

Les biomarqueurs en cardiologie

A l'occasion des Entretiens de Bichat, le Pr **Éric Bonnefoy**, de l'unité de soins intensifs cardiologie au CHU de Lyon, s'est penché sur l'usage des biomarqueurs en pathologie cardiovasculaire. Il a ainsi présenté leurs capacités diagnostiques et de stratification du risque, ainsi que les règles d'interprétation des résultats obtenus par la biologie.

En cardiologie, le terme de biomarqueur se rapporte généralement aux biomarqueurs sanguins, facilement accessibles, peu coûteux, et dont les résultats sont obtenus par analyse biologique. Leur champ d'application a été étendu ces dernières années : les troponines constituaient initialement un marqueur diagnostique de l'infarctus du myocarde, et sont devenues un marqueur de risque de nombreuses situations pathologiques ; tout comme le BNP, passé de marqueur de l'insuffisance cardiaque à marqueur de risque des syndromes coronariens aigus ou de l'embolie pulmonaire. Dans le cadre d'une utilisation diagnostique, l'estimation de la probabilité pré-test (prévalence) de la pathologie et de la qualité du test utilisés sont nécessaires à l'interprétation du résultat. Les différents tests biologiques (D-dimères, BNP, troponine...) doivent ainsi permettre de valider les hypothèses pathologiques possibles (embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque, syndrome coronarien aigu).

D-dimères, attention aux faux positifs et faux négatifs

Le Pr Bonnefoy a tout d'abord présenté les règles d'utilisation des D-dimères. « Ce produit de dégradation de la fibrine marque l'activation de la coagulation, et son application principale reste le diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique (MTE) », a-t-il indiqué. Pour interpréter le résultat, le prescripteur doit connaître la prévalence de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire pour le niveau de risque du patient, le rapport de vraisemblance (RV) du test (ou *likelihood ratio*), qui se calcule à partir de la sensibilité et de la spécificité, et utiliser un diagramme de Fagan pour déduire la



Le Pr **Éric Bonnefoy**, de l'unité de soins intensifs cardiologie du CHU de Lyon



Les Entretiens de Bichat 2012 ont été l'occasion de faire le point sur les biomarqueurs cardiaques (D-dimères, BNP, NT-pro BNP, troponine hypersensible) et de revenir sur l'interprétation des différents tests biologiques.

probabilité post-test. « Les meilleurs tests sont les tests ELISA rapide ou ELFA et Latex 2^e génération, car leurs rapports de vraisemblances sont proches de 0,1 pour l'embolie pulmonaire », a précisé le Pr Bonnefoy.

La stratégie la plus robuste consiste à utiliser un bon dosage de D-dimères (avec un RV proche de 0,1) et une population à faible risque de MTE (inférieur à 15 %). « Il est inutile de doser les D-dimères si le risque est élevé (par exemple si la fréquence cardiaque dépasse 130 battements/minute en fibrillation auriculaire) ou si le risque de faux négatifs est supérieur à 3 % (dans ce cas et dans l'hypothèse d'une embolie pulmonaire, mieux vaut alors réaliser d'emblée un scanner), a-t-il poursuivi. Les situations qui entraînent un risque de faux négatifs sont des symptômes anciens (de 7 à 10 jours, la sensibilité étant de toute façon meilleure dans les trois premiers jours) ; la prise d'un traitement anticoagulant (HNF, HBPM, AVK) ; ou une thrombose veineuse discale ou une embolie pulmonaire sous-segmentaire. Les faux positifs, eux, augmentent avec l'âge : si la sensibilité reste inchangée, la spécificité des D-dimères passe de 70 % avant 40 ans à 10 % après 80 ans. Il en est de même pour les femmes enceintes, et la spécificité diminue avec l'approche du terme (de 50 % au premier trimestre à 25 % à terme), et pour les patients cancéreux. « Cela n'empêche cependant pas de faire



Fabienne Rigal



L'estimation de la prévalence de la pathologie et de la qualité du test utilisés sont nécessaires à l'interprétation du test diagnostique.

