CAHIER DE

Formation

Biologie médicale

N° 27
2002

LES MARQUEURS CARDIAQUES

BIOFORMA

Ceci est la VERSION NUMERIQUE des CAHIERS BIOFORMA
déjà parus et distribués gratuitement* à l'ensemble des Laboratoires d'Analyses de Biologie Médicale en FRANCE.

Ce fichier et son contenu sont la propriété de BIOFORMA.
LES DROITS D'AUTEURS SONT PROTEGES A LA B.N.F.

Toute reproduction, toute utilisation, partielle ou totale, des textes, schémas et photos de cet ouvrage, sans l'autorisation écrite de BIOFORMA, seront poursuivies devant les tribunaux compétents.

Seule une impression pour une copie personnelle est permise.
(étudiant, interne, biologiste de labm)

Cet ouvrage n'est pas vendu dans le commerce.

* le financement est assuré par la dotation des Caisses d'Assurance Maladie à la formation continue conventionnelle des biologistes du secteur privé.

230 bd Raspail 75014 Paris - www.bioforma.net - bioforma@wanadoo.fr

LES MARQUEURS CARDIAQUES

LISTE DES AUTEURS

Dr Eric BONNEFOY
Soins intensifs / Urgences cardiologiques
Hôpital Cardiologique Louis Pradel
28, rue du Doyen Lépine
BP Lyon Montchat
69394 LYON cedex 3
Tél. : 04 72 35 71 62
Fax : 04 72 35 73 41
bonnefoy@rockfeller.uni-lyon1.fr

Dr Eric GARBARZ
Service de Cardiologie
Hôpital Tenon
4, rue de la Chine
75020 PARIS
Tél. : 01 56 01 67 25
Fax : 01 56 01 67 58

Dr M. José BUGUGNANI
Laboratoire Central de Biochimie
C.H.G. Poissy / Saint Germain en Lay
4, rue Baronne Gérard
78105 SAINT GERMAIN EN LAYE cdx
Tél. : 01 39 27 42 34
Fax : 01 39 27 42 39
Portable : 06 84 07 12 78
bugugnani@chi-poissy-st-germain.fr

Pr Jacques INGRAND
Laboratoire de Biophysique
Faculté de Médecine Cochin
24, rue du Fg Saint Jacques
75674 PARIS cedex 14
Tél. : 01 44 41 23 75
Fax : 01 44 41 23 88
jacques.ingrand@cochin.univ-paris5.fr

Dr Alain DAUNIZEAU
Service de Biochimie
C.H. du Dr Schaffner
99, route de la Bassée
Sac Postal 8
62307 LENS cedex
Tél. : 03 21 69 10 86
Fax : 03 21 69 11 84
adaunizeau@ch-lens.fr

Dr Guillaume LEFEVRE
Laboratoire de Biochimie
Hôpital Tenon
4, rue de la Chine
75020 PARIS
Tél. : 01 56 01 79 90
F : 01 56 01 78 40
guillaume.lefevre@tnn.ap-hop-paris.fr

Pr Jean-Yves DEVAUX
Service Médecine Nucléaire
C.H.U. Cochin
27, rue du Fg Saint Jacques
75014 PARIS
Tél. : 01 58 41 21 82
Fax : 01 58 41 21 95

Pr Pierre Yves MARIE
Service de Médecine Nucléaire
C.H.U. Nancy Brabois
Rue du Morvan
54511 VANDŒUVRE LES NANCY
Tél. : 03 83 15 39 09
py.marie@chu-nancy.fr

Pr Ludovic DROUET
Service d'Hématologie Biologique
Hôpital Lariboisière
2, rue Ambroise Paré
75010 PARIS
Tél. : 01 49 95 64 11 (sec)
Fax : 01 49 95 63 97
ludovic.drouet@lrb.ap-hop-paris.fr

Dr Claire RODRIGUEZ-LAFRASSE
Laboratoire de Biochimie
Hôpital Cardiologique Louis Pradel
28, rue du Doyen Lépine
BP Lyon Montchat
69394 LYON cedex 3
Tél. : 04 78 86 31 65
Portable : 06 14 94 43 14
rodriguez@lyon-sud.univ-lyon1.fr

SOMMAIRE

LISTE DES AUTEURS 4

INTRODUCTION 13

PHYSIOLOGIE CARDIAQUE (C. RODRIGUEZ-LAFRASSE) 15

I. LA POMPE CARDIAQUE 15

I.1- Anatomie du cœur 15

I.2- Système d'irrigation sanguine du cœur 16

I.3- Valves cardiaques 16

I.4- Ultrastructure 17

I.5- Fonctionnement de la pompe cardiaque 18

II. ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE CARDIAQUE 21

II.1- Tissu de conduction et innervation cardiaque 21

II.2- Potentiel de repos - potentiel d'action 22

II.3- L'électrocardiogramme 24

III. MÉCANISMES DE LA CONTRACTION CARDIAQUE 28

IV. SOURCES D'ÉNERGIE DU MUSCLE CARDIAQUE 30

LES AFFECTIONS CARDIAQUES ET LEUR TRAITEMENT 33

I. LA MALADIE CORONAIRE (E. BONNEFOY) 33

I.1- Introduction 33

I.2- Rappels physiologiques sommaires 34

I.3- L'angor stable 34

I.3.1- La maladie athéroscléreuse 34

I.3.2- Description clinique 35

I.3.3- L'électrocardiogramme 36

I.3.4- Les techniques d'imagerie 38

I.3.5- Le traitement de l'angor stable 39

I.4- Les syndromes coronariens aigus 41

I.4.1- Physiopathologie 42

I.4.2- Les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST 44

I.4.3- Les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST 46

II. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE (E. GARBARZ) 60

II.1- Épidémiologie 60

II.2- Définition et physiopathologie de l'insuffisance cardiaque chronique..... 59
II.2.1- Définitions 59
II.2.2- Physiopathologie 60
II.3- Principales étiologies de l'insuffisance cardiaque 61
II.3.1- Étiologies de l'IC avec dysfonction systolique exclusive ou prédominante 61
II.3.2- Étiologies des IC avec dysfonction diastolique exclusive ou très prédominante 61
II.4- Diagnostic de l'insuffisance cardiaque 62
II.4.1- Clinique 63
II.4.2- Les examens non invasifs 64
II.4.3- Les examens invasifs 65
II.5- Pronostic et traitement 66
II.5.1- Les FACTEURS PRONOSTIQUES sont multiples : clinique, paraclinique et biologique 65
II.5.2- Traitements 66

PRINCIPES ET PLACE DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES (HORS BIOLOGIE MÉDICALE) DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DU TRAITEMENT DES AFFECTIONS CARDIAQUES..... 71

I. ÉCHOGRAPHIE - DOPPLER CARDIAQUE (E. GARBARZ)..... 71
I.1- Introduction 71
I.2- Principes physiques 71
I.3- Principales modalités 71
I.4- Indications 76
I.5- Contre-indications 76
I.6- Résultats 77
I.6.1- Échographie transthoracique 77
I.6.2- Échographie trans-œsophagienne 77
I.6.3- Échographies de stress 78
I.7- Conclusion 79

II. ANGIOGRAPHIE CORONAIRE (CORONAROGRAPHIE) (E. BONNEFOY) 79
II.1- Indications 80
II.2- Méthode 80
II.3- Résultats 82
II.4- Risques 82

III. LES EXPLORATIONS CARDIOLOGIQUES EN MÉDECINE NUCLÉAIRE (J.Y. DEVAUX) 82
III.1- Apport de la scintigraphie myocardique dans l'ischémie myocardique..... 83
III.1.1-Que rechercher dans l'ischémie ? 83

III.1.2-Les traceurs de l'ischémie myocardique 83
III.1.3-Les tests de provocation 83
III.1.4-Les critères d'interprétation 85
III.1.5-La recherche d'une atteinte de la microcirculation 85
III.2- Étude de la fonction ventriculaire 85
III.2.1-Les traceurs de la fonction ventriculaire 86
III.2.2-Une appréciation qualitative de la contraction pariétale (figure 4) 86
III.2.3-Une appréciation quantitative de la fonction « pompe » 86
III.2.4-Les critères d'interprétation 87
III.2.5-Les indications principales de la ventriculographie 88
III.2.6-Les tests de sensibilisation 88
III.3- Tomographie synchronisée à l'ECG (« Gated SPECT ») 89
III.4- Étude de l'atteinte myocardique 89
III.4.1-Les quatre stades de l'atteinte : 90
III.4.2-Les traceurs de la viabilité 90
III.5- Le pronostic des sujets insuffisants cardiaques 91

IV. IMAGERIE CARDIAQUE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (P.Y. MARIE) 94
IV.1- Principes et caractéristiques de l'imagerie cardiaque en IRM 94
IV.2- Particularités techniques de l'exploration cardiaque en IRM 96
IV.3- Les principales indications 97
IV.3.1- Analyse de la cinétique cardiaque : le ciné-IRM 97
IV.3.2- Caractérisation tissulaire : les séquences d'écho de spin et l'utilisation des produits de contraste vasculaires 99
IV.3.3- Calcul des débits sanguins : détermination du débit cardiaque et bilan des cardiopathies congénitales 104
IV.4- Les perspectives d'avenir : l'analyse de la perfusion myocardique et l'imagerie des artères coronaires 107

PLACE DES EXAMENS DE LABORATOIRE DANS L'EXPLORATION ET LE SUIVI DU TRAITEMENT DES AFFECTIONS CARDIAQUES 111

I. LES MARQUEURS CARDIAQUES « CLASSIQUES » 111
I.1- Les transaminases (G. LEFÈVRE) 111
I.1.1- Définition 111
I.1.2- Localisation 111
I.1.3- Rôle physiologique et fonction 112
I.1.4- Principe de mesure 112
I.1.5- Conclusion 114
I.2- La Lactate déshydrogénase : L.D.H. (A. DAUNIZEAU) 115
I.2.1- Origine - Lieu de formation 115
I.2.2- Structure - formes circulantes 115

I.2.3- Fonctions, demi-vie, régulation 115
I.2.4- Méthode de dosage 116
I.2.5- Indications principales 117
I.2.6- Autres indications de la LDH 117
I.2.7- Résultats et interprétation 118
I.2.8- Conclusion 119
I.3- La Myosine (M.J. BUGUGNANI) 120
I.3.1- Structure et fonction 120
I.3.2- Méthodes de dosage 121
I.3.3- Intérêt clinique 121
II. CRÉATINE KINASE, CK MB ET ISOFORMES (M.J. BUGUGNANI) 123
II.1- Origine 123
II.2- Structure - Formes moléculaires 123
II.3- Méthodes de dosage 125
II.3.1- Phase préanalytique 125
II.3.2- Dosage de la CK totale 126
II.3.3- Dosage de la CKMB 128
II.3.4- Dosage des isoformes de la CKMM et de la CKMB 129
II.4- Interprétation des résultats 130
II.4.1- Valeurs usuelles de CK totale et variations physiologiques 130
II.4.2- Valeurs usuelles des isoenzymes et des isoformes de la CK 130
II.4.3- Valeurs observées dans les syndromes coronaires aigus 131
III. LA MYOGLOBINE (A. DAUNIZEAU) 135
III.1- Origine - Lieu de formation 135
III.2- Distribution et catabolisme 135
III.3- Structure - formes circulantes 136
III.3.1-Fonctions, demi-vie, régulation 136
III.3.2-Demi-vie 136
III.3.3-Fonctions 136
III.3.4-Méthodes de dosage 137
III.3.5-Phase préanalytique 137
III.3.6-Phase analytique 137
III.4- Indications principales : la myoglobine en cardiologie 139
III.4.1-Diagnostic précoce d'infarctus 140
III.4.2-Diagnostic de certitude 141
III.4.3-Suivi de reperfusion 141
III.4.4-Estimation de la taille de l'infarctus 142
III.4.5-Diagnostic rétrospectif d'infarctus 142
III.4.6-Lésions cardiaques minimes 142
CONCLUSION 144

IV. LA PROTÉINE C-RÉACTIVE (C-REACTIVE PROTEIN :CRP) (A. DAUNIZEAU) 145
IV.1- Origine - Lieu de formation 146
IV.2- Demi-vie, régulation 146
IV.3- Structure - formes circulantes 146
IV.4- Fonctions 146
IV.5- Méthodes de dosage 147
IV.5.1- Dosage de la CRP 147
IV.5.2- Dosage de la CRP « ultrasensible » (CRPus) 149
IV.6- Indications principales 150
IV.6.1- CRP et pathologies infectieuses 150
IV.6.2- La CRP marqueur de risque cardiovasculaire 151
IV.6.3- Résultats et interprétation 155
CONCLUSION 155
V. LES TROPONINES (G. LEFÈVRE) 159
V.1- Structure et fonction 159
V.2- Expression moléculaire des troponines 161
V.3- Réexpression et transformations post traductionnelles 162
V.4- Distribution intracardiaque des troponines 162
V.5- Formes circulantes de la troponine et métabolisme 163
V.6- Méthodes de dosages de la troponine 165
V.6.1- Troponine T 166
V.6.2- Troponine I 167
V.7- Répartition des utilisateurs 167
V.8- Épitopes de la troponine reconnus par les immunodosages 168
V.9- Calibration des tests 168
V.10- Cause d'inexactitude possibles 169
V.10.1-Effets des anticoagulants 169
V.10.2-Faux positifs et faux négatifs 171
V.11- Valeurs usuelles 171
V.12- Contrôle de qualité 172
V.13- Indications du dosage des troponines 172
V.13.1-Appréciation de l'atteinte myocardique 172
V.13.2-Autres utilisations du dosage de la troponine 172
NB - Biologie délocalisée et Troponine (voir en fin d'ouvrage).
VI. LE PEPTIDE NATRIURETIQUE DE TYPE B (BNP) (M.J. BUGUGNANI) 175
VI.1- Origine 175
VI.2- Structure - Formes moléculaires 176
VI.3- Rôle physiologique 176
VI.4- Mécanisme d'action 176

VI.5- Dosage du BNP 178
VI.5.1-Modalités de prélèvement et de conservation 178
VI.5.2-Méthodes de dosage 178
VI.6- Valeurs usuelles en fonction de l'âge et du sexe 180
VI.7- Valeurs observées en pathologie 180
VI.7.1-Intérêt diagnostique 181
VI.7.2-Valeur pronostique – Stratification du risque 184
VI.7.3-Suivi de traitement 184

