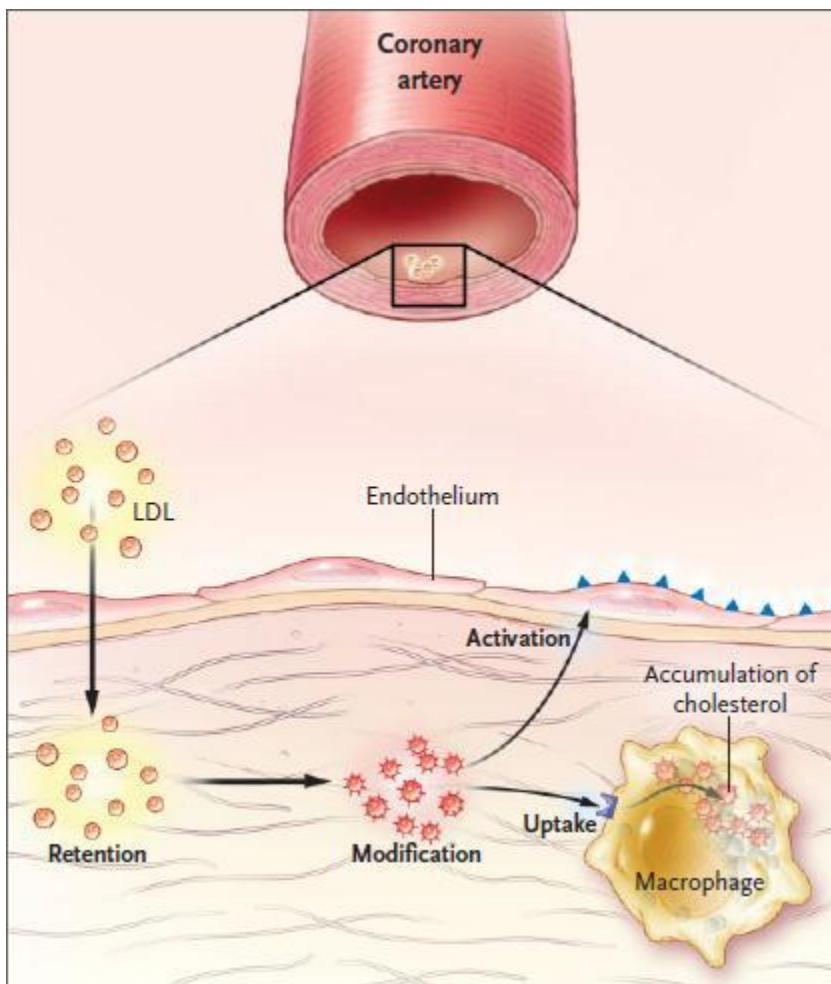
- Dyslipidémie : Athérosclérose
- Obésité : Tissu adipeux → facteurs pro-inflammatoires et athérogènes
- Tabagisme : activation plaquettaire
- Alcoolisme : dyslipidémie
- Stress : désordres endocriniens
- HyperHomocystéinémie



