



J.P. MONASSIER, L. JACQUEMIN,
O. ROTH, J.Y. WIEDEMANN
Service de Cardiologie, Hôpital Emile Muller, MULHOUSE.

Association de marqueurs

La prise en charge et l'évaluation du symptôme "douleur thoracique" est un défi quotidien dans un service d'urgences et/ou une Unité de Soins Intensifs. Le problème posé au médecin est double :

- affirmer ou éliminer une cause cardiaque,
- décider d'une sortie précoce ou au contraire d'une hospitalisation et d'une stratégie thérapeutique spécifique pouvant inclure une coronarographie et une revascularisation myocardique.

Autant la situation est simple lorsque le patient présente une douleur typique et une élévation précoce de la troponine, autant la difficulté est maximale quand ECG et troponine ne sont pas contributifs. Le risque d'un retour à domicile prématuré devant la négativité des marqueurs courants est la survenue ultérieure d'un SCA ST+ et/ou d'une mort subite. On a pu choisir comme alternative la réalisation d'une épreuve d'effort précoce. Cependant, cette dernière, si elle permet de démontrer l'existence d'une coronaropathie sténosante (mais avec des faux négatifs chez des patients "monotronculaires"), est dans l'impossibilité de "faire parler" une plaque non sténosante mais instable et fissurée.

L'association du dosage de plusieurs marqueurs jointe à une analyse clinique minutieuse peut tenter de répondre à cette question difficile. Chacun de ces marqueurs a une signification physiopathologique différente. Les valeurs prédictives positives et négatives sont variables, mais elles peuvent se compléter. Outre l'aspect diagnostique, l'association des marqueurs permet une approche plus fine du pronostic hospitalier et ultérieur. Il ne sera question ici, sauf exception, que des marqueurs disponibles aujourd'hui en pratique courante à l'exception donc des "nouveaux marqueurs" étudiés dans un autre chapitre de ce dossier.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Ce que les Anglo-Saxons appellent "the multimarker approach" [1-3] du diagnostic et du pronostic des SCA avec ou sans sus-décalage de ST est un objectif séduisant. Il n'a pour l'instant fait l'objet que de peu de travaux dont certains ont déjà été évoqués brièvement. Dans le cas du SCA avec sus-décalage de ST, la problématique est différente : le diagnostic est électrocardiographique et la question posée n'est que celle du pronostic hospitalier et ultérieur. Pour y répondre, des scores de risque ont été établis à partir de différents essais randomisés. Cet aspect sera également abordé ici et on constatera que les paramètres biologiques n'y ont pour l'instant qu'une part minoritaire.

Dans ce chapitre, le lecteur pourra constater des "redites" prenant place dans ce qui se voudrait être une synthèse.

■ SCA SANS SUS-DECALAGE DE ST

A partir de deux grandes études (OPUS-TIMI 16 et TACTICS-TIMI 18), Sabatine *et al.* [1] ont évalué trois marqueurs témoins des différents aspects physiopathologiques : TnI, CRP et BNP, et démontré que plus le nombre de marqueurs positifs est élevé, indépendamment du niveau de leur augmentation, plus le risque de décès à 30 jours pour OPUS et à 6 mois pour TACTICS se majore : jusqu'à 6 fois à 30 jours et jusqu'à 13 fois à 6 mois quand tous sont élevés (*fig. 1*). On remarquera que, dans OPUS, 15 % des patients seulement ne présentent aucune élévation de l'un des marqueurs alors que ce chiffre est de 31 % dans TACTICS. Des différences de critères d'inclusion peuvent expliquer ces nuances.

