

## Place des marqueurs biologiques dans l'évaluation diagnostique et pronostique des syndromes coronariens aigus

Cette évaluation pronostique est capitale car elle conditionne directement la stratégie thérapeutique. Les marqueurs de risque dans les syndromes coronariens aigus ont été particulièrement évalués ces dernières années, et on peut les classer en deux catégories (1) : les marqueurs dont la présence doit faire craindre une évolution thrombotique aiguë à court terme, parmi lesquelles la persistance de l'angor, les modifications transitoires du segment ST à l'électrocardiogramme, l'élévation des troponines ou la présence de thrombus à l'angiographie, et les marqueurs prédisant une progression et une évolution de la maladie coronaire à distance de l'accident aigu, parmi lesquelles la persistance des facteurs de risque cardiovasculaire, la présence du diabète mais aussi certains marqueurs biologiques comme l'élévation de la CRP, ou la présence d'une ischémie myocardique étendue ou de lésions coronaires diffuses à la coronarographie. Nous envisagerons ici spécifiquement la place des marqueurs biologiques.

Les marqueurs biologiques d'une agression myocardique, notamment l'élévation des troponines, sont devenus le principal marqueur de risque du syndrome coronarien aigu (2-4). C'est un marqueur d'évènements péjoratifs à court terme; sa présence différencie à elle seule l'angor instable proprement dit de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage de ST. Comme la cinétique d'élévation de la troponine est un peu retardée par rapport à la douleur, il est nécessaire de faire deux dosages à 6 ou 12 heures d'intervalle notamment lorsque le premier dosage est normal (1). Comme la troponine T et la troponine I sont exclusivement situées sur les myocytes cardiaques, il s'agit d'un marqueur de très haute spécificité de l'atteinte myocardique, et des élévations même très discrètes de la troponine T ou de la troponine I sont extrêmement prédictives. La méta-analyse de Otani (5) montre que l'élévation des troponines dans l'angor instable correspond à un risque relatif d'évènements graves multiplié par 9. Dès 1997 Hamm et collaborateurs avaient montré que la valeur prédictive de la troponine T et de la troponine I était équivalente. A la même époque, Antmann démontre que la mortalité à 42 jours est directement en rapport avec le taux d'élévation de la troponine (3). Il en est de même pour la survenue des autres évènements graves notamment la constitution d'un infarctus du myocarde ou la nécessité d'une revascularisation myocardique urgente. L'élévation des MB-CK a aussi une valeur prédictive d'évènements sérieux; cependant la troponine est plus sensible: il n'est pas exceptionnel que les CK-MB restent normal chez le patient alors que les troponines sont élevées, et de tels patients présentent alors un pronostic cardiovasculaire sévère.

Si l'élévation des troponines est devenue un " gold standard " du diagnostic de l'infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage de ST persistant, il faut savoir reconnaître les causes extra-coronariennes d'élévation des troponines: ainsi dans certaines agressions myocardiques (myocardite, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, fibrillation auriculaire paroxystique, poussées hypertensives), après certaines procédures cardiaques interventionnelles (angioplastie, pontage, choc électrique externe, ablation, drogue cardio-toxique), mais il existe aussi des causes extra-myocardiques comme l'insuffisance rénale ou la dysthyroïdie.

### Association des facteurs pronostiques :

L'accumulation des facteurs péjoratifs augmente le risque : ainsi un patient présentant à la fois une modification du segment ST et une élévation des troponines a un plus mauvais pronostic que le patient présentant une anomalie isolée d'un de ces deux marqueurs (6) ; le " TIMI-risk score " intègre les principaux paramètres indépendants du pronostic à l'occasion d'un syndrome coronarien aigu (7), La probabilité de décès d'infarctus ou de revascularisation urgente à 14 jours est directement en relation avec le score TIMI. Le FRISC-risk score a une valeur pronostique équivalente.

### Valeur pronostique des marqueurs de l'inflammation.

De nombreuses études comme l'étude FRISC ont démontré que la présence d'une CRP élevée au décours d'un SCA non ST est un élément de mauvais pronostic et de rechute, essentiellement lorsque la CRP est supérieure à 10 mg/l à la sortie du patient (8). Cette élévation des CRP est un marqueur d'évènement survenant à distance de l'accident aigu. Winter et al ont montré que sa valeur pronostique est indépendante de celle de l'élévation des troponines : à même taux de troponine les patients avec CRP > 5 mg/l ont un risque évolutif près de dix fois supérieur par rapport à ceux avec une CRP normale (9,10).