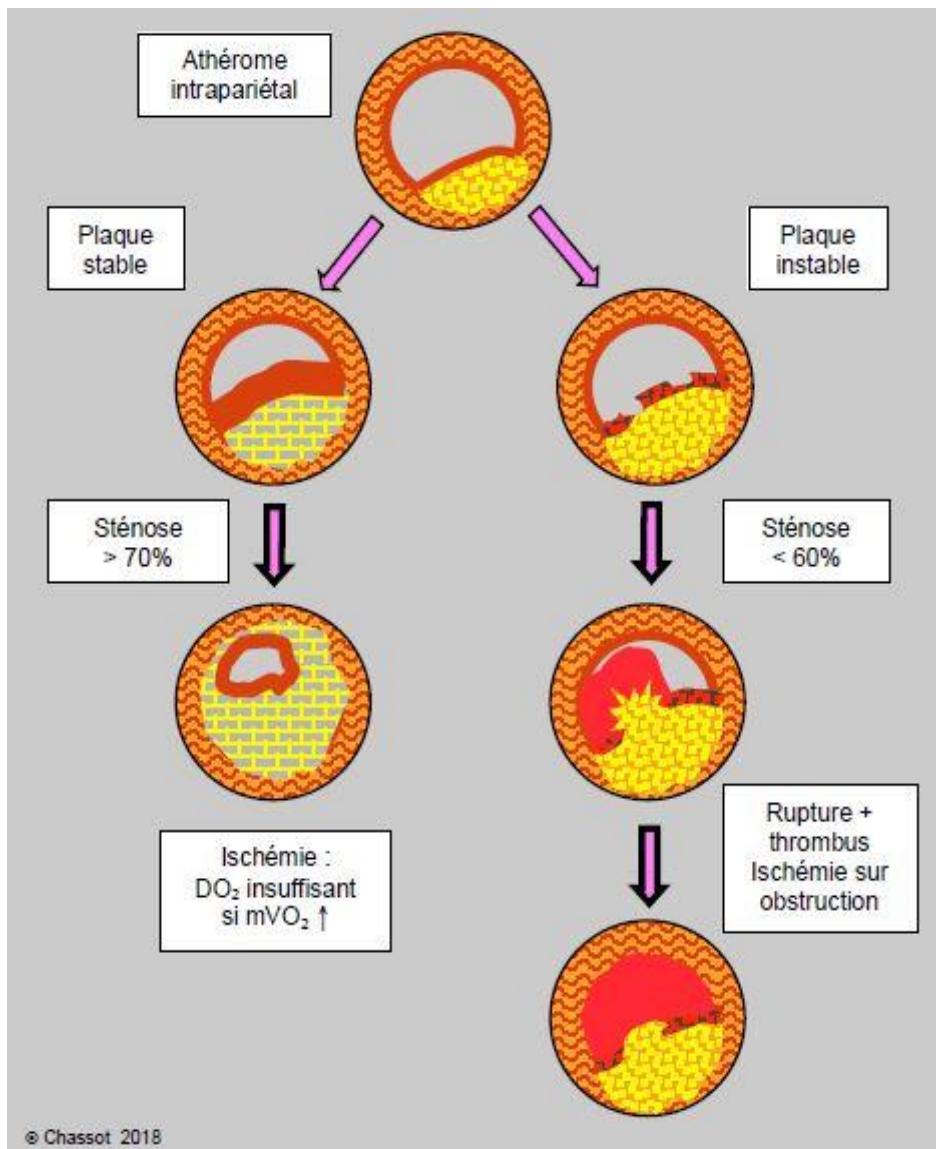
Physiopathologie

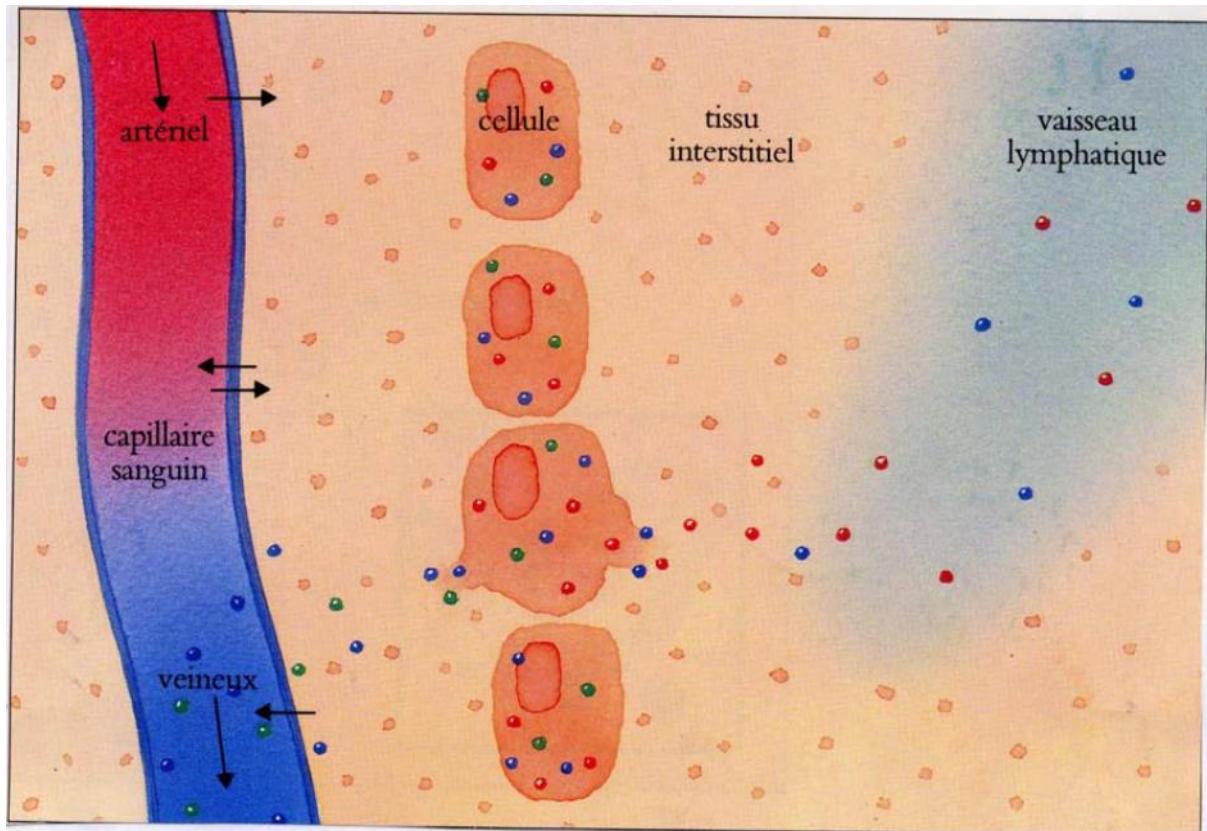
90 % → Athérosclérose

10 % → spasme coronaire, dissection coronaire



Évènements : Fissuration d'une plaque d'athérome instable → mise en contact avec le sang circulant d'éléments **pro-agrégant et pro-coagulant** → formation d'un **caillot** oblitérant (occlusion coronaire) → ischémie aigue → anoxie → diminution de l'ATP → interruption des ATPases membranaires → entrée massive de Na^+ et Ca^{2+} (activation de phospholipase C) → Lésions membranaires (libération du contenu lysosomiale (destructeur) et cytosoliques (protéines et enzymes → marqueurs +++) : **Nécrose**





Evolution et complications

- **Précoce** : troubles du rythme ventriculaires, trouble de conduction, Insuffisance cardiaque aigue (OAP), choc cardiogénique, thrombose veineuse et embolie pulmonaires
- **Tardive** : Insuffisance cardiaque, syndrome de **Dressier** (péricardite déclenchée par la réponse immunitaire à la blessure)

Marqueurs biochimiques

Les marqueurs biochimiques du SCA = paramètres contribuant au diagnostic, au suivi, à l'évaluation du pronostic ou encore à l'analyse des FRC des SCA

Les premiers marqueurs (**ASAT**, **LDH**, **CK totale**,) utilisés dès 1954, manquaient totalement de spécificité, et sont alors jugés obsolètes.

Le développement des méthodes immuno-métriques a permis de mesurer la concentration pondérale de paramètres traçant la cinétique et l'évolution du SCA (*Myoglobine, CKMB-massique, Troponines I et T cardiaques*), d'autres sont en cours de validation.

Marqueurs anciens

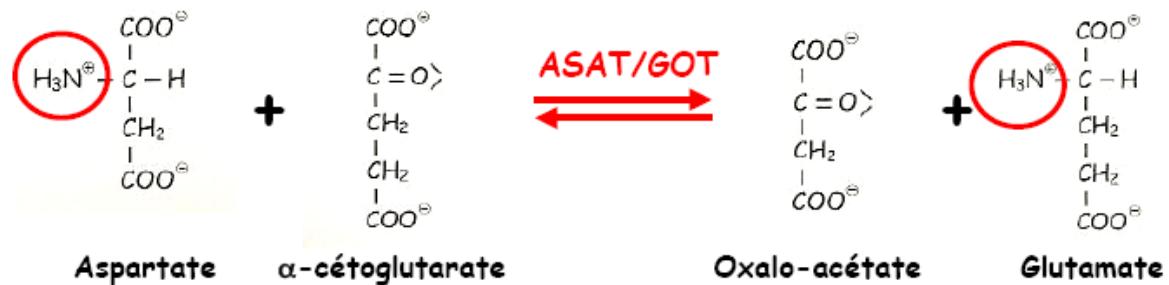
ASAT (TGO) : Aspartate AminoTransférase = TransGlutamino oxalique

Physiologie

Localisation : muscle squelettique, myocarde, foie - cytosol et mitochondrie

(Par contre ALAT (TGP) est surtout présente dans le foie -cytosol)

Rôle : métabolisme des acides aminés (réactions de transamination)