VII. PLACE DU LABORATOIRE D'HÉMOSTASE DANS LES SYNDROMES CORONAIRES 190
VII.1-L'homoeystéine 193
VII.2-Les plaquettes 196
VII.3-Les facteurs de coagulation 198
VII.3.1-Le fibrinogène 198
VII.3.2-Le facteur VII 208
VII.3.3-Le facteur VIII 210
VII.4-Le système fibrinolytique 210
VII.4.1-Le tPA 211
VII.4.2-Le PAI 1 212
VII.5-Les facteurs marqueurs mixtes ou complexes 213
VII.5.1-Le facteur Willebrand 213
VII.5.2-Autres marqueurs de la coagulation et d'activation de la coagulation 214
VII.5.3-Les d-dimères 215

EXPLORATION GÉNÉTIQUE DES CARDIOPATHIES RYTHMIQUES HÉRÉDITAIRES
(C. RODRIGUEZ - LAFRASSE) 225

I. INTRODUCTION 225

II. LES ARYTHMIES HÉRÉDITAIRES 225
II.1- Syndrome du QT-long congénital 226
II.1.1- Hétérogénéité génétique du syndrome du QT-long congénital 228
II.1.2- Relations génotype-phénotype 229
II.2- SYNDROME DE BRUGADA 231
II.3- DYSPLASIE ARYTHMOGÈNE DU VENTRICULE DROIT 231
II.4- MYOCARDIOPATHIES HYPERTROPHIQUES 232
II.4.1- Hétérogénéité génétique de la myocardiopathie hypertrophique 232
II.4.2- Relations génotype-phénotype 233
II.5- MYOCARDIOPATHIES DILATÉES 234
II.5.1- Hétérogénéité génétique de la myocardiopathie dilatée 234
II.5.2- Exploration génétique des myocardiopathies dilatées 235

III. DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES ARYTHMIES CONGÉNITALES 235
III.1- Stratégie diagnostique 235
III.2- Étapes de l'analyse génétique 236
III.2.1-Extraction de l'ADN génomique 236
III.2.2-Amplification par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) 236
III.2.3-Analyse des fragments 236
III.2.4-Identification des mutations par séquençage 239
III.2.5-L'avenir 240

ÉLÉMENTS DE STRATÉGIE DÉCISIONNELLE CONCERNANT LES MARQUEURS BIOCHIMIQUES EN SITUATION D'URGENCE CARDIOLOGIQUE 245
I. ÉLÉMENTS DE STRATÉGIE DÉCISIONNELLE 245
I.1- Modèles susceptibles de situer la place des marqueurs biochimiques en situation d'urgence cardiologique 245
I.2- Les différentes recommandations 245
II. BIOLOGIE DÉLOCALISÉE ET MARQUEURS CARDIAQUES 248

INDEX 251

PRÉFACE

Les maladies cardiovasculaires sont en France la première cause de mortalité, puisqu'on dénombre environ 180 000 morts par an (34 % de l'ensemble des décès).

Les pathologies coronariennes sont fréquentes et atteignent près de 5 habitants pour mille.

L'infarctus du myocarde est à l'origine d'au moins 60 000 hospitalisations par an, avec une mortalité moyenne de 15-20 % ; dans les trois années qui suivent un infarctus, on observe le décès de 10 % des patients. Depuis près de cinq ans, sont apparus des marqueurs biochimiques susceptibles d'aider le clinicien dans sa démarche diagnostique et/ou thérapeutique et de fournir des éléments pronostiques.

La prise en charge des douleurs thoraciques est un problème de santé publique par la fréquence et la gravité de celles-ci. Parmi les patients reçus par un service des urgences 3 % des patients consultent pour une douleur thoracique. Parmi ces patients, 7 % présentent un infarctus du myocarde, 8 % un angor instable et 6 % un angor stable. La nécessité de poser un diagnostic d'infarctus du myocarde et d'angor instable est primordiale, compte tenu des implications thérapeutiques et du pronostic vital souvent engagé. Devant un syndrome coronarien aigu (SCA) typique, l'interrogatoire et/ou l'électrocardiogramme (ECG) suffisent au diagnostic. Cependant, le diagnostic des douleurs thoraciques reste souvent difficile. Il existe parfois des tableaux atypiques où la clinique peut être trompeuse (absence de douleur chez le diabétique) et où les modifications de l'ECG sont soit absentes soit ininterprétables (pace maker, bloc de branche gauche…). Dans ces circonstances, l'utilisation de marqueurs biochimiques de nécrose est déterminante pour le diagnostic. La nouvelle définition de l'infarctus du myocarde proposée conjointement par l'European Society of Cardiology et l'American college of Cardiology repose maintenant sur la mesure d'un marqueur biochimique, la troponine.

Si le laboratoire de biologie peut parfois jouer un rôle non négligeable, il n'est qu'un maillon dans la chaîne. C'est la raison pour laquelle ce cahier contient des informations sur les méthodes (dont certaines sont parfois invasives) utilisées par le cardiologue.

Bien entendu, la place des marqueurs biochimiques est abordée en détail, y compris celle d'analytes dont les indications sont maintenant considérées comme de peu d'intérêt en cardiologie.

Le dépistage de l'insuffisance cardiaque à un stade précoce fait partie des indications du BNP (peptide natriurétique de type B), neuro hormone synthétisée essentiellement dans les myocytes du ventricule gauche.

Les paramètres abordés par le laboratoire d'hémostase ne sont pas oubliés, même s'ils ne sont que relativement peu utilisés à la phase aiguë des accidents ischémiques coronaires. En effet, ils peuvent aider à reconnaître les patients les plus à risque de survenue ou de récidive d'un accident et de guider le suivi des thérapeutiques antithrombotiques. Au contraire des

marqueurs biochimiques qui témoignent de l'intensité d'une lésion ou d'une inflammation tissulaire, les facteurs d'hémostase concernent la genèse et l'évolution des plaques d'athérosclérose et la réaction thrombotique.

Dans un autre registre, ce cahier de formation aborde le diagnostic moléculaire des cardiopathies héréditaires. Devant la gravité de certaines arythmies héréditaires, liées à un risque élevé de mort subite survenant chez un sujet jeune, apparemment en bonne santé, il a paru important d'informer le biologiste qui pourra diriger sur une consultation spécialisée tout patient présentant signes d'appel et histoire familiale.

Le dernier chapitre de la brochure met en évidence la pertinence de certains marqueurs biochimiques en situation d'urgence cardiologique et rassemble les textes de recommandations de sociétés européennes et américaines.

Dans la mesure où le diagnostic et la décision thérapeutique dépendent de la précocité du résultat des marqueurs biochimiques de nécrose myocardique, on ne pouvait passer sous silence les expériences mises en place d'une biologie délocalisée, dont l'intérêt médical et humain évident ne doit pas cacher les problèmes de maintenance analytique et de surcoût financier.

PHYSIOLOGIE CARDIAQUE

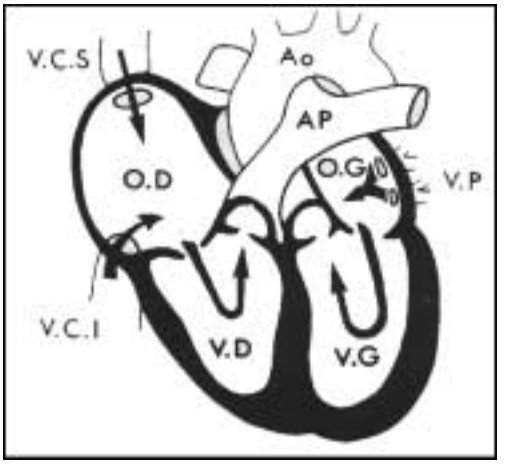
CLAIRE RODRIGUEZ-LAFRASSE

I. LA POMPE CARDIAQUE

I.1- Anatomie du cœur

Le myocarde est un muscle strié dont la contraction permet l'éjection du sang dans les vaisseaux. Il est composé de deux pompes disposées en série, le cœur droit et le cœur gauche. Les deux pompes fonctionnent de façon synchrone et sont divisées en oreillettes et ventricules. L'épaisseur de la paroi qui forme chacune des cavités est proportionnelle à l'activité mécanique de la paroi. Ainsi, le ventricule gauche est plus épais car la pompe gauche effectue le travail le plus important.

Le sens de la circulation sanguine va du cœur droit au cœur gauche (figure 1). Le sang arrive à l'oreillette droite par les deux veines caves (inférieure et supérieure) et passe dans le ventricule droit, avant d'être éjecté dans l'artère pulmonaire. Après avoir traversé les poumons, il parvient à l'oreillette gauche par les veines pulmonaires, puis quitte le ventricule gauche par l'artère aorte. La pompe droite assure donc la circulation pulmonaire, alors que la pompe gauche réalise la circulation dans le reste du corps ou circulation systémique (figure 2). Le myocarde est tapissé à l'intérieur des cavités auriculaires et ventriculaires par un épithélium appelé endocarde, la portion médiane et superficielle est représentée par l'épicarde. L'ensemble est recouvert du péricarde formé de tissu conjonctif. Le péricarde permet la contention du cœur et facilite les mouvements cardiaques. Entre l'épicarde et le péricarde sont concentrés quelques millilitres de liquide péricardique.



d'après D'Alché (1999) - avec l'autorisation de l'auteur

Figure 1 : *Anatomie du cœur*
Ao : aorte, AP : artère pulmonaire. VCI et VCS : veine cave inf. et sup.
VP : veine pulmonaire

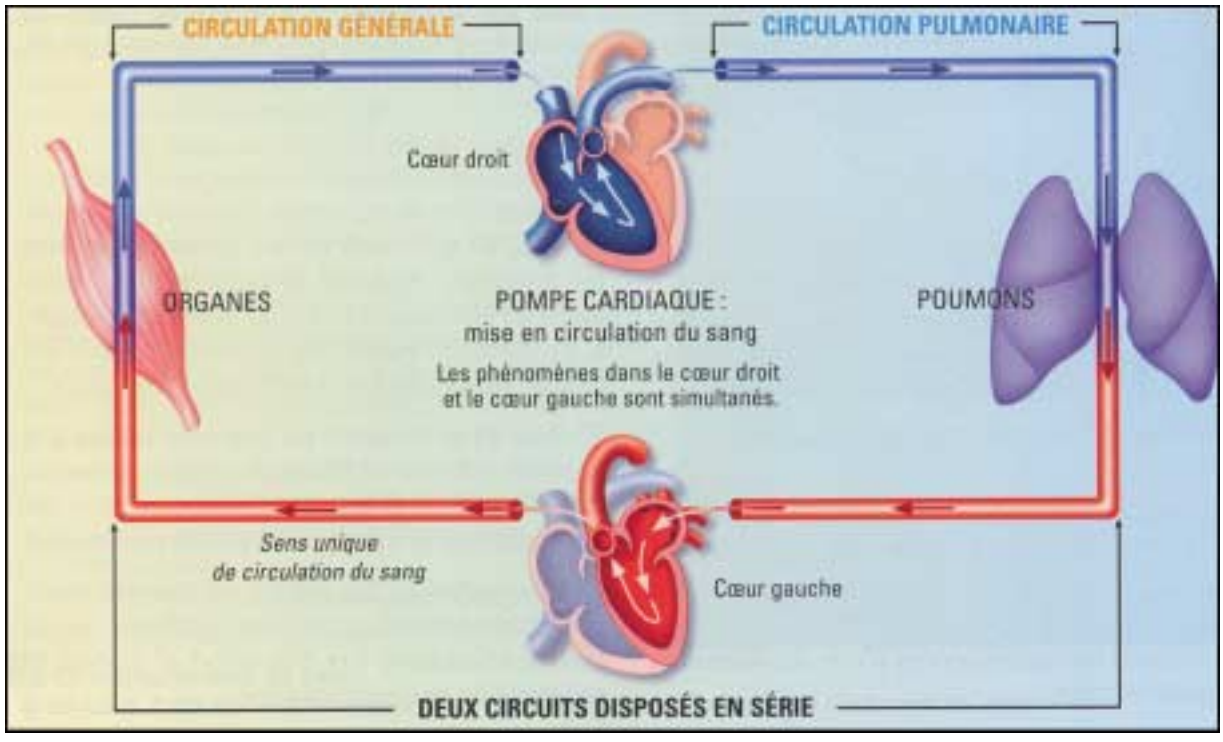


Figure 2 : *Le cœur : 2 pompes disposées en série*

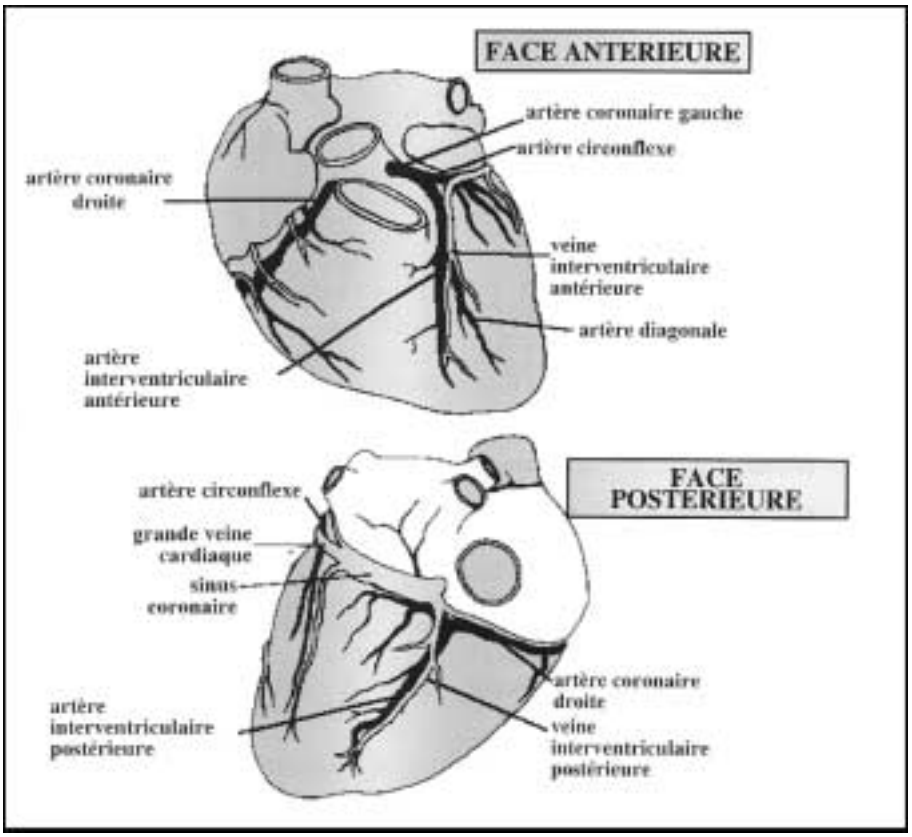
I.2- Système d'irrigation sanguine du cœur

Le système artériel d'irrigation sanguine du cœur comprend deux **artères coronaires**. Ce nom vient du mot latin corona (couronne) car elles forment une couronne à la base des ventricules. Les artères **coronaires** droite et gauche partent à la base de l'aorte et se ramifient à la surface du cœur (figure 3). L'artère coronaire droite se distribue essentiellement dans le ventricule droit et sur la face postérieure du cœur. L'artère coronaire gauche se divise elle-même en deux troncs, l'artère interventriculaire antérieure qui assure la vascularisation de la majorité du myocarde et l'artère circonflexe. Les veines **coronaires** se réunissent dans le sinus coronaire qui débouche dans l'oreillette droite.