Lorsque l'on sait par ailleurs l'importance de l'inflammation dans la physiopathologie de la plaque instable, il est certain que dans les années à venir le dosage de la CRP Ultra-Sensible prendra une place croissante. Cependant le caractère non spécifique de son élévation, les difficultés de dosage pour des élévations très faibles sont des facteurs limitant pour ce marqueur biologique. D'autres marqueurs de l'inflammation ont été évalués parfois avec succès ces dernières années comme par exemple le dosage de certaines cytokines (Interleukin IL-7 (11), ou IL-10 (12) qui a un effet protecteur). Ces dosages restent encore à ce jour du domaine de l'évaluation. Le dosage du soluble CD40 ligand [Heechen (13,14)] apparaît particulièrement intéressant dans ce domaine car cette molécule fait le lien entre l'inflammation et l'activation plaquettaire: plus le taux de CD40 ligand est élevé dans le syndrome coronarien aigu, plus l'agrégation plaquettaire est élevée, plus l'apparition des événements coronariens est fréquente mais aussi plus l'utilisation des anti-GPIIb-IIIa plaquettaire est efficace . Il s'agit d'un marqueur à la fois du risque aigu dans les 24 heures et du risque tardif à 6 mois.

Marqueurs de l'hémodynamique cardiaque :

Le dosage de la BNP et de la pro-BNP a été proposé récemment dans l'évaluation pronostique du syndrome coronarien aigu. L'étude GUSTO IV a montré que plus le taux de BNP était élevé chez le patient, plus la mortalité à distance est élevée, et ceci de manière linéaire (15). En fait l'intérêt de ce marqueur est de l'associer aux autres marqueurs déjà décrits : élévation des troponines, élévation de la CRP, ou encore élévation de la créatinine ou de l'HbA1c .

En conclusion le dosage des troponines T ou I à au moins deux reprises à l'admission et 6 à 12 heures plus tard est une recommandations de type A (1). Dans l'avenir le dosage de la CRP Ultra-Sensible à la sortie du patient et l'évaluation du taux de BNP ou de pro-BNP se rajoutera à cet arsenal pronostique. Une telle évaluation est indispensable avant de conduire le patient vers une stratégie thérapeutique adaptée : par exemple les patients diabétiques avec élévation des troponines sont ceux qui bénéficieront le plus des stratégies coronaires interventionnelles ; les patients avec élévation de la CRP ou du CD40 ligand bénéficieront le plus de l'utilisation des statines ou des anti-G2b3a plaquettaires.

Bibliographie conseillée :

1. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.  
Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W; Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2002 Dec;23(23):1809-40.
2. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina.  
Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. *N Engl J Med.* 1992 Jul 16;327(3):146-50
3. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes.  
Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. *N Engl J Med.* 1996 Oct 31;335(18):1342-9
4. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: a Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Substudy.  
Morrow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, Wybenga DR, de Lemos JA, Antman EM. *Am Heart J.* 2000 Apr;140(4):453-60.
5. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes.  
Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, Jaffe AS. *Am Heart J.* 2000 Dec;140(6):917-27
6. A combination of troponin T and 12-lead electrocardiography: a valuable tool for early prediction of long-term mortality in patients with chest pain without ST-segment elevation.  
Jernberg T, Lindahl B. *Am Heart J.* 2002 Nov;144(5):804-10.
7. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making.

- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. *AMA*. 2000 Aug 16;284(7):835-42
8. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Ridker PM, *Circulation*. 2001 Apr 3;103(13):1813-8.
9. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. *N Engl J Med*. 2000 Oct 19;343(16):1139-47
10. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, Hoek FJ, Sanders GT. *Cardiovasc Res*. 1999 Apr;42(1):240-5
11. Interleukin-7-mediated inflammation in unstable angina: possible role of chemokines and platelets. Damas JK, Waehre T, Yndestad A, Otterdal K, Hognestad A, Solum NO, Gullestad L, Froland SS, Aukrust P. *Circulation*. 2003 Jun 3;107(21):2670-6.
12. Interleukin-10 Is an Important Prognostic Determinant in Patients With Acute Coronary Syndromes. Christopher Heeschen, Stefanie Dimmeler, Christian W. Hamm, Stephan Fichtlscherer, Eric Boersma, Maarten L. Simoons, Andreas M. Zeiher, for the CAPTURE Study Investigators. *Circulation*. 2003;107:2109-2114.)
13. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML; CAPTURE Study Investigators. *N Engl J Med*. 2003 Mar 20;348(12):1104-11
14. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E, Schonbeck U. *Circulation*. 2003 Sep 2;108(9):1049-52.
15. 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. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. *Circulation*. 2003 Jul 22;108(3):275-81