Libération et cinétique

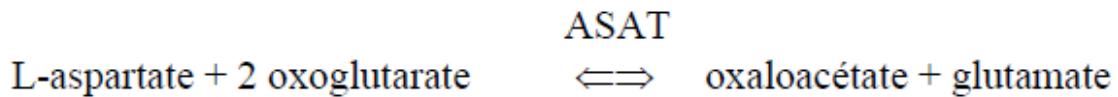
Apparition	Pic	Normalisation
12 heures	48 heures	6 jours

Intérêt et limites en sémiologie cardiaque

- IDM transmural (mais trop tardif pour prise en charge)
- Rapport ASAT / ALAT = ou < à 1 → retentissement hépatique d'une insuffisance cardiaque
- Limites : Non spécifiques (Hépatopathies, Myopathies...), Apparition trop tardive

Méthode de détermination

Réaction de transamination suivie d'une réaction indicatrice (produisant un composant facilement mesurable et dont la quantité est proportionnelle à celle de l'enzyme à doser)



LDH (lactate déshydrogénase)

Structure et physiologie

Structure :

C'est un tétramère (4 monomères), composé de l'association de 2 types de sous-unités : M (muscle) et H (heart) \rightarrow 5 combinaisons possibles = 5 Iso-enzymes :

- LDH1 = (H4) ou α HBHD (hydrox butyrate déshydrogénase) : Myocarde et Erythrocytes (sens de la réaction +++ : Lactate \rightarrow Pyruvate)
- LDH2 = (H3M)
- LDH3 = (H2M2)
- LDH4 = (HM3)
- LDH5 = (M4) : foie et muscle squelettique (sens de la réaction +++ : Pyruvate \rightarrow Lactate)

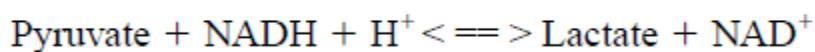
Ces isoformes sont séparables par électrophorèse

Localisation : tous les tissus - cytosol

Rôle :

- Catalyse la réaction

LDH



- Clôture de la glycolyse en anaérobiose (manque de O₂) : (Pyruvate → Lactate)
- Utilisation du Lactate par les tissus constamment oxygénés (Lactate → Pyruvate → Energie)

Libération et cinétique

Apparition	Pic	Normalisation
24 heures	3 jours	8 jours

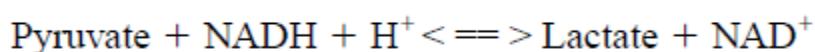
Intérêt et limites en sémiologie cardiaque

- Diagnostic rétrospectif d'un IDM (ST+ et ST-) : LDH 1 +++
- Limites
 - ➔ Peu spécifique (LDH 1 → érythrocytes +++)
 - ➔ Apparition trop tardive

Méthode de détermination

Mesure de la concentration du NADH formé par la réaction

LDH



CK totale = Créatine Kinase totale

Structure et physiologie

Structure

Dimère composé de l'association de deux types de sous-unités : M (Muscle) et B (Brain) → 3 iso-enzymes :

- CK-MM : Muscle squelettique + cœur
- CK-MB : cœur
- CK-BB : cerveau

Ces isoformes sont séparables par électrophorèse

Localisation : Ubiquitaire (sauf foie) - Cytosol + mitochondrie

Rôle

- Production de Créatine-phosphate au niveau mitochondrial
- Utilisation de Créatine-phosphate (pour former ATP) au niveau cytosolique

CK



Libération et cinétique

Apparition	Pic	Normalisation
05 heures	24 heures	03 jours

Intérêt et limites en sémiologie cardiaque

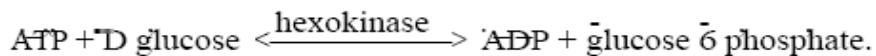
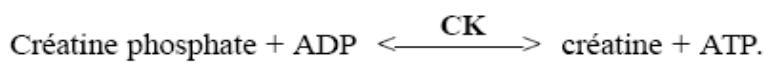
- Diagnostic d'un IDM (CK-MM + CK-MB)
- Evaluation pronostique (taux proportionnel à la taille de la nécrose)
- Suivie de la reperfusion après thrombolyse
- Limites : Peu spécifiques (lésions musculaires +++, AVC, Hypothyroïdie)

Méthode de détermination

Mesure du NADPH, H⁺, formé suite à des réactions successives déterminée par l'activité CK

3.5.4. Détermination de l'activité enzymatique de la créatine kinase

L'ensemble des réactions suivantes permet de déterminer l'activité de la créatine kinase :



GgPDH = Glucose 6 phosphate déshydrogénase.

Marqueurs actuels

Myoglobine

Structure et physiologie

Petite protéine PM=17 800 localisée dans les cellules musculaires et éliminé exclusivement par voie urinaire (demi vie très courte)

Rôle : oxygénation du tissu musculaire

Libération et cinétique

Apparition	Pic	Normalisation
01 heures	08 heures	01 jours

Intérêt et limites en sémiologie cardiaque

- Diagnostic précoce d'un IDM
- Juger la qualité de la reperfusion après thrombolyse (pic de désobstruction puis chute de concentration)
- Détection des Ré-infarctus (récidive)
- Exclusion d'un IDM (VPN+++ : sensible et précoce)
- Limites : Peu spécifique (lésions musculaire, Insuffisance rénale, angor instable, péricardite aigue)

Méthode de détermination

- Méthodes radio immunologiques,
- Méthodes turbidimétriques et néphélémétriques,
- Méthodes immunochimiques avec traceur

CK-MB

Structure et physiologie

Isoenzyme (isoforme) de la créatine Kinase, de localisation cardiaque

Libération et cinétique

Apparition	Pic	Normalisation
05 heures	24 heures	3 jours

Intérêt et limites en sémiologie cardiaque

- Diagnostic d'un IDM
- Quantification de la taille de l'infarctus (pronostic)
- Juger la reperfusion (CK-tot aussi)
- Distinguer un IDM d'une embolie pulmonaire (dans ce dernier cas, CK-tot est élevée alors que CK-MB est normale)