I.3- Valves cardiaques

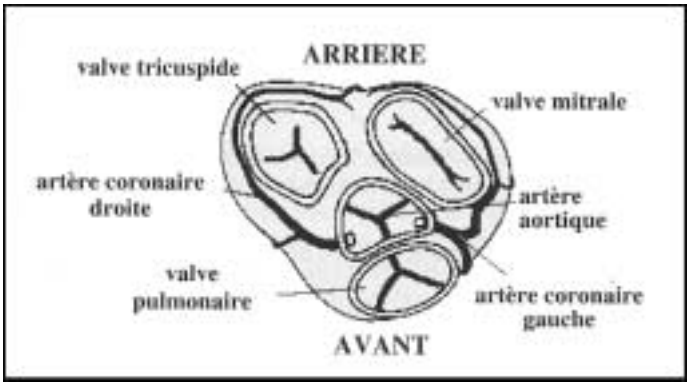
Pour qu'une pompe ait un maximum d'efficacité, il faut une valve à l'entrée et une à la sortie, qui ne doivent pas être ouvertes en même temps. Seuls les ventricules possèdent les deux types de valve. La valve d'entrée du ventricule droit est la valve tricuspide (car composée de trois lames) et celle du ventricule gauche la valve mitrale (2 lames en forme de mitre d'évêque) (figure 4). Les valves d'admission sont attachées par des cordages tendineux aux muscles papillaires, ou piliers, situés sur la face interne des ventricules. Ces cordages permettent de maintenir les lames valvulaires dirigées vers l'intérieur des ventricules.

Les valves de sortie se trouvent à l'entrée de l'aorte (valve aortique) et de l'artère pulmonaire (valve pulmonaire). Elles sont formées de trois poches, appelées valvules sigmoïdes (figure 5), ayant leur ouverture dirigée vers l'extérieur du cœur. La mise en jeu des valves d'entrée et de sortie est passive. Une augmentation de pression en amont entraîne l'ouverture des valves, tandis qu'une augmentation de pression en aval déclenche la fermeture des valves.



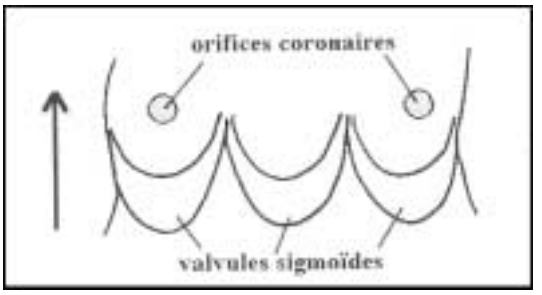
d'après D'Alché (1999) - avec l'autorisation de l'auteur

Figure 3 : *Artères et veines coronaires*



d'après D'Alché (1999) - avec l'autorisation de l'auteur

Figure 4 : *Valves cardiaques*



d'après D'Alché (1999)
avec l'autorisation de l'auteur

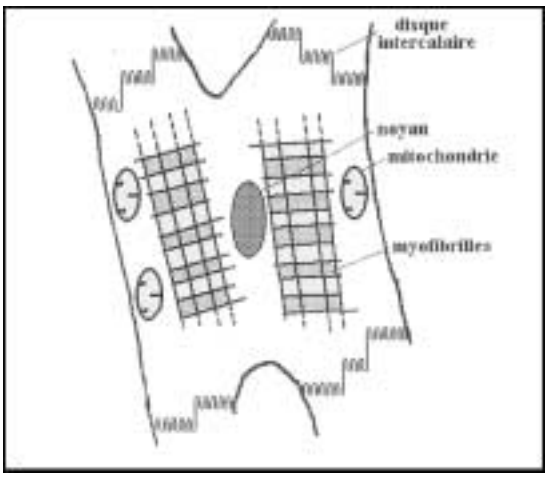
Figure 5 : *Valve aortique*

Le rôle de pompe des oreillettes est réduit car elles jouent un simple rôle de remplissage d'appoint des ventricules en se contractant.

I.4- Ultrastructure

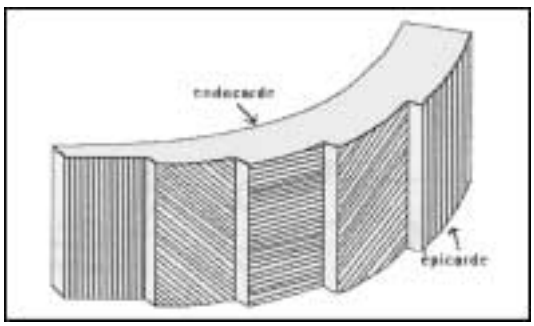
Le myocarde comprend environ 50 % de cellules musculaires ou **cardiomyocytes** et 50 % de cellules non musculaires : fibroblastes, cellules endothéliales et cellules musculaires lisses vasculaires. Le **cardiomyocyte** présente une longueur d'environ 50 à 100 µm et une largeur entre 5 et 20 µm (figure 6). Le cytoplasme contient essentiellement, à l'exception de la partie centrale

autour du noyau, des myofibrilles constituées d'unités répétitives ou **sarcomères** (limitées par les stries Z), présentant en alternance des filaments d'**actine** et de **myosine**. Le réticulum sarcoplasmique est un réseau de tubes étanches et flexueux, qui entoure les myofibrilles, responsables du stockage du calcium. Le **cardiomyocyte** contient de nombreuses mitochondries (20 % du volume cellulaire) qui renferment les enzymes de la chaîne respiratoire et témoignent de leur activité métabolique intense. Il présente avec les cellules voisines des zones d'accolement très serrées, par où un stimulus peut se propager facilement. Dans les ventricules, les **cardiomyocytes** sont disposés en trois couches orientées selon trois directions, afin de procurer un maximum de réduction du volume ventriculaire pendant la systole et un minimum de tension entre les cellules adjacentes (figure 7). La couche la plus externe est enroulée dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, en regardant le cœur de l'apex vers la base. La couche médiane réalise des cercles transversaux, et enfin, la couche interne est enroulée dans le sens des aiguilles d'une montre.



d'après D'Alché (1999) - avec l'autorisation de l'auteur

Figure 6 : *Le cardiomyocyte*



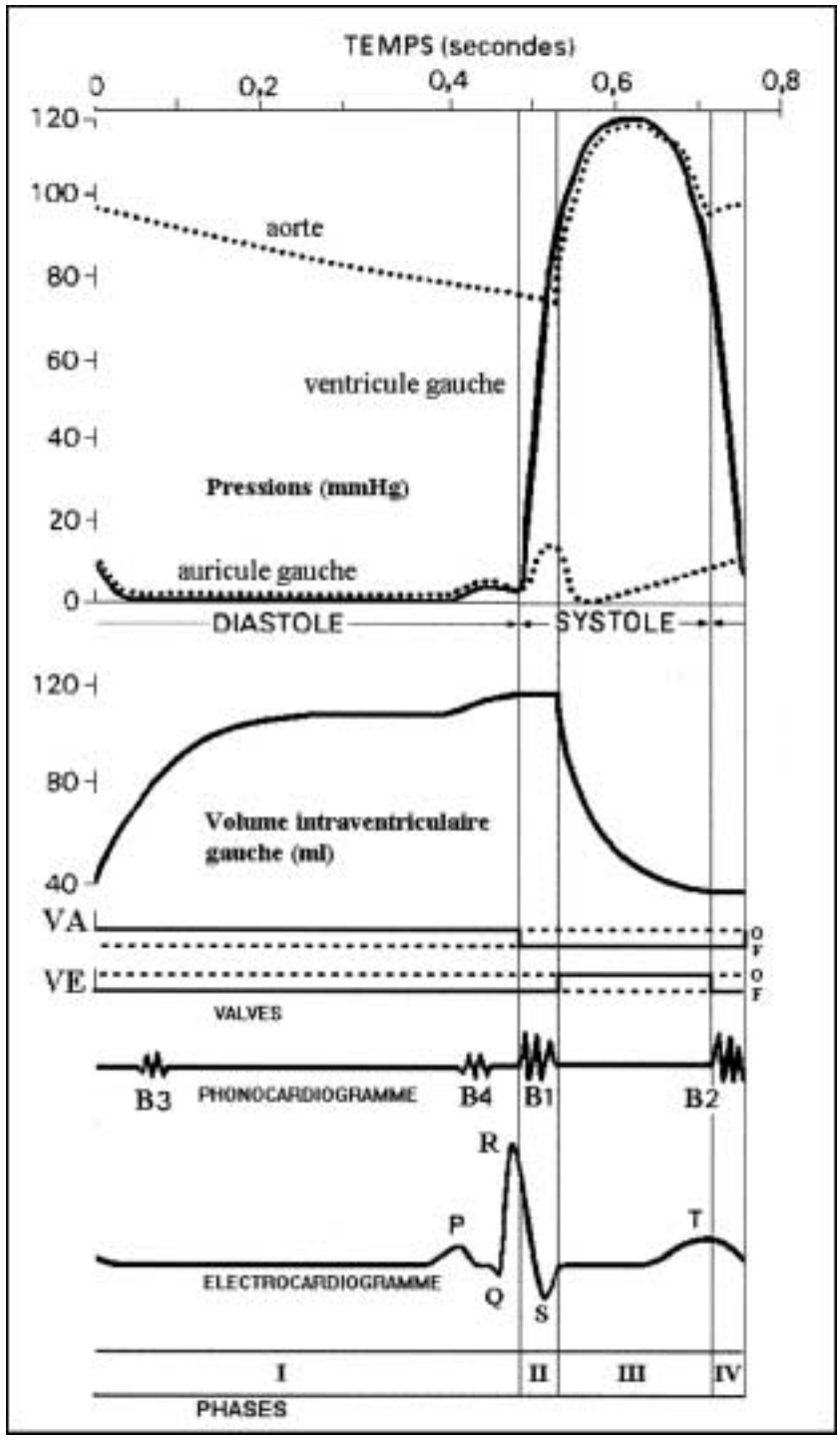
d'après D'Alché (1999) - avec l'autorisation de l'auteur

Figure 7 : *Orientation des cellules myocardiques dans la paroi ventriculaire*

I.5- Fonctionnement de la pompe cardiaque

Le fonctionnement de la pompe cardiaque est discontinu, la fréquence des contractions cardiaques étant d'environ 70 par minute. La succession des phénomènes mécaniques du cycle cardiaque peut être décrite à partir du diagramme classique de Wiggers (figure 8) qui divise le cycle cardiaque en deux périodes, la **contraction du cœur** ou systole et la période de repos ou diastole, et quatre phases détaillées plus loin. Le rapport de temps systole/diastole est de 1/2, soit 2 fois plus de périodes de repos que d'activité. Les changements de fréquence se font généralement sur la diastole. Les quatre phases successives du cycle cardiaque mettent en jeu les variations de pression ainsi que l'ouverture et la fermeture des valves en réponse aux variations de pression exercées sur leurs deux faces. Les courbes de pression aortique, ventriculaire et auriculaire, l'ouverture et la fermeture des valves et le phonocardiogramme représentés sur la figure 8 concernent le ventricule gauche, mais la succession des évènements est identique pour le cœur droit. Les quatre phases du cycle cardiaque sont :

1) La phase de remplissage du ventricule gauche (valve d'entrée ouverte, valve de sortie fermée) : par suite du relâchement ventriculaire après sa dernière contraction, la pression dans le ventricule gauche est tombée à quelques mm de Hg. Quand la pression dans le ventricule est



d'après D'Alché (1999) - avec l'autorisation de l'auteur

Figure 8 : *Diagramme de Wiggers*

inférieure à la pression dans l'oreillette gauche, la valve mitrale s'ouvre et le sang s'écoule dans le ventricule gauche, tandis que la valve de sortie (ou d'échappement) est fermée. Au fur et à mesure du remplissage la pression dans le ventricule augmente et le différentiel de pression auriculo-ventriculaire diminue. A la fin de cette phase la courbe de pression auriculaire monte. La contraction de l'oreillette a un rôle d'appoint en fin de remplissage. Quand la pression intraventriculaire est supérieure à la pression dans l'oreillette gauche, la valve mitrale se ferme.

2) Contraction isovolumique (valves d'entrée et de sortie fermées) : la phase de contraction du ventricule résulte d'un changement de forme du ventricule et non de volume, car le ventricule est rempli de sang. Pendant cette phase la pression dans le ventricule gauche augmente. Lorsque la pression intraventriculaire dépasse la pression aortique, il y a ouverture de la valve aortique.

