

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

## Synthèse: les marqueurs biologiques dans la pratique quotidienne

L'étude des marqueurs biologiques chez les patients admis pour Syndrome Coronarien Aigu (SCA) ou suspicion de SCA n'en est qu'à ses débuts. De nombreux travaux lui ont été consacrés, mais la question se pose de savoir comment et pourquoi les intégrer dans la pratique quotidienne au-delà de l'intérêt scientifique certain des données actuellement disponibles.

Ces paramètres biologiques peuvent être obtenus 30 minutes après l'admission du patient, puis être suivis pendant le séjour hospitalier avec, pour chacun d'entre eux, des dates de prélèvement plus pertinentes en fonction du type de SCA et du renseignement recherché (diagnostique ou pronostique), et enfin à la sortie du patient afin d'émettre un pronostic, donc une stratégie thérapeutique et un calendrier de suivi.

L'aspect diagnostique et l'aspect pronostique seront donc abordés successivement au cours de la tentative de synthèse qui suit.

### ■ MARQUEURS BIOLOGIQUES ET DIAGNOSTIC DES SCA

Ils concernent uniquement les SCA ST-.

Dans l'attente de la disponibilité de nouveaux marqueurs (voir l'article spécifique de ce dossier) qui devraient apporter un gain tant en sensibilité qu'en spécificité, la démarche actuelle s'appuie sur des critères cliniques dont l'ECG, parfois échographiques, et le dosage de la troponine T ou I. Ces critères (moins l'échographie) sont résumés dans le **tableau I** adapté à partir des études FRISC II (1) et TACTICS-TIMI 18 [2] dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt d'une stratégie invasive précoce.

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

FRISC II	TACTICS-TIMI 18
Angor crescendo ou douleur spontanée > 20 minutes au cours des 48 heures précédentes.	Angor crescendo ou douleur spontanée > 20 minutes au cours des 24 heures précédentes.
Modifications ECG sans sus-décalage de ST <b>et/ou</b> troponine+ ou CPK+	Modifications ECG sans sus-décalage de ST et/ou troponine+

**Tableau I:** Marqueurs biologiques établis à partir de FRISC II et de TACTICS-TIMI 18.

Dans FRISC II, 45 % des patients présentaient des modifications ECG d'allure ischémique et 48 % dans TACTICS alors que les marqueurs de cytolyse étaient élevés dans respectivement 57 et 54 % des cas.

Lorsque l'un de ces deux paramètres est évocateur, le diagnostic de SCA est très probable. La question se pose plus difficilement devant un ECG normal ou non contributif et deux dosages de Tn négatifs. C'est dans cette circonstance qu'il est nécessaire de savoir quel est l'apport des peptides natriurétiques et de la CRP.

Bassan *et al.* [3] ont analysé les données de 631 patients consécutifs admis dans une unité de la douleur thoracique. Chez 72 d'entre eux (11,4 %), le diagnostic d'infarctus non ST+ a finalement été retenu, celui d'angor instable chez 183 (29,0 %) et une absence de syndrome coronarien aigu chez 376 (59,6 %). En cas de troponine non élevée, ces auteurs n'ont pas rapporté de gain de puissance diagnostique grâce au BNP sauf en termes de valeur prédictive négative qui atteint 97,3 % quand Tn, CPK et BNP étaient à des valeurs normales. Quant à la CRP, elle n'a pas à ce jour été incluse dans des stratégies systématiques au sein d'unités de la douleur thoracique.

Néanmoins, on peut penser qu'en cas de Tn non élevée, un taux de BNP ou de NT-proBNP ou encore un taux de CRP élevés doivent conduire à l'hospitalisation du patient et à la poursuite des investigations. Cette situation exige une prise en compte encore plus minutieuse des données cliniques. Ainsi, si la douleur thoracique est typique et si le patient a des antécédents coronariens certains, des facteurs de risque et notamment un diabète, la conduite sera de le considérer comme un syndrome coronarien jusqu'à preuve du contraire. Dans ces cas douteux, le coroscaner différé pourra trouver sa place, mais il nécessite encore des évaluations complémentaires en termes de productivité diagnostique.