Dans un travail complémentaire sur l'étude TACTIS, Morrow *et al.* [4] ont analysé les résultats en fonction de la valeur du BNP : > ou < 80 pg/mL. L'élévation du BNP semble être un critère de gravité supplémentaire, que la Tn soit élevée ou non

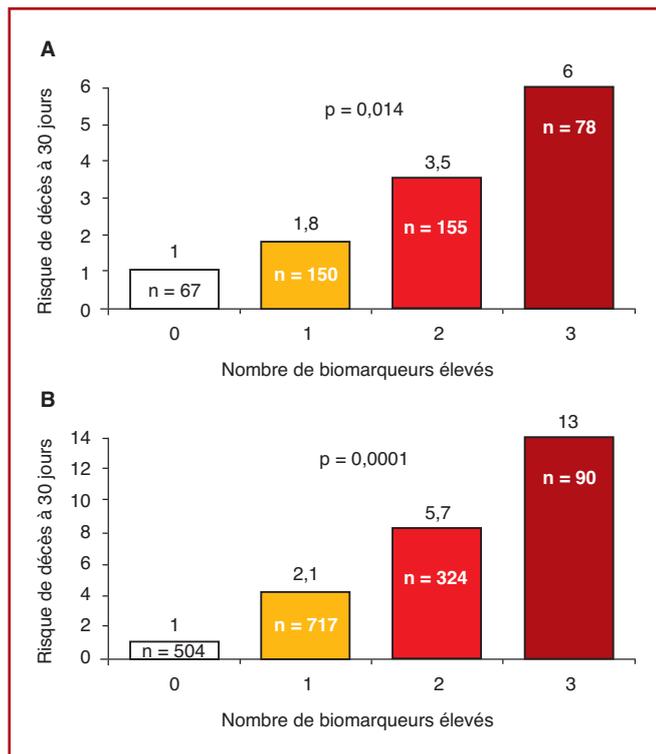


Fig. 1: Risque de décès en fonction du nombre de biomarqueurs élevés. A : Données de OPUS-TIMI 16 ; B : Données de TACTICS-TIMI 18 (d'après [5]).

(fig. 2 et 3). Si on suivait les résultats de ce travail, devant une douleur thoracique évocatrice d'angor, les deux dosages (Tn et BNP) devraient être pratiqués simultanément.

A partir de GUSTO IV, plusieurs marqueurs ont également été combinés [5] pour prédire la mortalité à un an : clairance de la

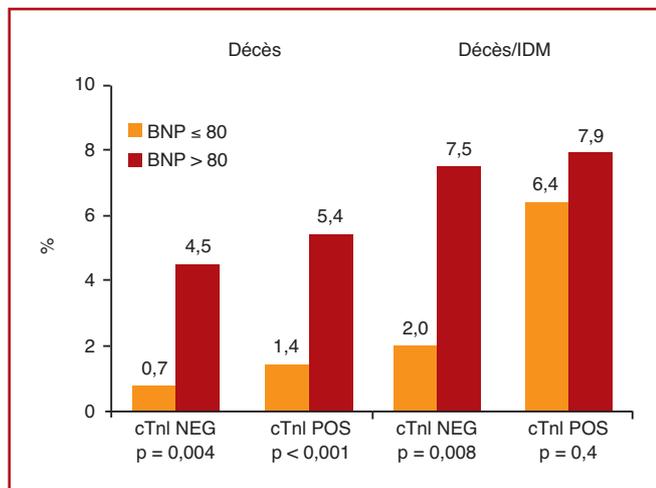


Fig. 2: BNP et mortalité à gauche. BNP et risque cumulé de décès et d'infarctus myocardique à droite en fonction de la positivité ou non de TnI (d'après [4]).

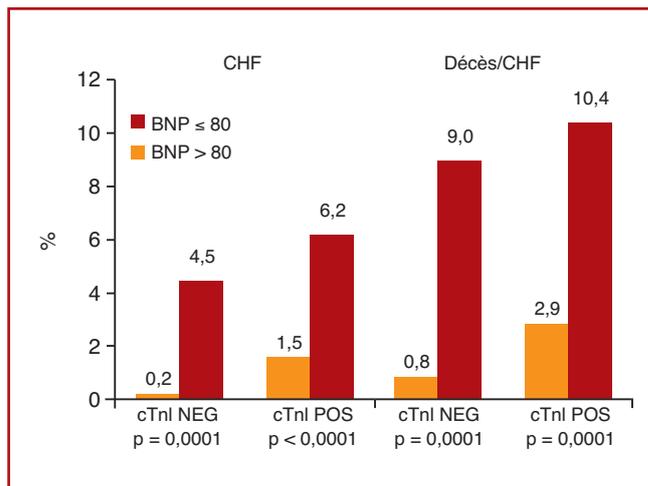


Fig. 3: BNP et risque d'insuffisance cardiaque à gauche. BNP et risque cumulé d'insuffisance cardiaque et de décès à droite en fonction de la positivité ou non de TnI (d'après [4]).

créatinine, CRP, TnT, fréquence cardiaque et NT-proBNP. Pour chacun des 4 premiers paramètres, plus le NT-proBNP est élevé, plus la mortalité est importante.