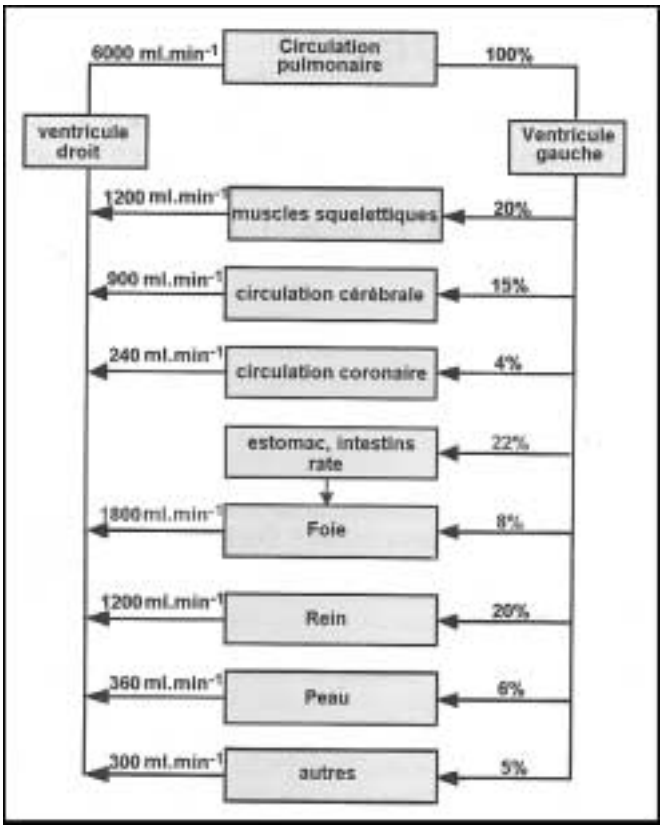
3) Phase d'éjection (valve d'entrée fermée, valve de sortie ouverte) : la pression dans l'aorte s'élève progressivement en raison des résistances périphériques, entraînant secondairement une décélération du débit sanguin suivie d'une légère inversion du flux, à l'origine du remplissage des poches des valvules sigmoïdes et donc de la fermeture de la valve aortique.

4) Phase de relâchement isovolumique (valves d'entrée et de sortie fermées) : la pression diminue avec le relâchement ventriculaire jusqu'à l'ouverture de la valve mitrale et le début d'un nouveau cycle.

Les phases 2 et 3 constituent la systole, les phases 1 et 4 la diastole.

Les bruits cardiaques (B1 à B4 indiqués sur la figure 8) perçus à l'auscultation résultent des mouvements des valves et des turbulences qui accompagnent l'écoulement du sang.

Chez l'homme, chaque ventricule éjecte environ 80 ml de sang à chaque contraction qui constituent le volume d'éjection systolique (Vs). Le débit cardiaque est représenté par le produit du volume d'éjection systolique par la fréquence cardiaque (soit environ 6 l/min pour une fréquence moyenne de 70 battements/min) : $Qc = Vs \cdot Fc$



d'après D'Alché (1999) - avec l'autorisation de l'auteur

Figure 9 : *Distribution des débits cardiaques entre les différents organes*

La figure 9 représente la distribution du débit cardiaque entre les différents organes. Les deux pompes (gauche et droite) étant disposées en série, les deux ventricules doivent avoir le même débit pour éviter de graves désordres. La fréquence cardiaque étant constante, l'adaptation du débit ne peut se faire que par une variation du volume d'éjection systolique d'un des deux ventricules, qui dépend de la force de contraction du ventricule.

II. ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE CARDIAQUE

II.1- Tissu de conduction et innervation cardiaque

La commande de la pompe cardiaque est une commande de nature électrique.

Le cœur ne possède ni innervation motrice, ni innervation sensitive, mais il possède une innervation sympathique et vagale. Son activité rythmique est automatique, un cœur isolé convenablement perfusé continue à battre. L'activité électrique cardiaque est assurée par un système particulier, le tissu de conduction. L'impulsion électrique part du nœud sinusal, centre d'automatisme situé sur le pourtour intracavitaire de la veine cave supérieure (figure 10). Il est constitué de cellules de petite taille groupées en amas ou nœuds. Le nœud sinusal envoie spontanément, et sans influence extérieure, une impulsion électrique qui diffuse dans les oreillettes atteignant le nœud auriculo-ventriculaire d'Aschoff-Tawara, puis qui se propage aux ventricules par l'intermédiaire du faisceau de His dont les deux branches sont distribuées à chacun des ventricules. Le front d'onde se propage ensuite de l'endocarde vers l'épicarde.

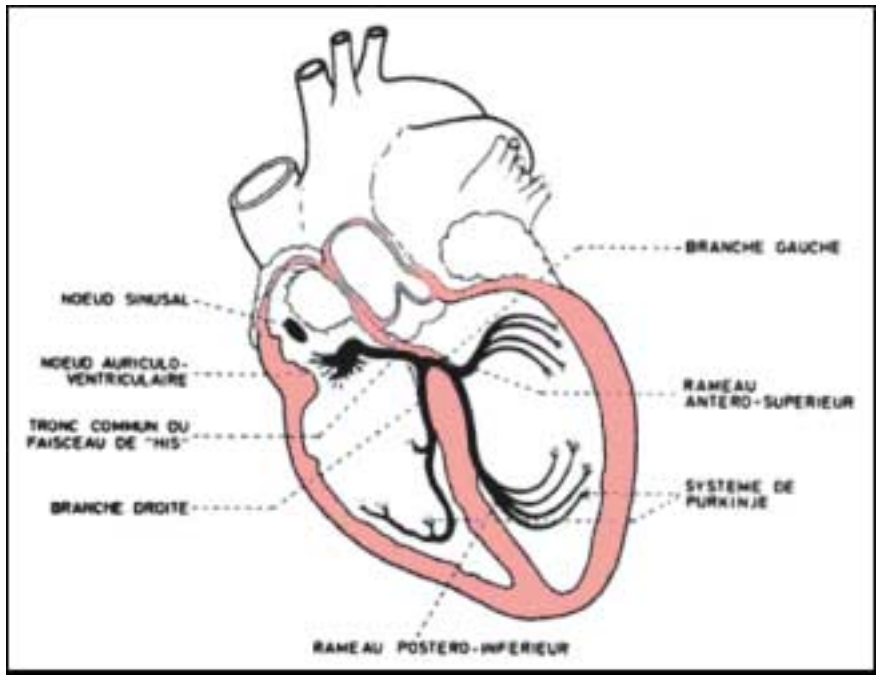


Figure 10 : *Le tissu de conduction*

D'un point de vue ultrastructural, les cellules pace-maker, dites cellules P, sont pauvres en myofibrilles. Des cellules transitionnelles assurent la transition avec les **cardiomyocytes** et facilitent la transmission de l'impulsion électrique.

Les systèmes sympathique et para-sympathique permettent au myocarde de s'adapter aux influences extérieures. Ils ne font que moduler positivement ou négativement les impulsions électriques, mais ils ne les créent pas. La fréquence du pacemaker naturel est d'environ 100 battements/minute. Le tonus vagal ralentit la fréquence spontanée du pacemaker sinusal à environ 70 battements/minute. Le système sympathique est responsable des variations du rythme sinusal spontané.

II.2- Potentiel de repos - potentiel d'action

A l'état basal, une fibre myocardique est dite polarisée. La face interne de la membrane cellulaire est tapissée de charges électriques négatives, et sa face externe de charges positives. Dans ces conditions, le potentiel intracellulaire est d'environ -80 à -90 mV par rapport à l'espace extracellulaire (figure 11). Ce potentiel transmembranaire de repos est dû à un gradient de concentration ionique existant de part et d'autre de la cellule, maintenu par un mécanisme actif mettant en jeu la pompe Na^+, K^+ – adénosine triphosphatase (ATPase) et utilisant l'hydrolyse de l'ATP comme source d'énergie. Au repos, la cellule est perméable aux ions K^+, mais relativement imperméable aux ions Na^+. Le potentiel de repos est donc essentiellement sous le contrôle du rapport K^+ intracellulaire/K^+ extracellulaire. Une hypokaliémie majore le potentiel de repos et risque de paralyser la cellule, alors qu'une hyperkaliémie le diminue et augmente anormalement l'excitabilité cellulaire.

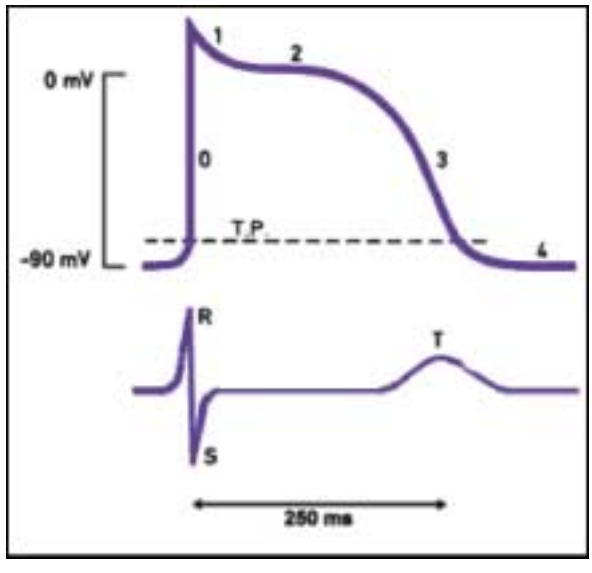


Figure 11 : *Le potentiel d'action du cardiomyocyte*

Le **potentiel d'action** (figure 11) apparaît de façon soudaine, dès qu'un stimulus parvient à dépolariser une portion suffisante de la surface membranaire jusqu'à une valeur seuil à partir de laquelle le **potentiel d'action** est déclenché. Il se caractérise par une inversion transitoire du potentiel membranaire, la cellule est dépolarisée. Le **potentiel d'action** des **cardiomyocytes** se caractérise par sa durée (jusqu'à une demi-seconde) et comprend 5 phases numérotées de 0 à 4 (figure 11). Il met en jeu des variations transitoires des concentrations en ions Na^+, K^+, Ca^{++} (et Cl^-) entre les milieux intra- et extra-cellulaires. Pour les cellules cardiaques (tissu myocardique, nodal et conducteur), il existe une vingtaine de courants ioniques, pompes ou échangeurs électrogéniques. La phase 0 est due à une augmentation

soudaine de la perméabilité aux ions Na^+, responsable d'un courant sodique rapide entrant (INa) (figure 12). L'entrée des ions sodium chargés positivement rend le milieu intracellulaire moins négatif, la cellule se dépolarise, le potentiel intracellulaire atteint une valeur d'environ + 20 mV. Dans les phases suivantes, des mouvements ioniques en sens inverse vont progressivement restaurer l'état de départ. Après une phase 1 de repolarisation rapide, due à un courant potassique transitoire sortant, succède un plateau (phase 2 ou phase de repolarisation lente) maintenu par un courant entrant de calcium contre-balancé par une sortie de potassium. La repolarisation cellulaire finale (phase 3) est liée essentiellement à des courants potassiques sortants (Ikr et Iks) qui permettent de regagner les valeurs de potentiel de repos (phase 4).

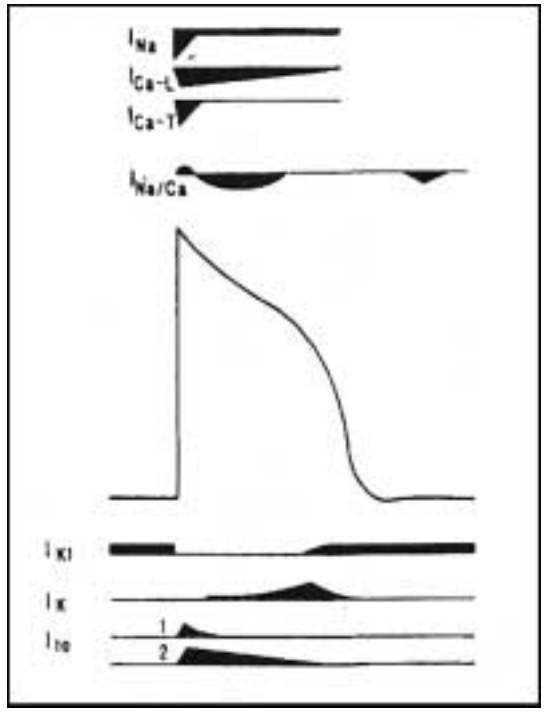


Figure 12 : *Les principaux courants ioniques associés au potentiel d'action ventriculaire*
En haut, principaux courants entrant dépolarisants
En bas, principaux courants sortants repolarisants

Les cellules douées d'automatisme présentent un potentiel de repos plus élevé (− 70 à − 60 mV), suivi d'un **potentiel d'action** de faible amplitude, dépourvu de plateau (phase 2) et relativement bref (figure 13). Un système de sécurité engendre un certain délai entre deux potentiels d'action. Ce délai pendant lequel la cellule est inexcitable est la période réfractaire.

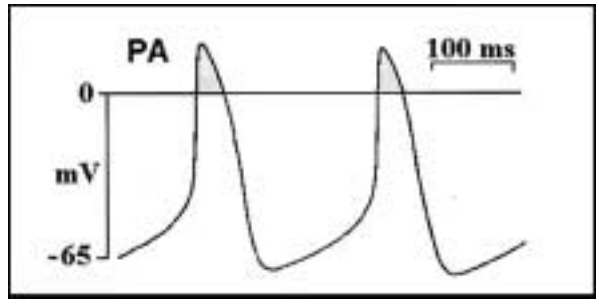


Figure 13 : *Potentiels d'action d'une cellule du nœud sinusal*

II.3- L'électrocardiogramme

L'activité du cœur crée un champ électrique qui se propage à travers le corps. Ces courants produisent des potentiels à la surface du corps. Si on place deux électrodes d'enregistrement sur le corps et si on les relie à un électrocardiographe, on peut enregistrer les variations de potentiel électrique d'origine cardiaque. Sur l'enregistrement, le voltage est situé sur l'axe vertical et le temps sur l'axe horizontal.

