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

Les marqueurs du futur

De nouvelles molécules candidates sont apparues au cours des années récentes pour optimiser l'approche diagnostique et pronostique des syndromes coronariens aigus. Elles sont orientées vers la mise en évidence des trois phénomènes physiopathologiques impliqués dans la genèse et les conséquences des SCA : l'ischémie et la nécrose myocardique ; l'inflammation, cause ou conséquence de l'instabilité de la plaque d'athérome et de l'inflammation endothéliale et myocardique ; les répercussions hémodynamiques de l'ischémie (ce dernier point ayant déjà été décrit à propos des neurohormones).

■ LES NOUVEAUX MARQUEURS D'ISCHEMIE

>>> Le plus étudié est la "Fatty Acid Binding Protein" (FABP) et sa forme myocardique (h-FABP). Il s'agit d'une protéine intracytoplasmique, abondante dans les tissus très consommateurs d'acides gras, ce qui est le cas du myocarde. Dans les conditions physiologiques, sa concentration plasmatique est faible. Elle apparaît rapidement dans le sang circulant en cas d'ischémie car, du fait de son faible poids moléculaire, elle peut traverser la membrane lésée par l'ischémie mais non encore détruite. En cas de SCA, son élévation a une valeur prédictive positive de 100 % une heure après le début de la douleur. Sa sensibilité et sa spécificité seraient supérieures à celles de la troponine.

Ainsi, au cours des 6 premières heures, la sensibilité respective de h-FABP, TnT et CPK est respectivement de 95, 38 et 76 % pour Ruzgar au cours d'un travail portant sur 40 patients consécutifs dont la grande majorité a été coronarographiée [1]. Elle est plus sensible et plus spécifique que la myoglobine [2] et semble complémentaire de la Tn avec une valeur pré-

dictive diagnostique supérieure pour h-FABP et une meilleure stratification du risque de lésions myocardiques étendues pour Tn [3, 4].

O'Donoghue *et al.* ont approfondi le rôle pronostique de l'élévation de ce marqueur chez 2287 patients inclus dans l'étude OPUS-TIMI 16 [5]. En choisissant une valeur-seuil de 8 ng/mL, 14,5 % de patients étaient au-dessus de ce taux. La valeur retenue est celle dosée au moment de la randomisation, soit assez tardivement (41 ± 20 heures), ce qui peut expliquer l'incidence faible des "positifs". Néanmoins, avec un suivi de 10 mois, le taux d'événements cliniques est très significativement plus élevé pour le groupe supérieur à 8 ng/mL, en particulier pour les décès qui surviennent 4 fois plus fréquemment (*tableau I*).

Par ailleurs, le dosage de cette molécule s'ajoute de façon importante à la stratification du risque associée aux deux autres marqueurs que sont le BNP et la TnT. Par exemple, dans le travail précédent, une h-FABP supérieure à 8 ng/mL multiplie par 3 le risque d'événements chez les patients ayant

%	< 8 ng/mL (n = 2995)	> 8 ng/mL (n = 332)	RR	p
Décès + infarctus + insuffisance cardiaque	9,3	23,5	2,6 (1,9-3,5)	< 0,001
Décès	3,1	12,4	4,1 (2,6-6,5)	< 0,001
Infarctus	5,6	9,4	1,6 (1,0-2,5)	0,053
Insuffisance cardiaque	2,0	8,1	4,5 (2,6-7,8)	< 0,001

Tableau I : Pronostic en fonction du taux de h-FABP mesuré à J2 (d'après [5]).

en outre une élévation du BNP et de TnT (28,2 % vs 9,9 %). Cet apport pronostique supplémentaire est confirmé par un autre travail [6] en utilisant un dosage effectué 14 à 24 heures après le début des symptômes et en considérant comme référence le score de GRACE associé au dosage de la TnI et de la hs-CRP. Ainsi, chez les patients ayant une troponine supérieure à 12,68 $\mu\text{g/L}$ (4^e quartile), un taux de h-FABP > 36,2 multiplie par 30 le risque de décès. L'élévation de ce facteur ajoute donc une information pronostique très significative quel que soit le taux de TnI.