Si on se réfère dans la même étude uniquement à la TnT et à la CRP [6], on constate que ces deux marqueurs s'associent quant au risque de mortalité. Les chiffres les plus favorables concernent les cas à TnT négative et quartile bas de CRP (0,3 %), et les plus défavorables aux quartiles les plus élevés de TnT et de CRP (9,1 %), confirmant ainsi des résultats antérieurs [7, 8].

■ MARQUEURS BIOLOGIQUES ET SCORES DE RISQUE DANS LES SCA NON ST+

Parmi les 7 critères du score TIMI dédié aux SCA non ST+, seule l'élévation de Tn ou d'un autre marqueur de lésion cellulaire a été incluse [9] aux côtés de l'âge (65 ans ou plus), de l'existence d'au moins 3 facteurs de risque, d'antécédents d'atteinte coronarienne anatomique, du nombre de crises angineuses au cours des 24 heures précédant l'hospitalisation et de l'utilisation d'aspirine au cours des 7 jours précédents. Chacun des paramètres est quantifié par la valeur 1 et le score maximum est donc de 7. Cette dernière valeur correspond à une mortalité de 6,5 % à 14 jours.

Le score issu de l'étude FRISC qui a évalué l'intérêt d'une stratégie invasive précoce [10] comprend également 7 facteurs, mais incluant l'existence d'un diabète, d'une élévation des marqueurs de cytololyse et d'inflammation (interleukine 6

- BNP et NT-proBNP au cours des SCA à Tn négative.
- Association Tn, BNP, CRP.
- Association Tn, BNP, MPO.
- Approche multimarqueurs à visée diagnostique et pronostique.
- Les 3 composantes des SCA: ischémie, inflammation, dysfonction myocardique aiguë.

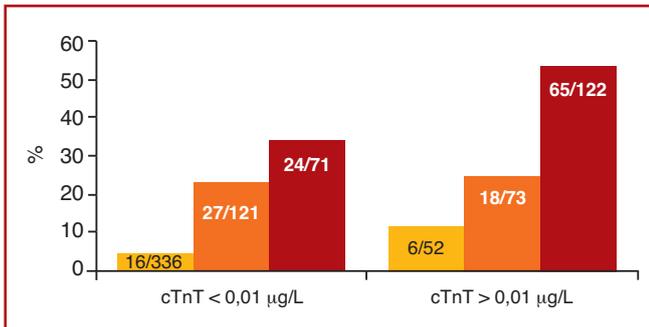


Fig. 4 : Mortalité à 3,5 ans en fonction de la TnT et du NT-proBNP initiaux: les 3 histogrammes représentent de gauche à droite des valeurs de NT-proBNP < 401 ng/L, 401-1653 ng/L et > 1653 ng/L (d'après [14]).

ou CRP). Pour un score compris entre 5 et 7, la stratégie conservatrice est grevée d'une mortalité à 1 an de 15,4 % versus 5,2 % pour la stratégie invasive. On note donc que ce n'est qu'à partir d'un score supérieur ou égal à 5 que la stratégie invasive apporte un bénéfice.

Le score établi à partir du registre GRACE (qui associe tous les SCA) [11] tient compte de l'élévation des marqueurs de cytolyse et de la créatinine. Sinclair *et al.* [13] ont montré, à partir de ce registre, que l'association du BNP apportait une information supplémentaire, notamment concernant le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque.