Le premier **électrocardiogramme** réalisé par Einthoven, est fondé sur la théorie des dipôles. L'activité électrique du cœur est assimilée à un dipôle. En cas de dépolarisation, l'électrode qui fait face au dipôle recevra un signal positif, celle qui est derrière un signal négatif. Le long des fronts d'activation et de repolarisation, il y a l'équivalent d'innombrables dipôles élémentaires qui peuvent chacun être représentés par un vecteur. L'activité des différents vecteurs électriques instantanés est mesurée au moyen des dérivations. Une dérivation correspond à une ligne de tension réunissant deux électrodes placées en deux points déterminés de la surface du corps et entre lesquelles sont enregistrées les différences de potentiel. En électrocardiographie conventionnelle, l'activité électrique est enregistrée à partir d'une série de 12 dérivations. Les 12 tracés représentent donc l'activité électrique cardiaque globale, c'est-à-dire la somme des activités électriques élémentaires représentées par chacun des potentiels d'action cellulaires.

Six dérivations périphériques l'explorent dans le plan frontal (figure 14). Elles sont dites périphériques car placées à distance de la surface épicardique. Quatre électrodes sont réparties entre le bras droit (BD), le bras gauche (BG), la jambe gauche (JG) et la jambe droite (électrode neutre qui permet d'éliminer les parasites électriques). Ces 4 électrodes permettent d'enregistrer les 3 dérivations standard ou bipolaires (I, II, III) et 3 unipolaires (aVR, aVL, aVF) des membres. I, II, III délimitent un triangle équilatéral (figure 15), appelé triangle d'Einthoven, dont le centre correspond au centre de la masse cardiaque. La projection orthogonale de tous les vecteurs électriques sur une dérivation permet de comprendre la genèse de l'**électrocardiogramme** correspondant à cette dérivation (figure 15). Les dérivations unipolaires des membres sont obtenues par l'enregistrement des différences de potentiel entre une électrode active exploratrice (BG, BD, JG) et l'électrode neutre (JD). Les dérivations aVR, aVL, aVF constituent les bissectrices du triangle d'Einthoven.

Les 6 dérivations précordiales (V1 à V6) sont des dérivations unipolaires thoraciques qui enregistrent l'activité électrique dans le plan horizontal (figure 16). Elles sont rapprochées et à faible distance de l'épicarde, face aux parois du ventricule gauche et du ventricule droit.

La dépolarisation du cœur commence, comme nous l'avons vu, au niveau du nœud sinusal (en haut et à droite), près du toit de l'oreillette droite. La direction prédominante de propagation de l'activation auriculaire est orientée vers la gauche et le bas. Elle s'étend donc comme l'indique la figure 17 à l'oreillette gauche. La propagation de l'activation électrique à travers le myocarde auriculaire (dépolarisation auriculaire) donne naissance à l'onde P (figure 17). La première partie du myocarde ventriculaire à être activée se situe en haut à gauche du septum interventriculaire, puis s'étend à l'ensemble des ventricules selon les directions indiquées sur la figure 18. L'espace PR représente la durée de conduction entre le nœud sinusal et le nœud auriculo-ventriculaire. Le segment ST correspond au plateau des

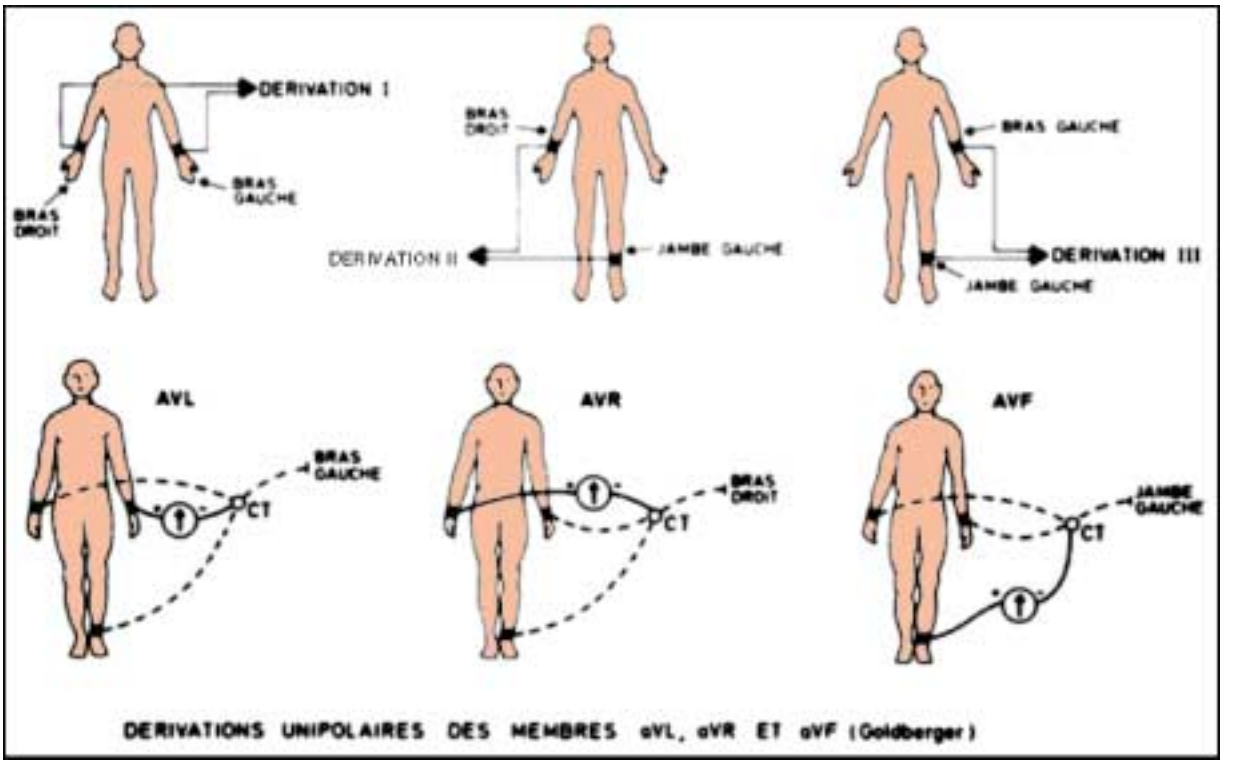


Figure 14 : *Les 6 dérivations périphériques*

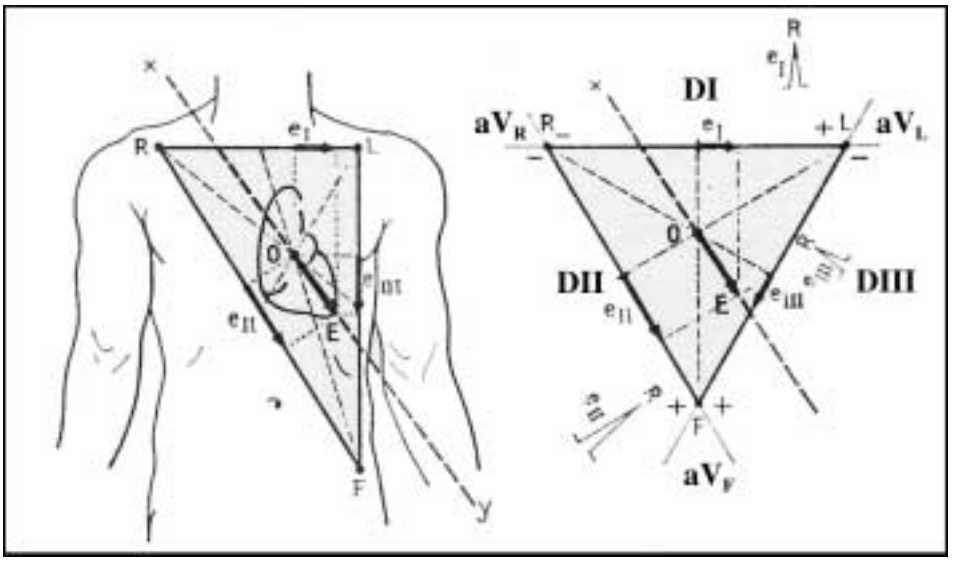


Figure 15 : *Le triangle d'Einthoven*

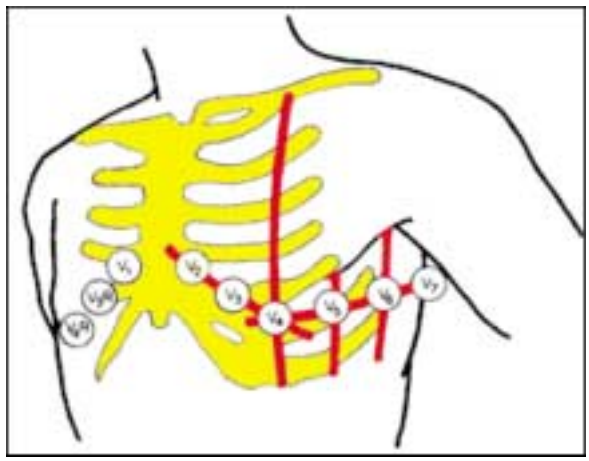
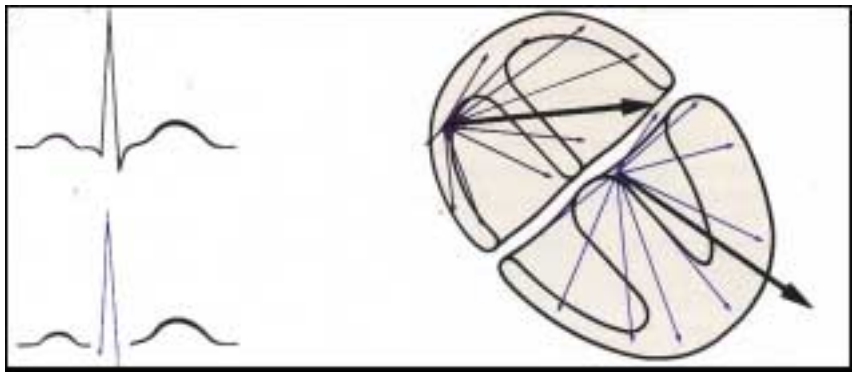


Figure 16 : *les 6 dérivations précordiales (V1 à V6)*

potentiels d'action ventriculaires. La propagation de l'activité électrique à travers le myocarde ventriculaire donne naissance au complexe QRS, qui représente ainsi le temps mis par la dépolarisation ventriculaire à se faire. La dépolarisation ventriculaire peut se représenter par une série de 4 vecteurs résultants instantanés successifs (figure 19). L'enregistrement résultant dans les six dérivations précordiales correspond aux différents tracés du QRS.



d'après Rowlands (1985)

Figure 17 : *Propagation de l'activité électrique à travers les oreillettes et les ventricules*

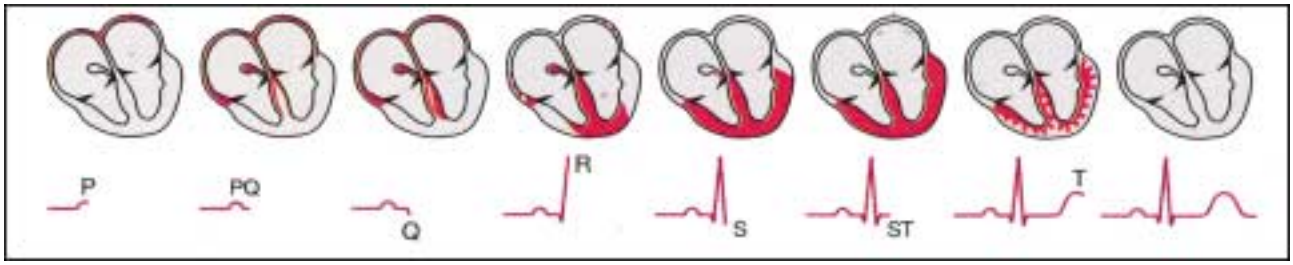


Figure 18 : *Propagation de l'excitation et de la repolarisation en relation avec le tracé ECG*

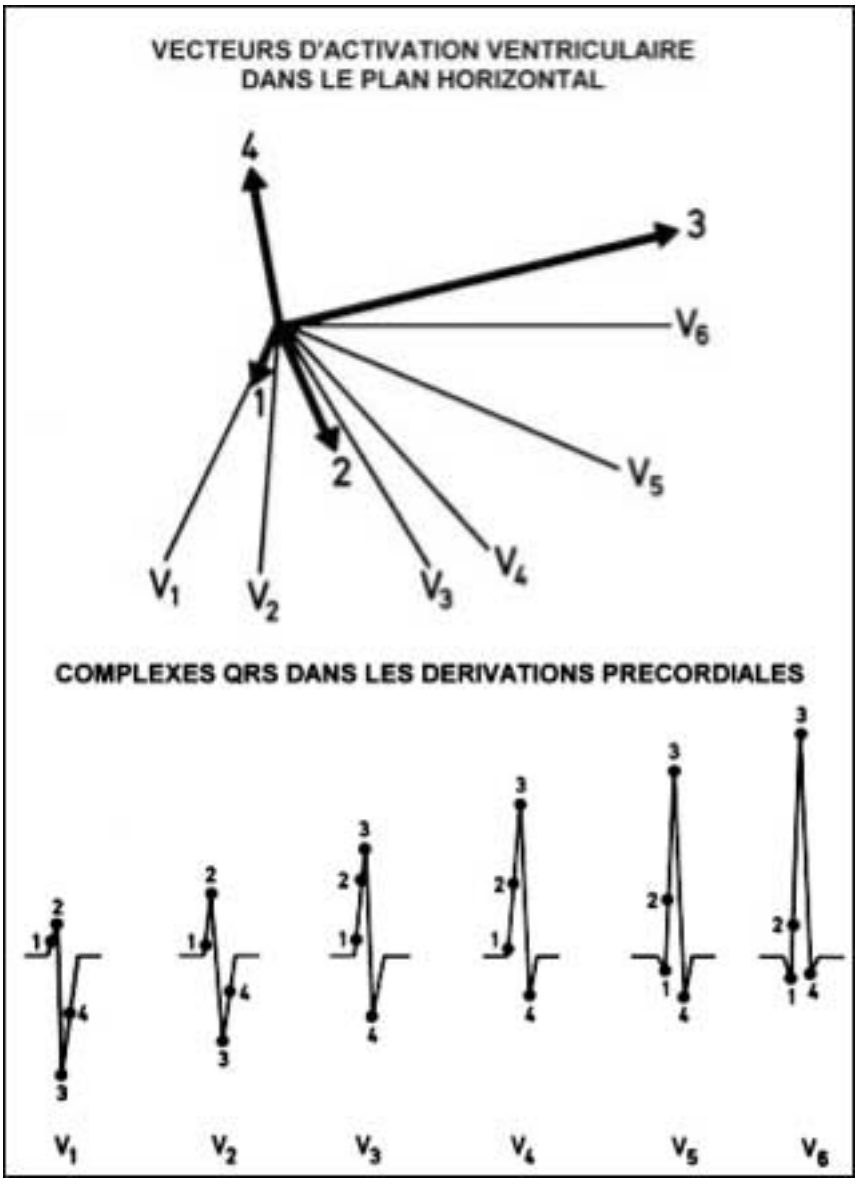


Figure 19 : *Les 4 vecteurs d'activation ventriculaire (A) et leur projection dans les 6 dérivations précordiales (complexe QRS dans V1 à V6)*

La repolarisation des oreillettes n'est pas visible à l'**électrocardiogramme** (ECG), celle des ventricules correspond à l'onde T. L'espace QT représente ainsi la durée du **potentiel d'action**.