Méthode de détermination

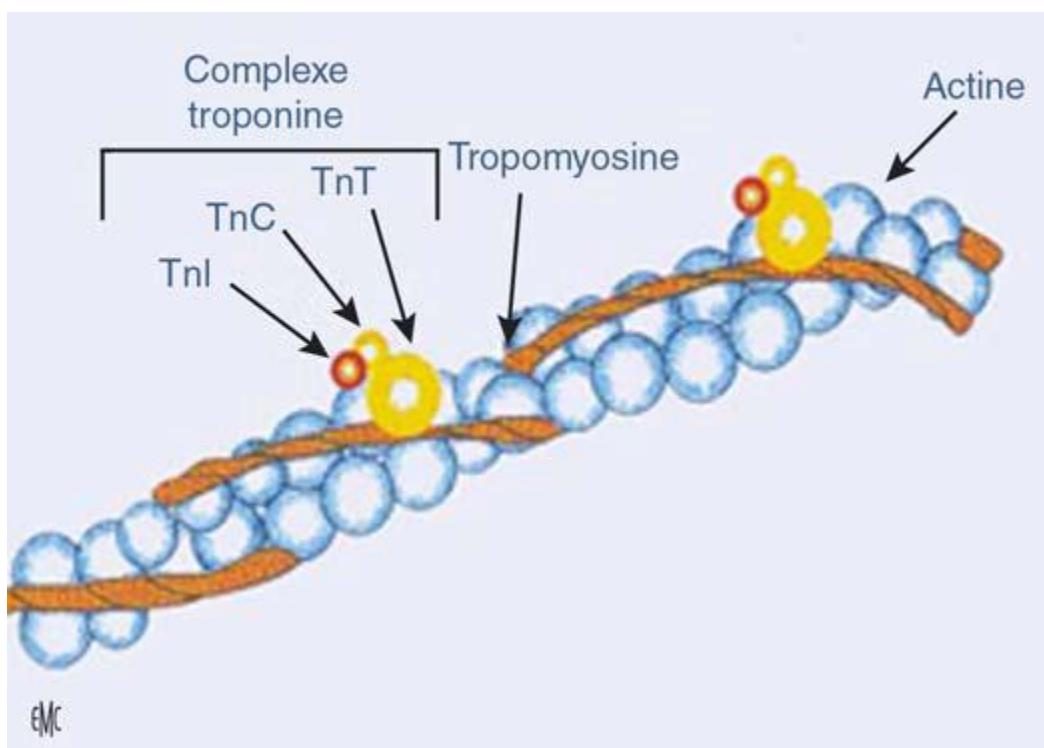
- Dosage de l'activité enzymatique
 - ➔ L'électrophorèse sur gel d'agarose
 - Séparation les différentes isoformes (MM et MB)
 - Révélation des différentes fractions par fluorescence du NADPH dégagé par l'activité enzymatique
 - Méthode est peu utilisable dans le cadre de l'urgence.
 - ➔ Immuno-inhibition
 - Après inhibition de la sous unité M par un anticorps spécifique, l'activité résiduelle B mesurée est multipliée par 2 pour quantifier l'activité CKMB
 - Dosage pondérale (massique)
 - Dosage de CK-MB en tant que protéine, en $\mu\text{g/l}$, par immunométrie grâce à un sandwich de 2 anticorps reconnaissant deux parties différentes de l'enzyme. L'un des anticorps est fixé sur une phase solide et l'autre est marqué par un signal fluorescent ou luminescent
 - Résultats
 - $\text{CK-MB/CKtot} < 5\%$
 - Dosage massique $< 2 \text{ microgramme/litre}$