Jernberg *et al.* [14] ont analysé l'intérêt du dosage du NT-proBNP dès l'admission des patients suspects de SCA ST-. Ces auteurs ont évalué l'intérêt pronostique de ce marqueur chez les patients à TnT positive ou négative et en fonction de l'existence ou non de modifications ECG (*fig. 4 et 5*). Dans tous les cas, l'élévation progressive du NT-proBNP s'accompagne d'une majoration de la mortalité à 3,5 ans.

Enfin, Weber *et al.* [15] sont revenus récemment sur le pronostic des SCA à Tn négative. Ils ont démontré à partir de 2 cohortes de patients (n = 2614) présentant un SCA (dont 40 % avec sus-décalage de ST) qu'un taux de NT-proBNP initial supérieur à

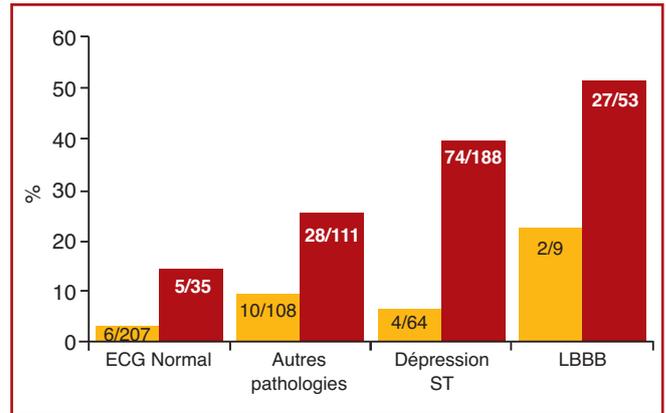


Fig. 5 : Mortalité à 3,5 ans en fonction de l'ECG d'admission et du NT-proBNP initial: l'histogramme en jaune correspond à une valeur de NT-proBNP < 400 ng/L et celui en marron à une valeur ≥ 400 ng/L (d'après [14]).

474 pg/mL définissait un sous-groupe de patients à haut risque de décès à 6 mois, y compris quand la TnT était normale (8,5 % vs 1,5 %; p < 0,001). La mortalité de ce sous-groupe, dont l'effectif représente 19 % des patients à TnT normale, est aussi élevée que celle des patients à troponine positive.

De nouveaux marqueurs peuvent être intégrés à cette stratégie "multimarqueurs". Ainsi, dans TACTICS-TIMI 18, les auteurs ont étudié l'intérêt d'une élévation conjointe anormale de TnI, du BNP et de la myéloperoxydase (MPO), approchant ainsi les trois composantes du SCA (ischémie, fonction myocardique, inflammation). Le taux d'événements à 30 jours croît avec le nombre de marqueurs "positifs": 2,9 % quand aucun marqueur n'est anormal, et respectivement 5,9 %, 9,6 % et 10,2 % quand 1, 2 et 3 marqueurs sont pathologiques, 78 % de la population ayant au moins 1 marqueur anormal [16].

■ SCA AVEC SUS-DECALAGE DE ST

L'approche "multimarqueurs" au cours des SCA ST+ concerne l'association de paramètres biologiques et de paramètres cliniques et/ou hémodynamiques.

Chez les patients traités par thrombolyse intraveineuse, Mega *et al.* (17) ont montré que l'élévation initiale du BNP au-delà de 80 pg/mL prédisait un résultat angiographique médiocre et une mortalité à 30 jours de 17,4 % versus 1,8 % alors que l'élévation dès l'admission de TnT ou de CRP n'était pas discriminante. Cette valeur de BNP permet donc de séparer les groupes à haut risque, quel que soit le niveau de Tn ou de CRP. Cette puissance prédictive est confirmée avec le NT-proBNP dans les études ASSENT [18], avec une mortalité à

Mortalité à 1 an %	NT-proBNP normal	NT-proBNP Élévation modérée*	NT-proBNP Élévation importante**
TnT initiale $\geq 0,1$	7,7	17,5	28,2
TnT initiale $< 0,1$	2,8	3,1	18,8

* Supérieure à limite normale mais $<$ médiane ** $>$ médiane (742 ng/L).

Tableau I : Mortalité à un an en fonction de TnT et de NT-proBNP à l'admission. Adapté à partir de [17].