En termes mécaniques cette fois, l'onde P correspond à la systole auriculaire, le complexe QRS à la systole ventriculaire et l'espace entre S et le début de l'onde P à la diastole.

La figure 20 représente l'ensemble des enregistrements dans les 12 dérivations qui mesurent l'activité électrique dans tous les plans de l'espace. En pratique, on enregistre le tracé correspondant à DII sur plusieurs séquences, qui permettent de mettre en évidence un maximum d'anomalies.

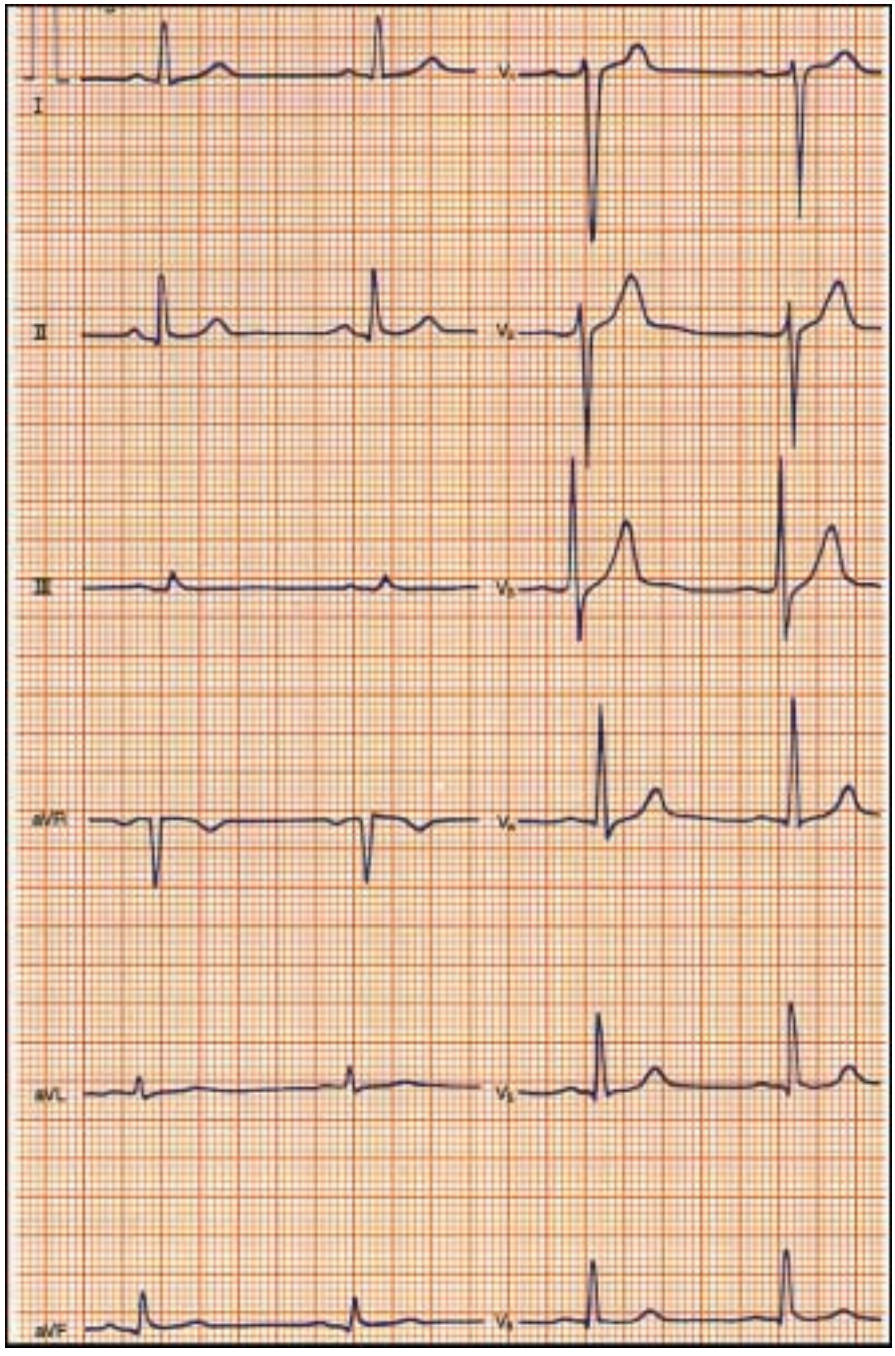


Figure 20 : *Electrocardiogramme 12 dérivations normal*

III. MÉCANISMES DE LA CONTRACTION CARDIAQUE

Le couplage entre l'activité électrique et l'activité mécanique est appelé couplage excitation-contraction. Le couplage excitation-contraction met en jeu une cascade d'évènements au cours desquels le calcium et l'ATP jouent un rôle essentiel en permettant la formation des ponts entre l'**actine** et la **myosine**, responsables de la contraction. La **myosine** possède des sites de fixation et des sites catalytiques d'hydrolyse de l'ATP. Le glissement des filaments est obtenu par le mouvement des têtes de myosine qui relient les deux types de filaments

(figure 21). Les filaments minces sont composés d'**actine**, de **tropomyosine** et de **troponine** et les filaments épais de **myosine** (figure 22). Le complexe des **troponines** est constitué de trois sous-unités. La troponine T lie le complexe des **troponines** à la **tropomyosine**. La troponine C lie le calcium et la troponine I est inhibitrice de l'activité ATPasique de la **myosine**, en l'absence de calcium.

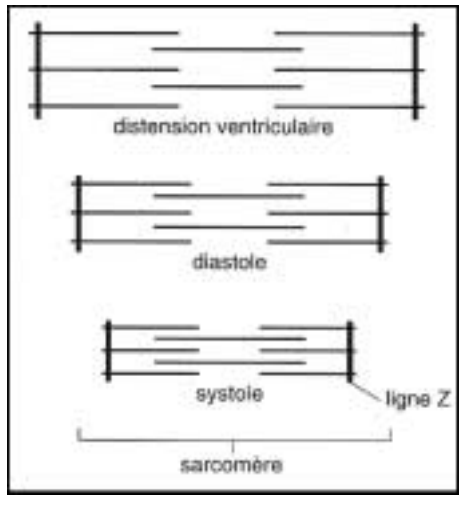
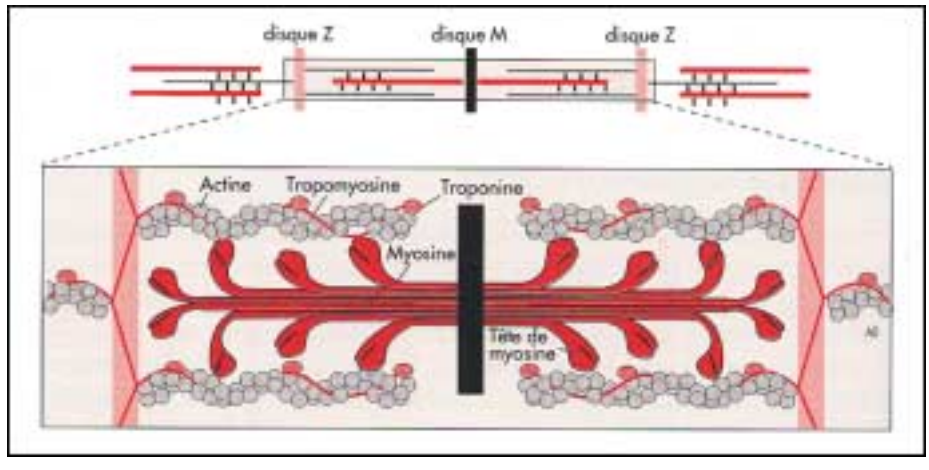


Figure 21 : *Représentation schématique du sarcomère au cours de la contraction*



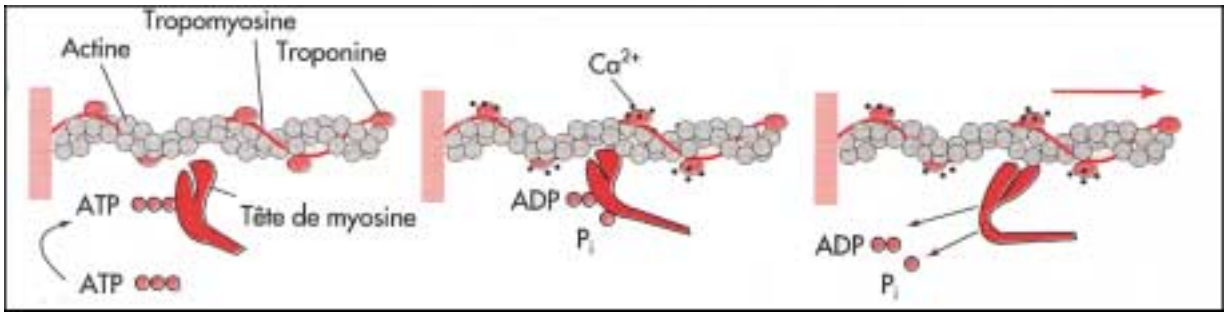
d'après Hennen (1996)

Figure 22 : *Sous-structure des éléments du sarcomère*

La **contraction cardiaque** est activée, comme décrit précédemment, grâce au courant électrique naissant dans les cellules du nœud sinusal. L'onde de propagation est une onde de dépolarisation qui se transmet de cellule en cellule par les zones de jonction, suivant les zones préférentielles que sont les différents éléments du tissu conducteur. Le potentiel d'action se propage à l'intérieur des **cardiomyocytes** par les invaginations du sarcolemme au niveau des stries Z, appelées tubules T, eux-mêmes en contact avec les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique.

Le potentiel d'action positif engendré au niveau des **cardiomyocytes** active des capteurs de potentiel (voltage sensors), situés sur un des 6 domaines transmembranaires de canaux ioniques. La variation de potentiel modifie la conformation spatiale de ce capteur et permet

l'ouverture du canal. Le premier des capteurs à être activé est celui du canal sodique. Le sodium plus concentré dans le milieu extracellulaire entre alors massivement au cours de la phase 0 de dépolarisation. Le potentiel positif va, à son tour, activer le capteur de potentiel qui se trouve sur un canal calcique (présent au niveau des tubules T). L'échangeur ionique ($3\ Na^{+}$-$1Ca^{2+}$) contribue également à l'entrée de calcium dans la cellule. Des ions Ca^{2+} se fixent sur le récepteur à la ryanodine, situé sur un autre canal calcique, qui va libérer le calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique. Cette brusque augmentation du calcium intracytoplasmique va induire successivement le changement de conformation du complexe **troponine-tropomyosine**, l'hydrolyse de l'ATP, l'exposition de sites de liaison de l'**actine** pour la **myosine**. La libération d'une molécule d'ADP et de Pi provoque un mouvement de fléchissement de la tête de **myosine** liée à l'**actine** (figure 23), qui fait glisser cette dernière vers le disque M du **sarcomère** (contraction). La relaxation se produira sous le double effet du départ de calcium et de l'augmentation de la concentration en ATP intracellulaire.

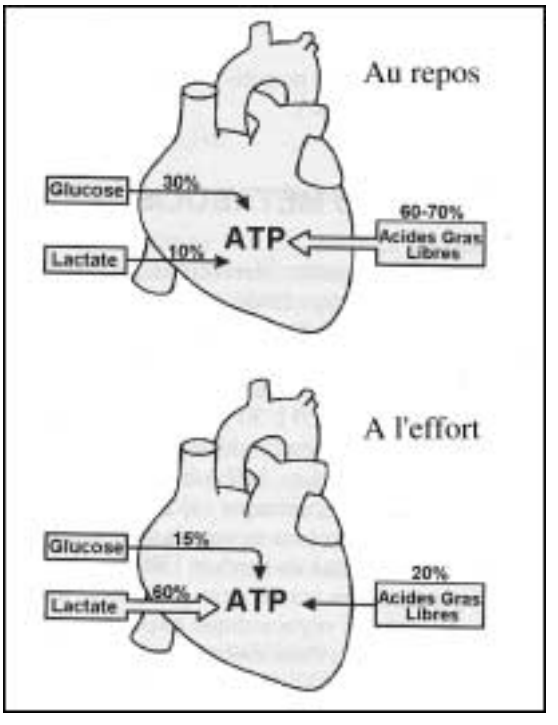


d'après Hennen et al. (1996)

Figure 23 : *Changement de conformation des éléments du sarcomère au cours de la contraction*

IV. Sources d'énergie du muscle cardiaque

L'ATP est la seule source d'énergie directement utilisable pour la contraction musculaire. Les réserves énergétiques sont limitées, et la cellule doit être constamment réapprovisionnée en ATP. Le cœur est donc dépendant d'un apport continu de substrat à partir du plasma pour maintenir sa production énergétique. De plus, un apport simultané d'oxygène est indispensable, la production d'ATP par glycolyse anaérobie étant limitée à 5-7 % de la production totale d'énergie à l'état normal. Le cœfficient d'extraction d'oxygène par le cœur est d'emblée maximum, de l'ordre de 75 %. Dans ces conditions, toute demande supplémentaire d'oxygène ne peut être assurée que par une augmentation du débit coronaire. Le muscle cardiaque a donc un métabolisme essentiellement aérobie. L'énergie consommée par le cœur provient essentiellement des acides gras circulants (surtout l'acide oléïque chez l'homme) libres et estérifiés sous forme de triglycérides, et pour une moindre proportion, du glucose et du lactate (figure 24). Dans les conditions normales, il n'y a pas formation de lactate, en revanche celui formé par le muscle strié squelettique est utilisé comme substrat métabolique par le cœur. Pendant un effort musculaire intense, le lactate devient un substrat majeur pour le cœur, dont la production par le muscle squelettique augmente.



d'après D'Alché (1999) - avec l'autorisation de l'auteur

Figure 24 : *Principaux substrats énergétiques utilisés par le cœur*

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

D'ALCHE E.P. Comprendre la physiologie cardio-vasculaire. Eds Médecine-Sciences. Flammarion. 1999.