Le fait que des dosages relativement tardifs comme dans ces deux derniers travaux soient prédictifs de la mortalité pourrait, alors que la cinétique plasmatique de h-FABP est telle que la molécule est rapidement éliminée, démontrer que l'ischémie se poursuit et donc accroît le risque [7]. Toutefois, des dosages plus précoces ont également montré le rôle pronostique de ce marqueur [8, 9].

La valeur prédictive de ce dosage chez les patients thrombolysés afin de déterminer le résultat de ce traitement a été testée à partir de l'étude GUSTO [10]. Les résultats sont décevants et ne permettent pas d'orienter la stratégie ultérieure avec suffisamment de précision.

L'utilisation de la h-FABP pour le diagnostic, le traitement et le pronostic des syndromes douloureux thoraciques paraît donc séduisante, mais des études ultérieures seront nécessaires pour fixer de façon plus précise sa place en clinique quotidienne.

>>> D'autres molécules candidates sont en cours d'étude. Il s'agit de l'albumine modifiée par l'ischémie (**Ischaemia Modified Albumin** – IMA). En cas d'ischémie myocardique, la terminaison azotée de la molécule est détruite et perd sa capacité à fixer les métaux de transition et notamment le cobalt [11]. Le dosage de l'IMA consiste donc à mesurer la perte d'affinité de l'albumine pour le cobalt. Il est possible par méthode spectrophotométrique. Ce marqueur est modifié de façon très sensible par l'ischémie, y compris après des épisodes d'ischémie brève comme en cours d'angioplastie [12]. Il a été évalué dans le diagnostic précoce des douleurs thoraciques [11, 13]. Sa sensibilité considérée isolément est de 82 % versus 45 % et 20 % respectivement pour l'ECG et la Tn. Associée à l'un des deux autres paramètres, la sensibilité atteint 92 % [13]. Seule la poursuite de ces évaluations permettra de situer précisément la place de l'IMA dans la prise en charge des SCA.

>>> Plusieurs marqueurs sont au début de leur évaluation [14]. Il s'agit par exemple des acides gras libres non liés

(**Unbound Free Fatty Acids** – uFFA) dont la concentration sérique augmente en cas d'ischémie ou la **choline et l'acide phosphatidique** dont la libération résulte du clivage des membranes cellulaires myocardiques, ou encore **la glycogène phosphorylase iso-enzyme BB**, enzyme glycolytique, dont le relargage est un témoin précoce de lésions irréversibles. Il en est de même de **l'érythropoïétine (EPO)** qui est un marqueur "anti-ischémique" [15] dont le taux, lorsqu'il est élevé, serait prédictif d'infarctus de plus petite taille après angioplastie directe. Cette EPO endogène pourrait protéger le myocarde contre les lésions de reperfusion.

■ LES NOUVEAUX MARQUEURS DE L'INFLAMMATION [14]

>>> La **myéloperoxidase (MPO)** est une hémoprotéine stockée dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. Elle est libérée dans la circulation en cas de phénomènes inflammatoires, donc en cas de pathologie aiguë de la plaque athéromateuse et du myocarde. Dans CAPTURE, étude concernant les syndromes coronariens aigus, elle est apparue liée au risque de décès et de réinfarctus à 6 mois [16] comme dans un autre travail concernant une cohorte de patients se présentant pour une douleur thoracique [17] et dans lequel elle prédit le risque de survenue d'infarctus myocardique. Dans TACTICS-TIMI 18, les patients ayant un taux initial de MPO supérieur à 884 pmoles/L (médiane) ont présenté un nombre significativement plus élevé de nouveaux événements ischémiques (9,3 % vs 4,6 % ; $p < 0,001$) [18].

>>> La **MMP-9** est une métalloprotéinase qui régule l'état de la matrice extracellulaire. Son élévation pourrait également prédire le risque d'événement ultérieur chez les patients instables [19].