1 an très significativement supérieure pour les valeurs les plus élevées de NT-proBNP, là aussi quel que soit le niveau de Tn initiale (**tableau I**).

Dans la même étude, la comparaison a été établie avec une régression ou non de ST $> 50\%$, 60 minutes après le début du traitement (**tableau II**). En présence d'une régression de ST, le dosage de NT-proBNP n'apporte pas d'information supplémentaire significative. En l'absence de régression de ST, seule une valeur de NT-proBNP supérieure à la médiane est prédictive, mais dans ce cas elle multiplie par 9 le taux de décès.

Richards *et al.* [19] ont montré, dans une série de 666 patients dont 72 % ont bénéficié d'une stratégie de reperfusion précoce, que l'élévation initiale de BNP ou proBNP était prédictive d'événements cliniques à 5 ans en cas de FE isotopique $< 40\%$ à J5.

Aucune étude identique n'a été réalisée chez les patients traités par angioplastie primaire et on peut constater que, dans les scores de risque concernant les SCA ST+, les valeurs biologiques incluses sont peu nombreuses: anémie et créatinine pour CADILLAC [20], aucune pour le score TIMI [21] établi d'ailleurs d'après des données issues d'essais de thrombolyse, aucune donnée biologique n'est non plus considérée dans le score de Zwolle [22], et dans GRACE (voir supra),

Mortalité à 1 an %	NT-proBNP normal	NT-proBNP Élévation modérée*	NT-proBNP Élévation importante**
Régr. ST	1,7	5,0	5,6
Non régr. ST	3,1	3,0	26,2

* Supérieure à limite normale mais $<$ médiane ** $>$ médiane (742 ng/L).

Tableau II : Valeur prédictive de décès à un an du NT-proBNP avec ou sans régression de ST. Adapté à partir de [17].

seules la créatinine et l'élévation des marqueurs ont été prises en compte [11, 12]. Il est possible que lorsqu'on incorpore des données angiographiques, le stade KILLIP et/ou la fraction d'éjection, les paramètres biologiques perdent de leur puissance [20]. On peut aussi penser que les travaux concernant la place des multiples marqueurs biologiques sont trop récents pour avoir été correctement pondérés et traités dans ces scores. Toutefois, ces marqueurs peuvent être disponibles rapidement dès l'admission du patient et pourraient permettre à l'avenir de guider la stratégie thérapeutique et, en particulier, la manière de conduire une angioplastie directe, voire dans certains cas de choisir entre une thrombolyse sur place (dans un centre sans cardiologie interventionnelle) ou un transfert pour angioplastie.

Le suivi de ces marqueurs joint à la mesure de la fraction d'éjection aidera à classer les patients dans un groupe à plus ou moins haut risque de décès et d'autres événements cliniques majeurs, en particulier d'insuffisance cardiaque, et de guider l'intensité de la thérapeutique, le choix prioritaire de certaines molécules, voire de décider de l'implantation d'un défibrillateur en fonction de la nature du risque principal prédit, insuffisance cardiaque et/ou mort subite. Dans cette approche associant plusieurs marqueurs biologiques, les données actuelles mettent en exergue un marqueur de cytolyse, la TnT ou la TnI, et un marqueur hémodynamique, le BNP ou le NT-proBNP.

Des travaux complémentaires concernant le processus inflammatoire (notamment la CRP) confronté aux deux marqueurs précédents ainsi que l'inclusion de la numération formule sanguine et de la glycémie devraient donner encore plus de puissance à cette approche "multimarqueurs". Le niveau de CRP initiale et la polynucléose ont été confrontés chez des patients traités par angioplastie primaire [23] sans retrouver de corrélation entre le degré d'élévation des deux paramètres. Chacun prédit individuellement un pronostic défavorable en cas d'élévation importante. Ainsi, les patients décédés à 1 an ont une CRP initiale significativement plus élevée mais une polynucléose identique alors que la polynucléose prédit une fraction d'éjection inférieure à 30 %.