HENNEN G. Biochimie humaine. Eds De Bœck Université. 1996.

HURST J.W. Le cœur. Eds Masson. 1984.

ROWLANDS D.J. Comprendre l'électrocardiogramme : l'ECG normal. ICI-Pharma. 1985.

SWYNGHEDAUW B., Carré F. Le cœur. Physiologie humaine. 2e édition. Eds Pradel. 1984.

MOTS CLÉS

Actine
Anatomie cardiaque
Cardiomyocyte
Contraction cardiaque
Coronaires
Electrocardiogramme
Myosine
Potentiel d'action
Sarcomère
Tropomyosine
Troponines
Valves cardiaques

LES AFFECTIONS CARDIAQUES ET LEUR TRAITEMENT

I. LA MALADIE CORONAIRE (E. BONNEFOY)

I.1- Introduction

La **maladie coronaire** a probablement affecté les êtres humains tout au long de leur histoire mais c'est seulement au cours du siècle dernier qu'elle est apparue comme une cause importante de mortalité. La première description date de 1768. C'est à cette époque qu'a été créé le terme d'angine de poitrine. Bien que la relation entre l'angine de poitrine et l'atteinte d'une artère coronaire ait été établie juste quelques années plus tard, ce n'est pas avant le début du XX^{e} siècle que la médecine a reconnu la **maladie coronaire** comme une cause importante de mortalité. En effet, la **maladie coronaire** n'était pas très répandue jusqu'au milieu du XIX^{e} siècle. Avec l'amélioration des conditions sanitaires, les vaccinations et autres avancées en santé publique, la mortalité par maladie infectieuse, auparavant la principale cause de mortalité, a beaucoup diminué. Dans les pays industrialisés, cette avancée en santé publique a coïncidé avec des modifications du style de vie, comme l'adoption de régime riche en viande et graisses animales, l'augmentation de la consommation de cigarettes, de la sédentarité. Le taux de mortalité par **maladie coronaire** a alors considérablement augmenté.

La **maladie coronaire** en affectant la vie de nombreux individus va aussi avoir des conséquences sociales et économiques avec des coûts de plus en plus importants. Aux États-Unis, près de 6 millions de personne ont eu un accident coronarien aigu ou de l'angine de poitrine. Bien que la probabilité de développer un accident coronarien augmente avec l'âge, un grand nombre de personnes, surtout des hommes, sont atteints pendant leur période la plus productive. Près de 45 % des accidents coronariens surviennent avant l'âge de 65 ans avec 5 % avant l'âge de 40 ans. Le nombre de décès par **maladie coronaire**, bien que toujours beaucoup trop élevé, a régulièrement diminué depuis la fin des années 50. Entre 1950 et 1986, il a diminué de près de la moitié. L'essentiel de cette amélioration est indiscutablement le résultat d'amélioration dans les soins. Mais des modifications du style de vie comme l'arrêt du tabac, la diminution de la consommation de graisses saturées sont aussi intervenus dans la réduction du risque de décès prématurés par **maladie coronaire**.

La **maladie coronaire** recouvre des situations cliniques très différentes. On distinguera ainsi des manifestations chroniques se développant sur plusieurs années et correspondant à l'**angor stable**. Les manifestations aiguës de la maladie, fréquentes et souvent graves, sont regroupées sous le terme de « **syndromes coronariens aigus** ». Dans les deux cas des anomalies d'une partie du muscle cardiaque peuvent se développer et conduire à ce que l'on appelle une myocardiopathie ischémique. Cette dernière ne sera pas abordée dans ce chapitre.

I.2- Rappels physiologiques sommaires *(figure 1)*

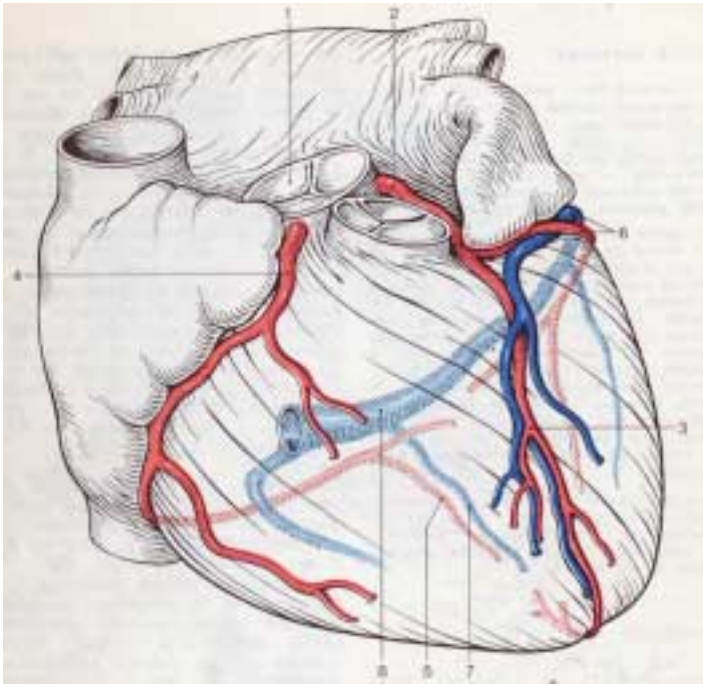


Figure 1 : *1 : sigmoïdes aortiques ; 2 : tronc coronaire gauche ; 3 : artère interventriculaire antérieure ; 4 : coronaire droite ; 5 : artère interventriculaire postérieure ; 6 : artère circonflexe ; 7 : veines cardiaques et 8 : sinus coronaire*

Le cœur humain normal a deux **coronaires** principales, ainsi appelées parce qu'avec leurs branches, elles entourent le cœur comme une couronne. À partir de l'aorte, le tronc coronaire gauche se divise très rapidement en deux vaisseaux : l'**interventriculaire antérieure** et la **circonflexe**. Toujours à partir de l'aorte, un autre vaisseau, la **coronaire droite**, vascularise la partie droite et postérieure du cœur. Ces trois artères fournissent toute la quantité d'oxygène nécessaire pour le fonctionnement et la survie du muscle cardiaque et de son système de conduction électrique.

Bien que l'ensemble du volume de sang du corps passe à travers les cavités cardiaques à peu près toutes les minutes, seulement 5 % du total du sang oxygéné est disponible pour le cœur de façon à répondre à ses propres besoins énergétiques. Les artères **coronaires,** qui ont entre 3 et 5 mm de diamètre, sont les seuls conduits pour cela. Parce que le myocarde extrait avec une efficacité déjà maximale l'oxygène du sang artériel, toute augmentation du travail cardiaque, et donc de la consommation d'oxygène, implique une augmentation des apports de sang. Quand il existe un déséquilibre entre la quantité de sang disponible et la quantité d'oxygène fournie, le muscle cardiaque manque d'oxygène, une condition connue sous le terme « d'**ischémie myocardique** ».

I.3- L'angor stable

I.3.1- La maladie athéroscléreuse

Pour la majorité des personnes qui souffrent d'une **maladie coronaire**, la réduction du débit sanguin myocardique résulte du rétrécissement progressif de la lumière interne des artères

coronaires par une plaque d'**athérosclérose**. Les premiers signes d'**athérosclérose** peuvent apparaître très précocement. Une proportion importante d'hommes jeunes, dès 20 ans, ont déjà des stries lipidiques voire des signes plus avancés de **maladie coronaire**. Ceci a été démontré par des autopsies conduites sur de jeunes soldats américains tués pendant la guerre de Corée. Le développement de la plaque athéroscléreuse est un processus progressif. Il peut s'écouler plus de 20 ans entre l'apparition d'une strie lipidique et un rétrécissement suffisamment serré pour induire des symptômes comme l'angine de poitrine. Ces symptômes habituellement ne surviennent que lorsque le diamètre de l'artère coronaire est réduit de 50 à 70 %. Même, avec une artère coronaire sténosée de façon significative et causant de l'ischémie, beaucoup de patients ne présentent pas de symptômes. On parle alors d'**ischémie silencieuse**. La cause exacte de l'évolution de la plaque d'**athérosclérose** n'est pas claire. Il n'est pas plus possible de prédire comment et où vont débuter ces plaques et quelle va être leur évolution. Cependant, des études de long terme ont permis d'identifier les facteurs de risque de l'**athérosclérose**. Certains de ces facteurs de risque sont contrôlables comme le tabac, l'hypertension artérielle, les taux du cholestérol sérique, le diabète ; d'autres non, comme l'âge, le sexe, les antécédents familiaux.

De plus, un spasme des muscles lisses de la paroi de l'artère coronaire, le plus souvent au niveau d'une plaque d'**athérosclérose**, peut contribuer à interrompre le flux sanguin coronaire.

Enfin, certaines conditions en augmentant la pression artérielle et/ou la fréquence cardiaque accroissent le travail cardiaque et les besoin d'oxygène du myocarde. Elles peuvent induire une **ischémie myocardique** surtout quand le ventricule gauche est épaissi, et révéler ou aggraver une maladie coronarienne latente.

Rarement, un **angor** typique peut survenir alors que les artères **coronaires** sont en apparence normales. S'il n'existe pas d'autres anomalies cardiaques comme une hypertrophie du ventricule gauche ou un dysfonctionnement de la valve aortique, le pronostic de ces patients est excellent.

I.3.2- Description clinique

Le principal symptôme de la **maladie coronaire** est la douleur thoracique ou **angor**. Il s'agit d'un ensemble de symptômes qui correspondent tout à fait à la description qui en a été faite voici maintenant trois cents ans. Une personne qui souffre d'**angor** mettra pour le décrire sa main ou son poing fermé contre la poitrine en même temps qu'il dira une sensation douloureuse ou d'inconfort, en utilisant souvent le terme d'oppression ou de brûlure. Cette douleur est habituellement localisée au centre de la poitrine. Elle peut irradier dans le cou, l'épaule, le bras ou la mâchoire inférieure. Des sensations brèves, de coups de couteau ou de piqûre localisée à une zone très limitée ne sont habituellement pas de l'**angor**.

Pour la plupart des patients, ces symptômes surviennent pendant ou après l'exercice physique, une émotion, un stress. Les activités qui typiquement peuvent entraîner de l'**angor** sont la marche surtout au froid, la montée d'une pente ou de plusieurs volées d'escalier, un exercice brutal comme courir pour attraper un bus ou jouer au tennis. Les personnes qui ont un **angor stable**, peuvent prédire de façon fiable le niveau d'activité qui va précipiter une crise. Par exemple, elles connaissent exactement le nombre d'étages qu'elles peuvent grimper avant que la douleur ne survienne. Un repas peut favoriser l'**angor** parce que le sang est alors rassemblé dans le tractus intestinal et que la digestion augmente le travail du cœur. Le froid induit une vasoconstriction cutanée et augmente aussi le travail du cœur.

En général, la douleur de l'**angor stable** régresse et disparaît quand l'activité qui a provoqué la crise est interrompue.

Une modification des conditions dans lesquelles survient l'**angor** comme par exemple une augmentation de la fréquence des crises ou la survenue au repos est appelée **angor** crescendo ou **angor instable** et sera abordé dans le chapitre suivant.

L'ischémie peut occasionnellement survenir sans symptômes d'**angor** ou autre inconfort, et est dite alors « silencieuse ». Certains patients peuvent ne présenter que des épisodes d'**ischémie silencieuse** alors que d'autres auront des épisodes silencieux avec de l'**angor** clinique. Le danger potentiel de l'**ischémie silencieuse** est, qu'inconscient de la diminution du flux sanguin dans le muscle cardiaque, le malade soit moins sensible à la nécessité de réduire son activité. Le diagnostic, la signification et le traitement de l'**ischémie silencieuse** font l'objet de recherche.

Évaluer une **maladie coronaire** uniquement sur la base des symptômes peut-être difficile. D'un patient à l'autre, la sensation douloureuse n'est pas toujours ressentie de la même façon et peut survenir dans des conditions et avec des signes d'accompagnement très variés.

Il est ainsi important, pour le médecin, de distinguer la **douleur angineuse** des autres causes de douleur thoracique. La **douleur angineuse** habituellement commence progressivement, dure plusieurs minutes et diminue lorsque l'individu arrête son activité ou après administration d'un médicament qui réduit le travail cardiaque comme la **trinitrine**. Un **angor** est peu probable si ces douleurs sont très brèves, à type de coups de couteau, sont précipitées par un mouvement subit ou par une respiration profonde, sont limitées à une petite surface bien définie de la cage thoracique, ne sont pas soulagées par le repos ou l'arrêt de l'activité physique ou sont reproduites par la palpation de la paroi thoracique.

La douleur qui imite l'**angor** peut provenir de l'œsophage, de l'estomac, par exemple un reflux acide gastro-œsophagien, d'une obstruction des canaux biliaires, de l'inflammation des cartilages de la paroi thoracique.

Elle peut aussi correspondre à d'autres maladies cardiaques comme une embolie pulmonaire ou une péricardite aiguë qui correspond à l'inflammation de l'enveloppe péricardique.

Enfin, la présence de facteurs de risque conduit toujours à suspecter une **maladie coronaire**.

La précision diagnostique de l'interrogatoire et de l'examen clinique n 'en demeurent pas moins limitée et la réalisation d'examens complémentaires est indispensable.

I.3.3- L'électrocardiogramme

L'**électrocardiogramme** est un outil essentiel pour le diagnostic de la **maladie coronaire**. Un **électrocardiogramme** enregistré au repos peut très bien, en dehors d'une crise angineuse, ne montrer aucune évidence de l'ischémie du muscle cardiaque. Souvent il indiquera les séquelles d'accidents cardiaques antérieurs ou d'autres modifications dites non spécifiques : **inversion des ondes T**, **sous-décalage du segment ST**, ralentissement de la conduction intracardiaque (figures 2 et 3).