Troponines cardiaques

Structure et physiologie

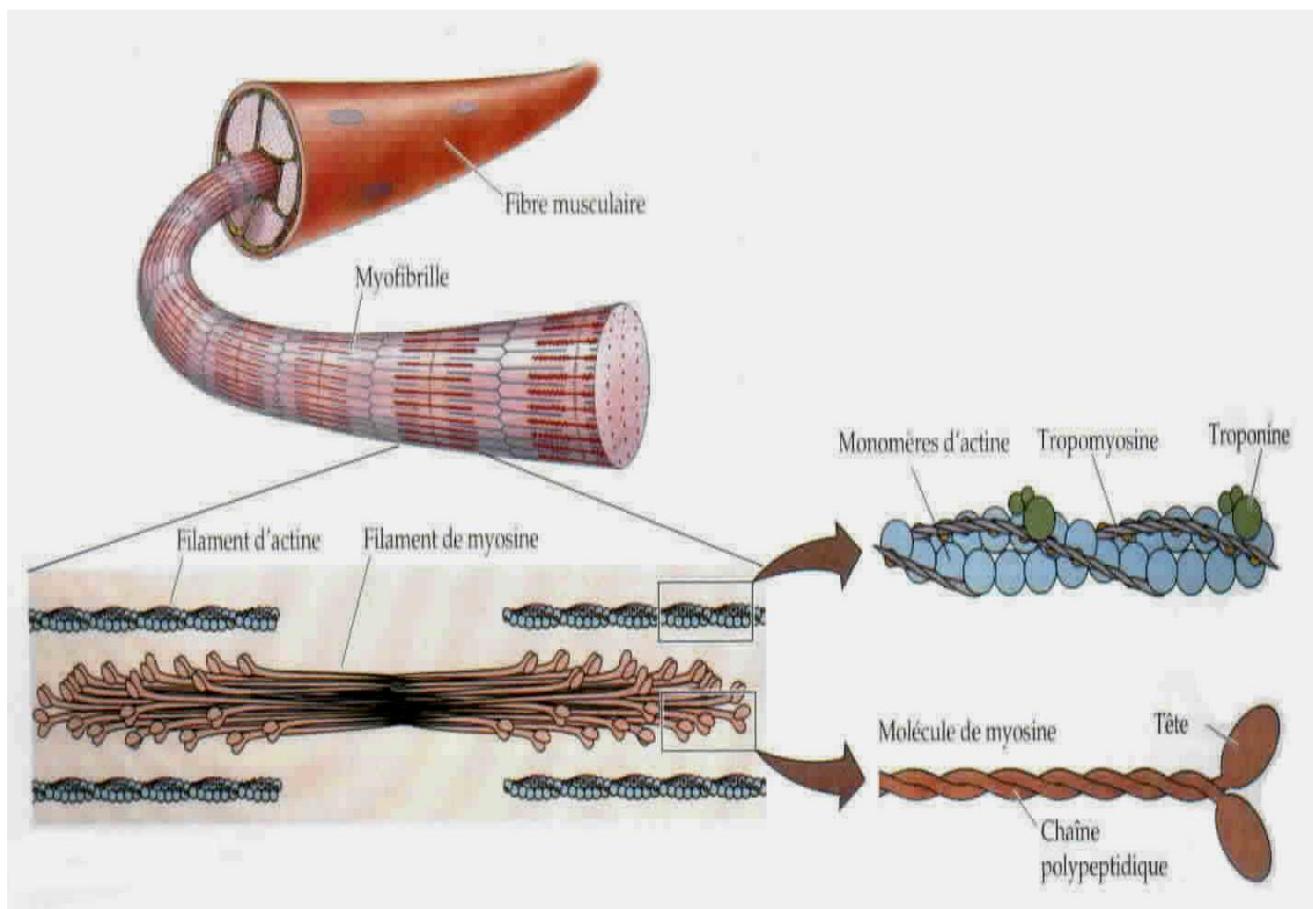
Structure et localisation

- Complexe de 3 protéines non enzymatiques appartenant à l'appareil contractile du muscle squelettique et du myocarde : **Troponine T**, **Troponine I**, **Troponine C**
- Troponine C (lie le Ca²⁺) : une seule forme (PM : 18000), identique dans le myocarde et le muscle strié (aucune cardio-spécificité → aucun intérêt en cardiopathies)
- **Troponine T** (liée à Tropomyosine) : avec isoformes (PM : 37000) cardiaque (TnTc) et musculaire
- **Troponine I** (Inhibitrice) : avec isoformes (PM : 22000) cardiaque (TnIc) et musculaire



Rôle

- Régulation de la contraction musculaire : Arrivée du Ca²⁺ → liaison à la TnC → détournement de TnI → désinhibition du complexe (actine-tropomyosine) → glissement de l'actine sur la myosine (grâce à une activité ATPasique)



Libération et cinétique

TnIc et TnTc

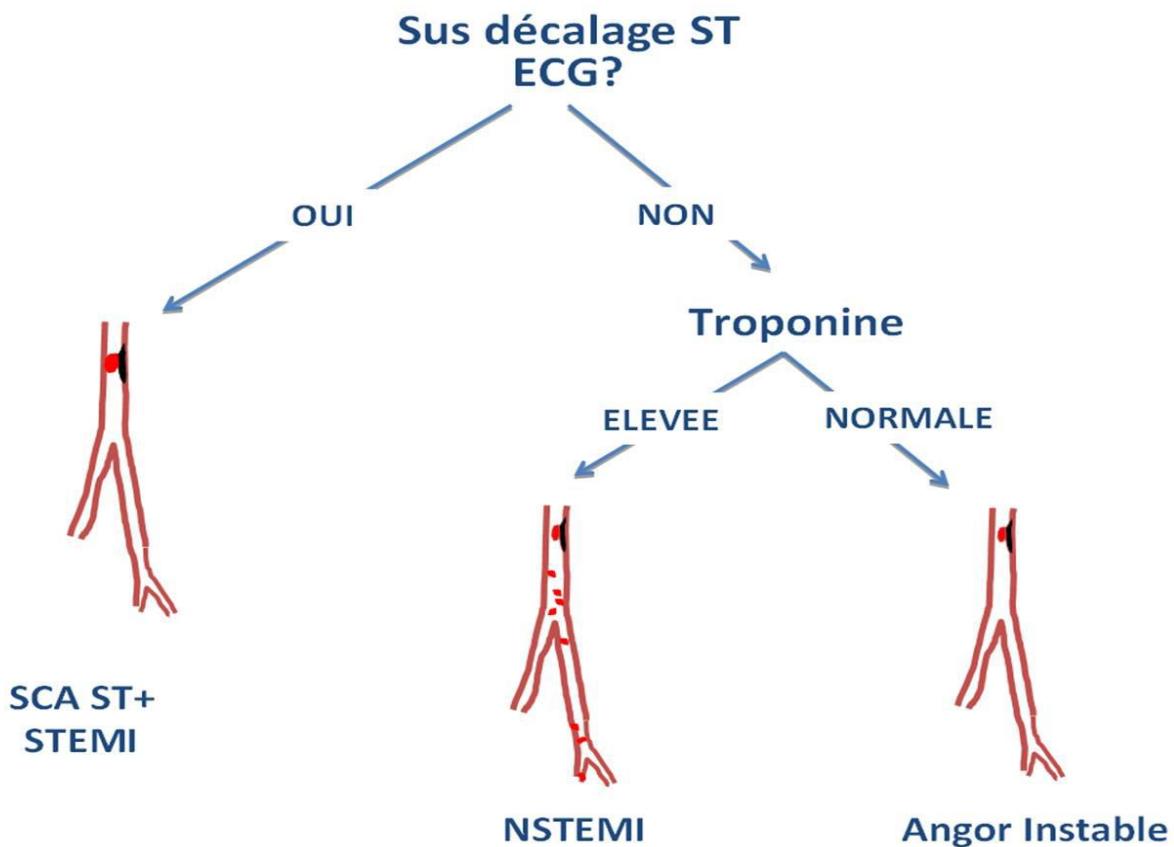
	Apparition	Pic	Normalisation
TnIc	04 à 05 heures	12 heures	Une semaine
TnTc	04 à 05 heures	12 heures	7 -20 jours (selon la taille de la nécrose)

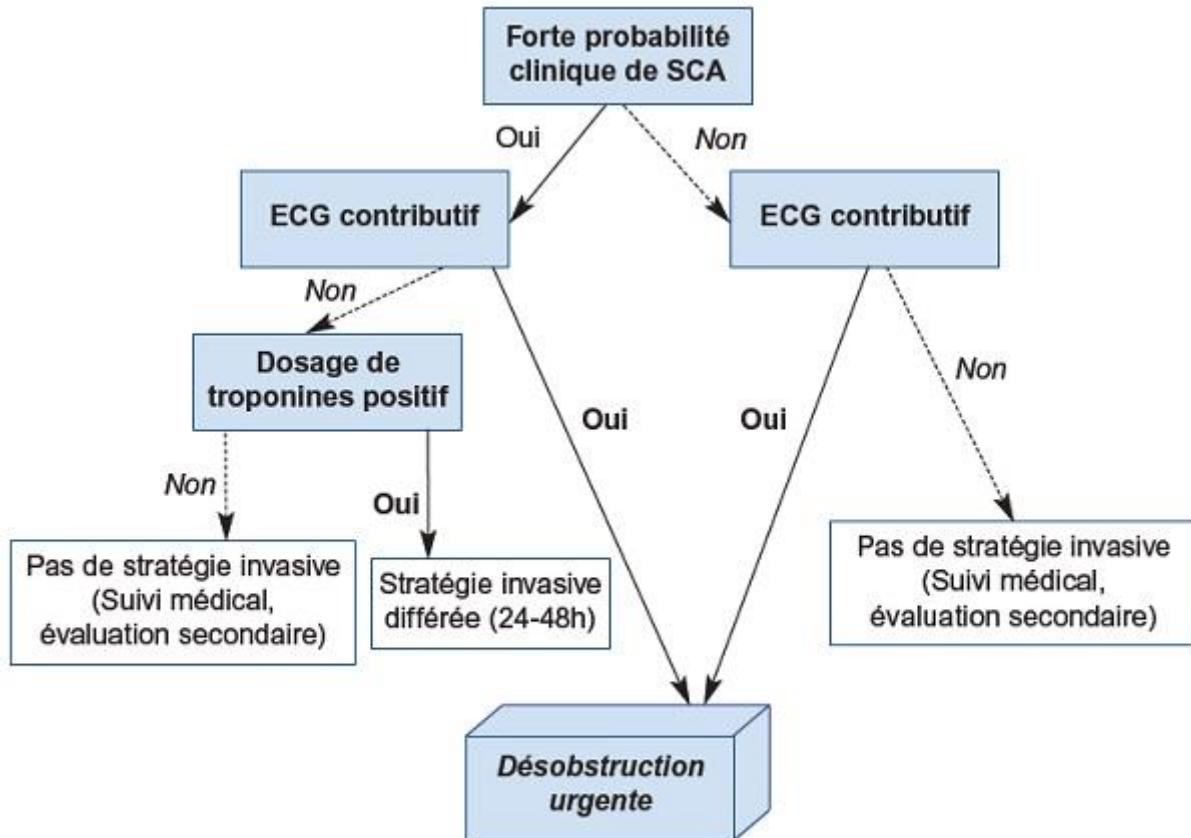
Intérêt et limites en sémiologie cardiaque