Un score de douleur thoracique peut être utilisé [4] et, lorsqu'il est égal ou supérieur à 11, il doit faire évoquer une étiologie coronarienne

## ■ MARQUEURS BIOLOGIQUES ET PRONOSTIC DES SCA

### 1. – SCA non ST+

Comme cela a déjà été rappelé, les scores de risque font peu référence aux données biologiques, de même que les recommandations des Sociétés savantes internationales. Sans revenir sur tous les travaux analysés au cours des articles précédents, on peut rappeler que plus le nombre de marqueurs pathologiques est élevé, plus le pronostic est défavorable [5, 6].

Dans l'étude TACTICS-TIMI 18, on peut noter que 28,7 % des patients ne présentaient une élévation d'aucun marqueur (CPK, CRP, BNP), 45,1 % d'un seul marqueur, 20,4 % de deux marqueurs et seulement 5,8 % des trois marqueurs.

Les différents marqueurs n'ont pas la même signification quant aux différents événements cliniques : décès, survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'un infarctus du myocarde et, même si les trois sont pathologiques, une attention particulière doit être portée à celui qui est le plus élevé. Ainsi, la survenue d'un infarctus du myocarde est mieux prédite par l'élévation de Tn que par la CRP [7]. L'élévation du BNP prédit le risque de décès et d'insuffisance cardiaque quel que soit le niveau de Tn, mais ne prédit le risque d'infarctus du myocarde que chez les patients à Tn négative [8].

Un dosage élevé de Tn associé à une coronarographie normale ou sans sténose significative est un problème difficile pour le clinicien [9, 10]. Ce groupe de patients n'a pas un pronostic aussi

favorable que le laisseraient prévoir les données angiographiques. Le risque de décès ou d'infarctus à 1 an dans cette population est de 2,1 % [9] et l'élévation de Tn ne doit donc pas être considérée comme un faux positif. La stratégie de prévention secondaire doit être aussi active. En cas de douleur typique et de Tn négative, c'est l'utilisation du score TIMI qui, avec une valeur supérieure ou égale à 3, prédit un taux d'événements cliniques à 1 an supérieur à 15 % [10]. Dans ce contexte décisionnel difficile, les autres dosages (CRP, BNP, nouveaux marqueurs) pourraient permettre une stratification plus fine du risque.

### 2. – SCA ST+

L'élévation d'un peptide natriurétique est un marqueur de mauvais pronostic et de résultat incomplet, voire d'échec des méthodes de reperfusion (cf. chapitre précédent). Il est ici utile de signaler qu'un taux initial de BNP supérieur à 100 pg/mL est supérieur au score TIMI pour prédire les événements cliniques graves après angioplastie primaire (7 mois) [11]. **Cette élévation apparaît dans tous les travaux comme le marqueur biologique principal du pronostic.** En particulier, il faut signaler comme cela a été fait précédemment qu'il complète le rôle de la fraction d'éjection. Ainsi [12], une valeur de BNP supérieure à 105 ng/L ou de NT-proBNP supérieure à 1 370 ng/L (entre 24 et 96 heures après le début des symptômes) permet de prédire un risque de mortalité à 1 an supérieur au sein de chacun des groupes de patients à fraction d'éjection supérieure ou inférieure à 40 %. Il en est de même pour la survenue d'une insuffisance cardiaque, mais pas pour celui d'une récurrence d'infarctus.

## ■ MARQUEURS BIOLOGIQUES ET BENEFICE DES STRATEGIES DE REVASCULARISATION

Dans FRISC II et TACTICS, les patients à Tn élevée bénéficient de la stratégie invasive. Dans la première étude, la CRP a été dosée : elle n'intervient pas quant au bénéfice du traitement précoce, mais le dosage de l'interleukine-6 est discriminant. Au-dessus d'une valeur de 5 ng/L, la mortalité à 1 an est de 2,8 % dans le groupe "invasif" contre 7,9 % dans le groupe "non invasif" (p = 0,004), alors qu'il n'y a pas de différence quant à la stratégie pratiquée quand les valeurs sont < 5 ng/L [13].