>>> Le **CD40L soluble (sCD40L)** est une glycoprotéine de membrane qui peut induire une réaction inflammatoire au niveau de l'endothélium. Dans OPUS-TIMI 16 [20], son élévation couplée à celle de TnI a permis de prédire le risque de décès et d'infarctus non fatals. Il serait toutefois moins discriminant que MPO [18].

>>> La **Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A)** est une glycoprotéine de haute masse moléculaire potentiellement proathérogène capable de provoquer la rupture de la cape fibreuse de la plaque athéromateuse. Elle est présente dans les plaques instables [14]. Chez 136 patients consécutifs se présentant aux urgences avec une douleur thoracique et une

TnI normale, son élévation est apparue comme prédictive d'événement ischémique ultérieur [21].

>>> Le **Facteur de Croissance Placentaire (PIGF)** fait partie d'une famille de protéines dérivées des plaquettes. Sa fonction est d'être un puissant facteur chimiotactique pour les monocytes qui intervient dans la physiologie de l'endothélium. Il est impliqué dans tous les processus inflammatoires. Son élévation sérique pourrait être un témoin d'instabilité de la plaque athéromateuse et d'ischémie myocardique avec un rôle pronostique. Dans CAPTURE, un taux de PIGF supérieur à 27 ng/L apparaît comme un marqueur indépendant d'événements cliniques [22].

>>> Les **interleukines** sont des cytokines sécrétées par de nombreux tissus, et en particulier par les leucocytes, d'où leur nom. Il s'agit de cytokines de communication impliquées dans les processus inflammatoires au même titre que les molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM dont ICAM-1) [23, 24]. Leur élévation peut traduire la déstabilisation de la plaque d'athérome. Elles ont été relativement peu étudiées en clinique humaine [23]. Il semblerait néanmoins que, en cas de syndrome coronarien aigu sans sus-décalage de ST, leur élévation délimiterait un groupe de patients bénéficiant significativement plus d'une stratégie invasive (étude FRISC 2) [25]. Les patients ayant un taux d'IL 6 inférieur à 5 ng/L et traités de façon "conservatrice" ont une mortalité de 2,3 % alors que pour des valeurs au-dessus de ce seuil le taux de décès atteint 7,9 %. Le traitement invasif dans le groupe IL-6 élevée permet une réduction absolue de mortalité à 6 mois de 5,1 % ($p = 0,004$) alors que les patients à IL-6 basse n'en bénéficient pas. Les auteurs évoquent une charge athéromateuse plus élevée quand l'IL-6 augmente et une plus grande instabilité des plaques. L'IL-10, moins étudiée, aurait également un intérêt pronostique. Ce serait un marqueur d'événements cliniques ultérieurs graves en cas d'élévation chez les patients présentant un SCA non ST+. Elle reflèterait également un état inflammatoire généralisé délétère [26].

■ CONCLUSION

La longue liste de nouveaux marqueurs d'ischémie myocardique et de la maladie inflammatoire qu'est l'atteinte endothéliale aiguë démontre qu'au cours des années futures il sera possible d'affiner le diagnostic des SCA à ECG et troponine normaux. On peut également espérer disposer de la possibilité de choisir entre une stratégie invasive précoce et une démarche uniquement pharmacologique puissante. Le

- ▶ Nouveaux marqueurs d'ischémie (h-FABP...).
- ▶ Nouveaux marqueurs d'inflammation.
- ▶ Orientation thérapeutique.
- ▶ Détection précoce d'instabilité de plaques d'athérome.

suivi de certains de ces marqueurs, notamment ceux de l'inflammation, pourra peut-être détecter les prémices de l'instabilité de la plaque chez des coronariens connus ou des patients à haut risque.