- Diagnostic précoce de l'IDM : (en particulier si ECG non contributif et clinique atypique)
- Diagnostic rétrospectif des IDM
- Diagnostic des récidives
- Valeur Pronostic :

- Syndrome coronarien aigu (taille de la nécrose)
- Insuffisance cardiaque (marqueur de remodelage au stade avancé)
- Juger la qualité de la reperfusion
- Souffrance myocardique sans contexte ischémique (embolie pulmonaire, myocardite...)
- Limites : seuils décisionnels difficile à définir (hétérogénéité des méthodes de dosage)

Syndrome Coronaire Aigu

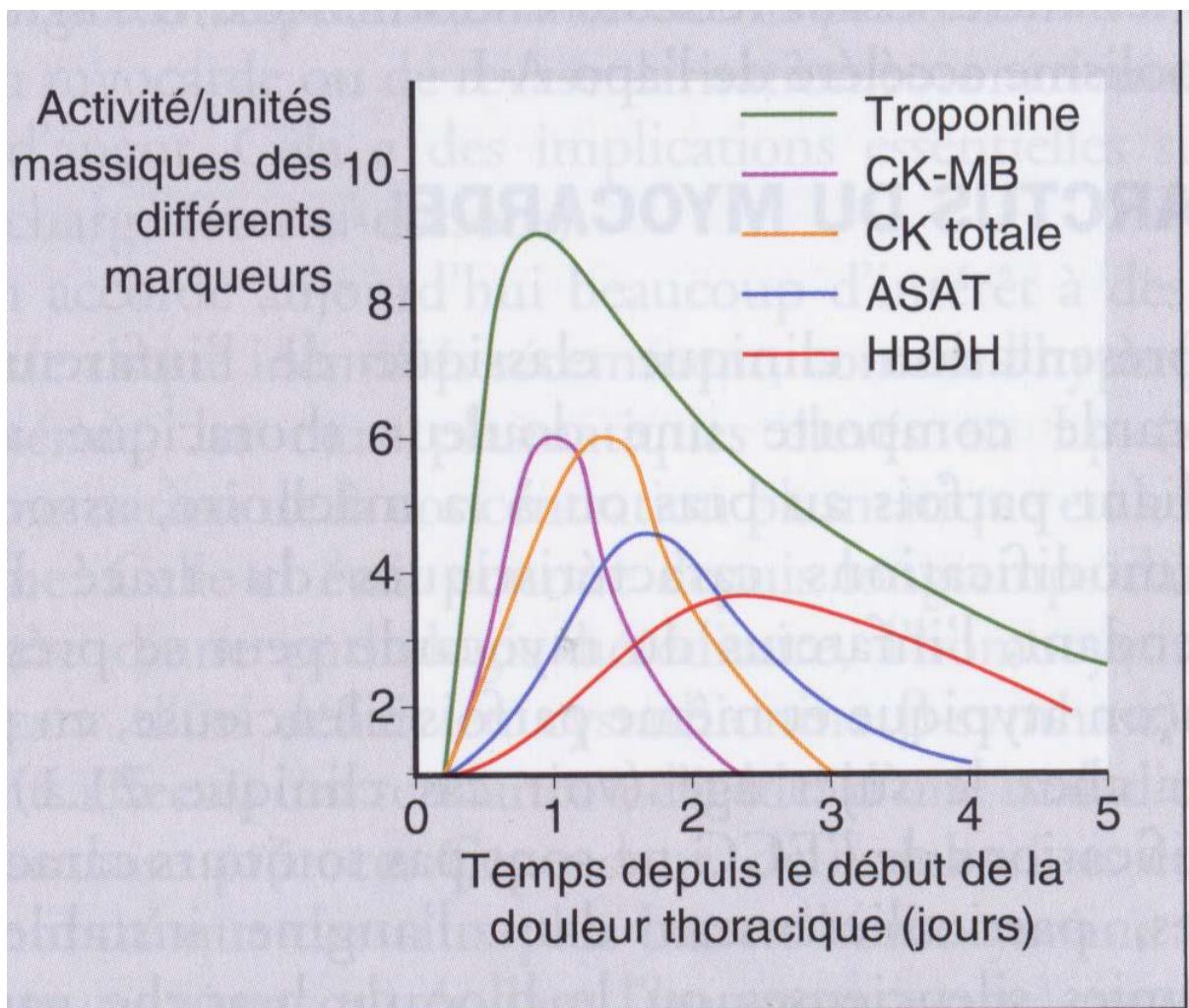




Algorithme 1. Algorithme des critères décisionnels pour la prescription d'une désobstruction coronaire pour un IDM aigu.