■ CONCLUSION

La maladie coronarienne aiguë implique trois éléments dont la rupture de plaque consécutive à un phénomène inflammatoire local ou généralisé, une ischémie myocardique plus ou moins étendue et prolongée et des conséquences myocar-

diques qui peuvent altérer la fonction contractile notamment du ventricule gauche.

L'approche "multimarqueurs", qui n'en est qu'à ses débuts, tente d'analyser les modifications biologiques engendrées par chacune de ces composantes du SCA.

Cette démarche diagnostique et pronostique va se généraliser au cours des toutes prochaines années, même s'il reste à déterminer les marqueurs les plus discriminants. ■

Bibliographie

1. SABATINE MS, MORROW DA, DE LEMOS JA *et al.* Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Simultaneous assessment of Troponin I, C-reactive protein, and B-Type natriuretic peptide. *Circulation*, 2002; 105: 1760-3.
2. MORROW DA, BRAUNWALD E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes. Moving towards a multimarker strategy. *Circulation*, 2003; 108: 250-2.
3. MORROW DA, CANNON CP, JESSE RL *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 2008; 115: e356-e375.
4. MORROW DA, DE LEMOS JA, SABATINE MS *et al.* Evaluation of B-Type Natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/Non-ST – Elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1264-72.
5. JAMES SK, LINDAHL B, SIEGBAHN A *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. A global utilization of strategies to open occluded arteries (GUSTO) -IV substudy. *Circulation*, 2003; 108: 275-81.
6. JAMES SK, ARMSTRONG P, BARNATHAN E *et al.* Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome. A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 916-24.
7. MORROW DA, RIFAI N, ANTMANN EM *et al.* C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11 A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 1460-5.
8. LINDAHL B, TOSS H, SIEGBAHN A, VENGE P, WALLENTIN L for the FRISC study group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2000; 343: 1139-47.
9. ANTMANN EM, COHEN M, BERNINK PJLM *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. *JAMA*, 2000; 284: 835-42.
10. LAGERQVIST B, DIDERHOLM E, LINDAHL B *et al.* FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart*, 2005; 91: 1047-52.
11. FOX KAA, DABBOUS OH, GOLDBERG RJ *et al.* for the GRACE investigators. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*, 2006; 333: 1091-4.
12. EAGLE KA, LIM MJ, DABBOUS OH *et al.* for the GRACE investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*, 2004; 291: 2727-33.
13. SINCLAIR H, PATERSON M, WALKER S, BECKETT G, FOX KA. Predicting outcome in patients with acute coronary syndrome: evaluation of B-type natriuretic peptide and the global registry of acute coronary events (GRACE) risk score. *Scott Med J*, 2007; 52: 8-13.
14. JERNBERG T, STRIDSBERG M, VENGE P, LINDAHL B. N-terminal Pro Brain Natriuretic Peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 437-45.
15. WEBER M, BAZZINO O, NAVARRO ESTRADA JL *et al.* N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 1188-95.
16. MORROW DA, SABATINE MS, BRENNAN ML *et al.* Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD 40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1096-102.
17. MEGA JL, MORROW DA, DE LEMOS JA *et al.* B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. An ENTIRE-TIMI 23 substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 335-9.
18. BJORKLUND E, JERNBERG T, JOHANSON P *et al.* ASSENT-2 and ASSENT-PLUS Study Groups. Admission N-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interaction with admission troponin T and ST segment resolution for early risk stratification in ST-elevation myocardial infarction. *Heart*, 2006; 92: 735-40.
19. RICHARDS AM, NICHOLLS G, ESPINER EA *et al.* B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 2003; 107: 2786-92.
20. HALKIN A, SINGH M, NIKOLSKY E *et al.* Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. The CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1397-405.
21. MORROW DA, ANTMANN EM, CHARLESWORTH A *et al.* TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*, 2000; 102: 2031-7.
22. DE LUCA G, SURYAPRANATA H, VAN'T HOF AWJ *et al.* Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. Implications for early discharge. *Circulation*, 2004; 109: 2737-43.
23. SMIT JJ, OTTERVANGER JP, SLINGERLAND RJ *et al.* on behalf of the On-TIME Study Group. Comparison of usefulness of C-reactive protein versus white blood cell count to predict outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 446-51.