Les résultats de TACTICS ont été approfondis [6] : ils montrent que les hommes qui n'ont aucun marqueur pathologique ne bénéficient pas d'une stratégie invasive et, qui plus est, que les femmes qui n'ont pas de marqueur positif ont un pronostic plus sombre en cas de stratégie invasive.

Pour la première fois, Oltrona *et al.* ont inclus Tn et CRP dans une analyse multivariée de prédiction du risque des SCA (ST+ et ST-) [14]. Il démontrent que ces données biologiques ajoutent de la puissance à l'évaluation du risque. En outre, la CRP élevée isole un groupe à plus haut risque de décès quand la Tn est normale et à plus haut risque de décès et de réinfarctus quand la Tn est élevée.

**Ainsi, que ce soit dans les SCA ST- ou ST+, le dosage précoce de Tn, de CRP et de BNP permet une approche diagnostique et pronostique plus fine.** Les autres paramètres biologiques que sont la numération formule sanguine et les différentes mesures de glycémie initiale ou à jeun doivent pour l'instant être considérés isolément, tout comme la clairance de la créatinine dont le rôle n'a pas fait l'objet d'une analyse particulière car le risque constitué par une clairance inférieure à 60 mL/mn en cas de stratégie interventionnelle est largement connu [15].

Les performances diagnostiques ne vont cesser de s'améliorer avec l'arrivée de nouveaux marqueurs permettant de mieux orienter les patients admis pour douleur thoracique. De même, l'introduction de tous les marqueurs dans les scores de risque, y compris chez les patients bénéficiant des méthodes modernes de revascularisation précoce, permettront d'affiner la démarche pronostique.

Quoi qu'il en soit, le clinicien a désormais la possibilité de mieux utiliser toutes les informations contenues dans des données biologiques simples disponibles précocement et répétées de façon à mieux gérer la thérapeutique hospitalière mais aussi la stratégie ultérieure, et à l'individualiser. ■

### Bibliographie

1. FRAGMIN and fast revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet*, 1999; 354: 708-15.
2. CANNON CP, WEINTRAUB WS, DEMOPOULOS LA *et al.* for the TACTICS-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor Tirofiban. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1979-87.
3. BASSAN R, POTSCH A, MAISEL A *et al.* B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2005; 26: 234-40.
4. GELEIJNSE ML, ELHENDY A, KASPRZAK JD *et al.* Safety and prognostic value of early dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with spontaneous chest pain and a non-diagnostic electrocardiogram. *Eur Heart J*, 2000; 21: 397-406.
5. 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.
6. WIVIOTT SD, CANNON CP, MORROW DA *et al.* Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: A TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation*, 2004; 109: 580-6.
7. JAMES SK, ARMSTRONG PJ, BARNATHAN E *et al.* and the GUSTO IV-ACS investigators. 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.
8. MORROW DA, DE LEMOS JA, SABATINE MS *et al.* Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable/non-ST elevation myocardial infarction. B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1264-72.
9. DOKAINISH H, PILLAI M, MURPHY SA *et al.* Prognostic implications of elevated troponin in patients with suspected acute coronary syndrome but no critical epicardial coronary disease. A TACTICS-TIMI-18 substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 19-24.
10. BUGIARDINI R, MANFRINI O, DE FERRARI GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome. Risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 1391-5.
11. KUKLINSKA AM, SOBKOWICZ B, MROCZKO B *et al.* Prognostic significance of the admission plasma B-type natriuretic peptide measurement in patients with first ST-elevation myocardial infarction in comparison with C-reactive protein and TIMI risk score. *Clin Chim Acta*, 2007; 382: 106-11.
12. 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.
13. LINDMARK E, DIDERHOLM E, WALLENTIN L, SIEGBAHN A. Relationship between Interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease. Effects of an early invasive or non-invasive strategy. *JAMA*, 2001; 286: 2107-13.
14. OLTRONA L, OTTANI F. Galvani on behalf of the Italian working group on atherosclerosis, thrombosis and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). *Am Heart J*, 2004; 148: 405-15.
15. DIXON SR, O'NEILL WO, SADEGHI HM *et al.* Usefulness of creatine clearance in predicting early and late death after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2003; 91: 1454-7.