il n'est donc pas logique de les doser en médecine ambulatoire, en routine. En effet, le diagnostic d'infarctus du myocarde avec les troponines (type 1 comme type 2) suppose une démarche rigoureuse (probabilité clinique pré-test, analyse d'une cinétique et pas d'une valeur isolée). Il impose deux prélèvements séparés de trois ou six heures, pratiquement impossibles à réaliser en médecine de ville. Une variation entre les deux prélèvements est nécessaire pour

le test, car un résultat négatif reste interprétable, et pour les sujets âgés, la situation peut être améliorée en prenant le seuil de "l'âge x 10" en µg/L », a souligné le Pr Bonnefoy. Les D-dimères ont donc une excellente capacité d'exclusion de la MTE si la probabilité pré-test est faible ou intermédiaire et si le test est de bonne qualité.

affirmer ce diagnostic. Cette démarche est donc mieux adaptée aux services d'accueil des urgences. »

CRP-us, le risque d'événements cardiovasculaires

La CRP est une protéine de l'inflammation mais n'a aucune spécificité d'organe ou du mécanisme du processus inflammatoire. Elle n'est pas utilisée en cardiologie pour un diagnostic positif ou d'exclusion. Les concentrations de CRP dits ultrasensibles (CRP-us) sont cependant directement associées au risque de survenue d'événements cardiovasculaires dans des populations coronariennes stables, avec des suites de syndromes coronariens aigus ou dans une population générale avec un risque cardiovasculaire élevé.

Copeptine, pour une association avec les troponines

La copeptine est trouvée augmentée dans de nombreuses pathologies : état de choc hémorragique ou septique, AVC ischémique ou hémorragique, traumatisme crânien, pneumonies, insuffisance cardiaque... Elle n'a aucune spécificité d'organe ou de pathologie. Sa capacité diagnostique positive pour l'infarctus du myocarde est faible et n'est pas utilisée. En revanche, troponine et copeptine se complètent bien car la copeptine est toujours élevée dans les 12 premières heures et la troponine est toujours élevée entre la 6^e et la 12^e heure. Un dosage de copeptine et de troponine négatif élimine un infarctus du myocarde. Cette association a la capacité d'exclure un infarctus du myocarde sur un prélèvement réalisé dès l'admission aux urgences. Très efficace, cette stratégie est cependant relativement coûteuse et sa prescription doit être rigoureuse.

Au final, pour l'ensemble de ces tests, « une hypothèse principale et une probabilité clinique pré-test (impliquant le jugement clinique du médecin) sont indispensables », a souligné le Pr Bonnefoy. ■

BNP et NT-proBNP, des tests qui restent spécialisés

Le BNP est une hormone sécrétée par le myocarde en réponse à une surcharge en volume ou en pression et elle est utilisée comme marqueur diagnostique de l'insuffisance cardiaque. Ses concentrations sont proportionnelles à la sévérité de l'insuffisance cardiaque. « Les facteurs de variation sont, côté augmentation des concentrations, les pathologies cardiaques (hypertrophie ventriculaire gauche), l'augmentation des pressions dans n'importe quelle cavité cardiaque, mais aussi certaines pathologies non cardiaques (insuffisance rénale, sepsis, inflammation) ainsi que l'âge ou le sexe féminin ; et côté diminution des concentrations, l'obésité, a précisé le Pr Bonnefoy. L'utilisation de ces tests pour le suivi et l'ajustement du traitement d'une insuffisance cardiaque a récemment été validé mais reste spécialisé. »

Troponines en routine, un « piège »

Les troponines, protéines de l'appareil contractile du muscle strié, sont dosées et utilisées en clinique depuis plus de 15 ans, et leurs mesures sont de plus en plus fiables, pour des concentrations toujours plus faibles. S'adressant à des médecins généralistes, le Pr Bonnefoy a cependant particulièrement insisté lors de sa présentation sur le « piège » que constituent parfois les troponines ainsi que la raison pour laquelle les médecins généralistes doivent éviter de prescrire ce dosage. « L'interprétation des augmentations de troponine en dehors des infarctus de type 1 reste incertaine et sans conséquence thérapeutique bien définie » a-t-il rappelé, « et