De nombreux travaux sont encore nécessaires, mais cette voie "biologique" d'étude des différentes composantes de la maladie ischémique myocardique aiguë rapproche de plus en plus le laboratoire de la clinique [27]. ■

Bibliographie

1. RUZGAR O, BILGER AK, BUGRA Z *et al.* The use of human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic biochemical marker of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome, and its comparison with troponin-T and creatine kinase myocardial band. *Heart Vessels*, 2006; 21: 309-14.
2. ISHII J, WANG J, NARUSE H *et al.* Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem*, 1997; 43: 1372-8.
3. ISHII J, OZAKI Y, JINGGHAO L *et al.* Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponinT on admission in the early hours of acute coronary syndrome. *Clin Chem*, 2005; 51: 1397-404.
4. NAGAHARA D, NAKATA T, HASHIMOTO A *et al.* Early positive biomarker in relation to myocardial necrosis and impaired fatty acid metabolism in patients presenting with acute chest pain at an emergency room. *Circ J*, 2006; 70: 418-25.
5. O'DONOGHUE M, DE LEMOS JA, MORROW DA *et al.* Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2006; 114: 550-7.
6. KILCULLEN N, VISWANATHAN K, DAS T *et al.* for the EMMACE-2 Investigators. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 2061-7.
7. DE LEMOS JA, O'DONOGHUE M. The skinny on fatty acid-binding protein. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 2068-70.
8. NAKATA K, HASHIMOTO A, HASE M, TSUCHIHASHI K, SHIMAMOTO K. Human heart-type acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology*, 2003; 99: 96-104.
9. SUZUKI M, HORI S, NOMA S, KOBAYASHI K. Prognostic value of a qualitative test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute coronary syndrome. *Heart J*, 2005; 46: 601-6.
10. DE GROOT MJM, MUJTIJENS AMM, SIMOONS ML, HERMENS WT, GLATZ JFC. Assessment of coronary reperfusion in patients with myocardial infarction using fatty acid binding protein concentrations in plasma. *Heart*, 2001; 85: 278-85.
11. BHAGAVAN NV, LAI EM, RIOS P *et al.* Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem*, 2003; 49: 581-5.

12. SINHA MK, GAZE DC, TIPPINS JR, COLLINSON PO, KASKI JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2003; 107: 2403-5.
13. SINHA MK, ROY D, GAZE DC, COLLINSON, KASKI JC. Role of "Ischemia Modified Albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J*, 2004; 21: 29-34.
14. APPLE FS, WU AHB, MAIR J *et al.* Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*, 2005; 51: 810-24.
15. NAMIUCHI S, KAGAYA Y, OHTA J *et al.* High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1406-12.
16. BALDUS S, HEESCHEN C, MEINERTZ T *et al.* Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003; 108: 1440-5.
17. BRENNAN ML, PENN MS, VAN LENTE F *et al.* Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1595-604.
18. 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.
19. BLANKENBERG S, RUPPRECHT HJ, POIRIER O *et al.* for the AtheroGene Investigators. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*, 2003; 107: 1579-85.
20. VARO N, DE LEMOS JA, LIBBY P *et al.* Soluble CD40L risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003; 108: 1049-52.
21. LUND J, QIN QP, ILVA T *et al.* Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no Troponin I elevation. *Circulation*, 2003; 108: 1924-6.
22. HEESCHEN C, DIMMELER S, FICHTLSCHERER S, HAMM CW *et al.* Prognostic value of placenta growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA*, 2004; 291: 435-41.
23. MORROW DA, CANNON CP, JESSE RL *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 2007; 115: e356-e375.
24. HARTFORD M, WIKLUND O, MATTSOHN HL *et al.* CRP, interleukin-6, secretory phospholipase A2 group II A, and intercellular adhesion molecule-1 during the early phase of acute coronary syndromes and long-term follow-up. *Int J Cardiol*, 2006; 108: 55-62.
25. 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.
26. MALARSTIG A, ERIKSSON P, HAMSTEN A, LINDAHL B, WALLENTIN L, SIEGBAHN A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*, 2008; 94: 724-9.
27. WEBER M, HAMM C. Novel biomarkers-the long march from bench to bedside. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1079-81.