Méthode de détermination

- Immunométrie à l'aide d'anticorps monoclonaux sélectifs des isoformes cardiaques
- Seuils de diagnostic d'IDM : $TnIc = 100 \text{ ng/l}$, $TnTc = 50 \text{ ng/l}$, Mais....
- Existence d'IDM avec valeurs plus basses (par micro-lésions)
- Troponines ultrasensibles ou hypersensibles : méthodes très sensibles
 - Diminution du seuil de détection (10 fois plus) → Diagnostic des micro-lésions
 - Mais un gain de sensibilité → diminution de spécificité (test positif en dehors des SCA) d'où
 - ➔ Cinétique à deux mesures → augmentant la spécificité à l'égard des SCA



Au total

	Sensibilité	Spécificité
Troponines	98%	99%
CK-MB	98%	97%
CK totale	98%	75%
ECG	70%	75%
Précordialgies	80%	Faible

Marqueur Récents et en cours d'évaluation

H-FABP Heart Fatty Acid Binding protein

- Petite protéine intracellulaire assurant le trafic des acides gras de la membrane cellulaire jusqu'aux mitochondries
- Très abondante dans le myocyte cardiaque (consommateur d'acides gras)
→ spécificité +++
- Élévation dans les 20 mn post-lésion (sensibilité +++) et proportionnelle à la taille de la nécrose → diagnostic précoce, diagnostic de réinfarctus, évaluation du pronostic
- Le hFABP est un marqueur qui n'a pas encore trouvé sa place :
→ Problème d'automatisation
→ Nécessité de nouvelles études

Albumine modifiée par l'ischémie (IMA)

- C'est une Albumine ayant perdu sa capacité à fixer les métaux (cobalt)
- Marqueur très sensible à l'ischémie, (15 min après l'évènement), mais peu spécifique

Marqueurs du risque coronarien

Lipides (voir le cours correspondant)

- Les lipoprotéines athérogènes (LDL, VLDL, Lp(a))

Homocystéine

- Hyperhomocystéinémie = facteur athérogène (augmente le stress oxydant + dysfonction endothéliale + activité pro-coagulante)

CRP-us

- Protéine C réactive mesurée par des méthodes très sensible
- Marqueur de l'inflammation (micro-inflammation) : phénomène associé à l'instabilité (voire rupture) de la plaque d'athérome

PAPP-A (pregnancy Associated Plasma Protéine-A)

- Sa présence est associée à l'instabilité de la plaque

MPO (Myéloperoxydase)

- Enzyme localisée dans les granules des Polynucléaires et macrophages
- Libérée lors de phénomènes inflammatoires (déstabilisation de la plaque d'athérome)

Cas clinique

Un chauffeur de taxi, à la quarantaine, est admis à l'hôpital pour douleur thoracique constrictive, qui s'est développé le soir d'une journée qu'il a passé à jardiner

L'ECG ne montre pas des signes de souffrance myocardique

Il est mis en observation pendant 24 h, puis libéré après disparition de sa douleur

Biologie : A l'admission.....Après 24h.....Après 72h

Ck-tot 450 u/l.....200 u/l.....65 u/l.....(VN : < 200 u/l)

CK-MB 4 u/l.....

LDH-195 u/l.....(VN : < 400 u/l)

La libération du patient est-elle justifiée ?

Réponse

Bien sûr, le taux de CK-MB (< 5% de CK-tot), exclue le diagnostic d'IDM, et la LDH-1 normale apporte une confirmation rétrospective

L'augmentation de CK-tot témoigne ici d'une atteinte musculaire squelettique responsable de la douleur thoracique (en relation avec l'activité du jardinage)

Insuffisance cardiaque

Définitions et diagnostic

- Incapacité mécanique progressive du muscle cardiaque à assurer un débit cardiaque suffisant pour les besoins de l'organisme.
- Diagnostic basé sur l'association d'arguments :

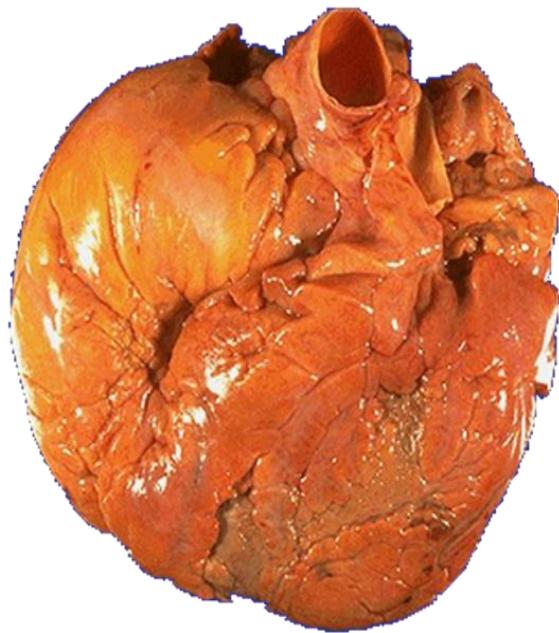
- Cliniques (dyspnée, tachycardie, rales crépitants pulmonaires, hépatomégalie, reflux hépato-jugulaire, oedèmes périphériques)
- Paracliniques
 - ➔ Radio du thorax : Cardiomégalie, OAP, épanchement pleural
 - ➔ ECG : signes de séquelles d'IDM, ACFA...,
 - ➔ Echo-Cœur : dysfonction systolique/diastolique, cardiomyopathie dilatée, hypertensive....
 - ➔ Biologie : augmentation du taux sérique de : **NT-ProBNP et BNP**

Principales étiologies

- Maladies coronariennes
- HTA
- Cardiomyopathies
- Valvulopathies
- Troubles du rythme
- Troubles de conduction
- Augmentation de la demande de débit cardiaque (anémie, hyperthyroïdie)



Cœur normal



**Cœur de patient
insuffisant cardiaque**

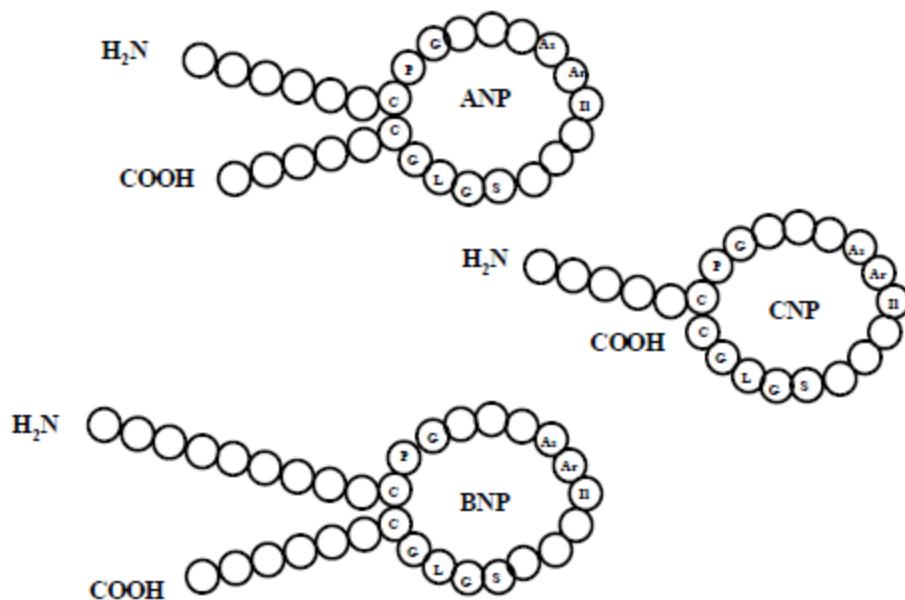
Stadification NYHA : New York Heart Association

- **Classe 1**
 - Pas de symptômes au repos, ni limitation de l'activité physique
- **Classe 2**
 - Pas de symptômes au repos
 - Limitation modérée de l'activité physique
- **Classe 3**
 - Limitation franche des activités physiques
 - Pas de gêne au repos
- **Classe 4**
 - Incapacité d'effectuer la plupart des activités de la vie courante sans
 - Gêne au repos

Marqueurs biochimiques : Peptides natriurétiques (BNP et NT-pro-BNP)

Structure et physiologie

- Les peptides natriurétiques sont une famille de petits peptides au nombre de trois :
 - ➔ ANF : Atrial Natriuretic Factor sécrété par l'atrium
 - ➔ BNP : Brain Natriuretic factor sécrétée par le ventricule
 - ➔ CNP : Peptide Natriurétique de type C sécrétée par l'endothélium vasculaire (aucun intérêt en cardiopathies)



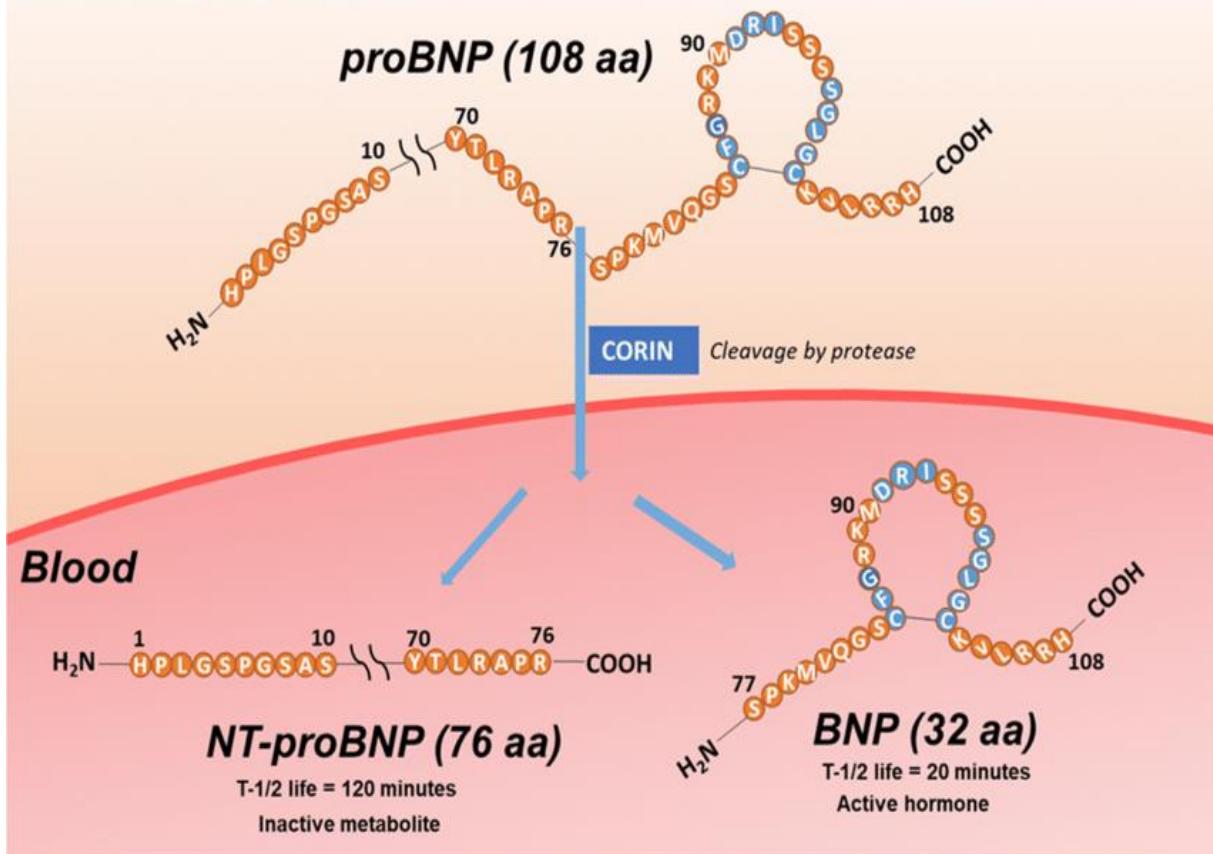
- **BNP**, peptide Natriurétique de type B = hormone cardiaque découverte en 1988 dans le cerveau du porc, d'où sa première appellation de Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Il a été mis en évidence dans le cœur humain en 1990 où il est synthétisé essentiellement dans les myocytes du ventricule gauche

Sécrétion du BNP

Insuffisance cardiaque → Diminution de la perfusion périphérique → activation du système RAA → rétention hydrosodée → augmentation de la pression ventriculaire (pression télédiastolique ventriculaire gauche) → étirement des myocytes → co-sécrétion de BNP + Nt-Pro-BNP (inactif)

Cardiomyocyte



Actions du BNP : diurétique, vasodilatation, diminution du système RAA

Demi vie plasmatique : BNP → 20 min (fragile) - NT-proBNP → **120 min** (plus stable)

Intérêt et limites en sémiologie cardiaque

Insuffisance cardiaque

- Diagnostic de l'origine cardiaque d'une dyspnée aigue (IC congestive) +++
- Diagnostic d'une Dysfonction ventriculaire gauche
- Corrélation avec la classification NYHA
- Exacerbation d'une IC chronique
- Pronostic (Taux proportionnel à la mortalité)
- Suivi thérapeutique : Une baisse du taux plasmatique → bonne réponse au traitement

Syndromes coronariens aigus

- Indicateur pronostique : de remodelage ventriculaire (à court terme), et de dysfonction ventriculaire (à long terme)

Limites :

- Augmentation : Insuffisance rénale, maigreur
- Diminution : Obésité
- Normes très variables en fonction de l'âge