L'**électrocardiogramme** fournit des informations diagnostiques bien plus importantes si le patient présente une crise angineuse pendant le tracé. S'il est modifié pendant la crise, il permet d'affirmer la nature coronarienne de la douleur, localise l'artère lésée et indique le niveau du risque.

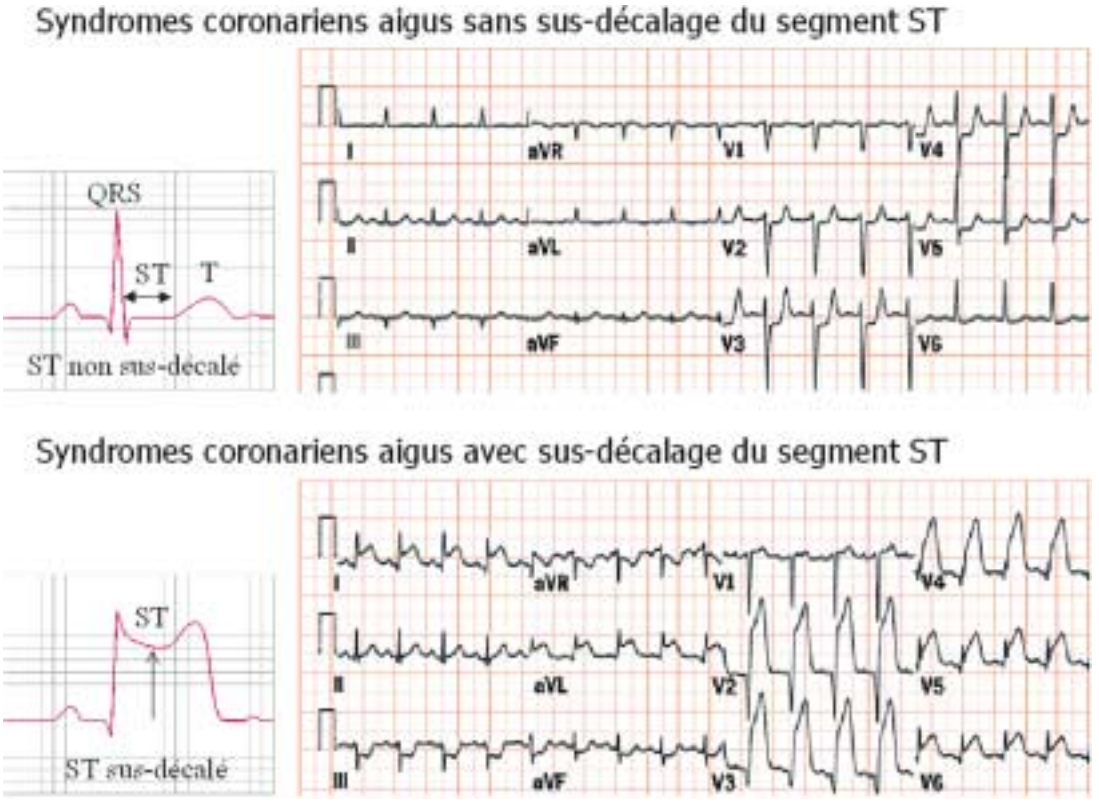


Figure 2 : *Le segment ST correspond à la portion de l'électrocardiogramme située immédiatement après le complexe QRS. Il reflète une partie de l'activité électrique du ventricule le plus important en terme de masse : le ventricule gauche. Lorsque celui ci présente une ischémie sévère, le segment ST va s'élever au dessus de la ligne de base, on parlera de « sus-décalage ».*

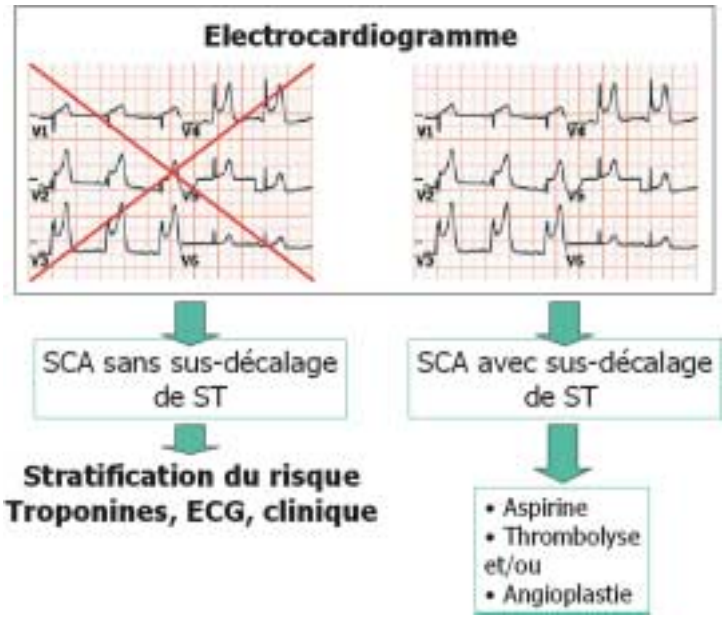


Figure 3 : *Une douleur thoracique aiguë suspecte d'une origine coronarienne est, jusqu'à preuve du contraire, le symptôme d'un « syndrome coronarien aigu ». L'électrocardiogramme va d'emblée diviser ce cadre en syndromes coronariens aigus avec et sans sus-décalage du segment ST dont la prise en charge est actuellement très différente.*

Dans le même esprit, on essaiera de réaliser un ECG en provoquant une crise angineuse. La méthode la plus répandue, appelée « **épreuve d'effort** », consiste en un **électrocardiogramme** réalisé pendant que le patient réalise un exercice physique d'intensité progressivement croissante, sur un tapis roulant ou une bicyclette. L'exercice est poursuivi jusqu'à ce que le cœur atteigne une fréquence cardiaque qui représente 85 % de la fréquence maximale théorique pour l'âge. On peut interrompre l'examen plus tôt si une fatigue intense, une douleur thoracique ou des modifications électrocardiographiques apparaissent.

Si les artères **coronaires** sont saines, elles se dilatent de façon à fournir l'apport supplémentaire de sang oxygéné nécessaire au travail cardiaque. L'**électrocardiogramme** ne montre alors pas ou très peu de modifications. Si le diamètre d'une artère coronaire est limité par une sténose des portions de muscle cardiaque vont devenir ischémique et se traduire par des modifications de l'**électrocardiogramme**. Une **maladie coronaire** sévère est dépistée lorsque les anomalies surviennent pour un faible niveau d'effort après seulement quelques minutes, pour une fréquence cardiaque d'à peine 100 par minute ou est associée à une chute de la pression artérielle pendant l'exercice. L'**épreuve d'effort** peut correctement identifier de 60-75 % des patients coronariens.

Il existe d'autres techniques électrocardiographiques de détection de l'ischémie. Le **holter** est un **électrocardiogramme** portable qui enregistre pendant 24-48 heures l'activité électrique du cœur de façon à détecter des manifestations d'ischémie notamment silencieuse.

I.3.4- Les techniques d'imagerie

I.3.4.1- Les radio isotopes (voir page 82)

Le **Thallium 201** est une substance radioactive qui injectée dans le sang circulant, passe dans les cellules musculaires cardiaques. La distribution du thallium est enregistrée par une caméra gamma. Les zones de cœur qui ne reçoivent pas le thallium ou sont incapables de le capter apparaissent comme des zones froides. En association avec un exercice, une **épreuve d'effort**, le thallium permet d'identifier près de 90 % des patients coronariens. Ces tests aident aussi à localiser les sites spécifiques des lésions. De nouveaux radio-isotopes ont été développés et sont abordés dans le chapitre sur la scintigraphie myocardique (voir chapitre 3).

Les patients qui sont incapables de tolérer un exercice par exemple à cause de problèmes orthopédiques ou d'une artérite des membres inférieurs peuvent être évalués par le thallium associé à un puissant vasodilatateur coronaire, le **dipyridamole**. Les résultats sont assez comparables au thallium pendant l'exercice.

I.3.4.2- L'échocardiographie (voir page 71)

L'**échocardiographie** peut reconnaître une **maladie coronaire** sous forme d'anomalies de la cinétique de segments du ventricule gauche. Ces anomalies sont présentes à l' état basal ou apparaissent lors d'exercice. Une technique très répandue, est la provocation de l'ischémie et donc des anomalies de contraction par l'injection d'une drogue inotrope, la **dobutamine**, qui va aussi fortement accélérer la fréquence cardiaque.

I.3.4.3- La coronarographie (voir page 79)

L'**angiographie coronaire** visualise à l'aide des rayons X et d'un contraste radio-opaque le contours interne des artères **coronaires**. Cet examen est réalisé dans un laboratoire de

cathétérisme dans des conditions d'asepsie chirurgicales. Un introducteur est inséré par voie percutanée dans l'artère fémorale ou radiale. Des cathéters plus longs sont alors passés à travers l'introducteur jusqu'à ce que leur extrémité se place à l'entrée de la coronaire gauche ou droite. Un produit radio-opaque est alors injecté et dessine en négatif les irrégularités, rétrécissement et obstructions présentes sur le réseau coronaire. L'**angiographie coronaire** constitue ainsi le gold standard. Elle présente l'inconvénient d'être un examen invasif avec un risque faible mais non nul de décès ou d'**infarctus** induit directement par la procédure. Elle est donc réservée à certaines situations où l'on estime que le bénéfice apporté par un diagnostic précis contrebalance largement le risque modeste de complications. On la réalisera donc chez les patients qui continuent de présenter un **angor** malgré le traitement médical, les patients qui lors des tests d'effort ou pharmacologiques ont une zone myocardique à risque très étendue ou pour un niveau d'effort très faible, enfin pour éliminer une **maladie coronaire** en présence d'une douleur thoracique quand un doute peut avoir des conséquences professionnelles ou personnelles très défavorables.

I.3.5- Le traitement de l'angor stable

Le choix du traitement dépend à la fois du besoin de réduire les symptômes et du risque de la **maladie coronaire** d'évoluer vers un **infarctus** voire de provoquer le décès. Par exemple dans une vaste étude américaine portant sur des patients avec un **angor stable**, en fonction de l'atteinte du réseau coronaire, la mortalité dans les quatre ans va de 2 % à 35 %. D'autres facteurs, comme l'age, la fonction contractile du ventricule gauche, les antécédents d'**infarctus** seront pris en compte.

I.3.5.1- Les traitements médicamenteux

Une grande variété de médicaments sont utilisés pour contrôler la fréquence des crises d'**angor**. Leur bénéfice passe par la réduction des besoins en oxygène du myocarde ou l'augmentation des apports ou les 2. On peut les associer de façon à utiliser des doses plus faibles de chacun et réduire ainsi les effets secondaires.

Les dérivés nitrés

Le médicament le plus ancien mais encore très utilisé est dérivé de la **trinitrine**. Les nitrés dilatent les veines et réduisent ainsi le retour veineux, la taille et donc le travail du cœur. Ils ont aussi une action vasodilatatrice et un puissant effet antispastique. Ils sont disponibles sous plusieurs formes. Les formes sublinguales, surtout en spray, sont utilisées pour traiter la crise ou pour la prévenir juste avant un effort. Les formes orales sont maintenant remplacées par les formes percutanées, en patch, qui permettent une libération régulière. En raison du développement d'une tolérance lorsque le produit est administré tout au long du nycthémère, le patch est enlevé pendant plusieurs heures, habituellement la nuit.

Les bêtabloquants

Les **bêtabloquants**, introduits au début des années 70, sont des médicaments très efficaces pour traiter toutes les formes de la **maladie coronaire** et plus particulièrement l'**angor stable**. Ils réduisent le travail du cœur et sa vulnérabilité au stress en bloquant les récepteurs adrénergiques bêta. Ces récepteurs, lorsqu'ils sont stimulés, accélèrent la fréquence cardiaque, augmentent la contractilité et globalement la consommation d'oxygène du cœur. Les **bêtabloquants** réduisent aussi la pression artérielle.

Les inhibiteurs calciques

Les **inhibiteurs calciques** limitent la disponibilité du calcium dans les cellules cardiaques et les cellules vasculaires lisses. Ils permettent donc de réduire le travail cardiaque en diminuant la contractilité, la fréquence et la pression artérielle. Ils sont souvent prescrits en adition des **bêtabloquants** chez les patients qui ont un **angor** persistant.

L'aspirine

De l'**aspirine** est maintenant systématiquement prescrite chez les patients coronariens. Elle réduit en effet le risque de développer un **infarctus** ou de décéder. Les doses sont très faibles de 75 à 160 mg par jour.

Les statines

Enfin, il semble que les **statines** apportent un bénéfice en terme de mortalité et d'accident coronarien aigu, chez tous les patients coronariens même ceux dont les valeurs du cholestérol sérique ne sont pas considérées traditionnellement comme anormales.

I.3.5.2- L'angioplastie coronaire et la chirurgie

Deux options pour le traitement interventionnel de l'**angor** sont disponibles et très largement utilisées : l'**angioplastie** coronaire par ballonnet et les **pontages coronaires**.

L'angioplastie coronaire

L'**angioplastie** consiste à faire coulisser sur un très fin guide métallique passé à travers la sténose coronaire, un long cathéter terminé par un ballon cylindrique replié à son extrémité. Celui-ci est amené en regard de la sténose coronaire. Le ballon est alors gonflé. Il fissure, écrase et impacte dans la paroi du vaisseau la plaque et les éléments obstructifs. Le ballon est ensuite déflaté et retiré. Le flux sanguin est ainsi rétabli dans la coronaire. Habituellement, une structure grillagée métallique appelée « **stent** », est impactée dans la paroi de la coronaire pour la maintenir ouverte.

Cette procédure est maintenant largement diffusée. Le taux de succès est de 90 %. La principale limite est le risque de récidive, appelé **resténose**, du rétrécissement à 6 mois et concerne un patient sur 3. Mais actuellement, des **stents** enduits d'un produit qui limite la prolifération cellulaire sur le site de l'**angioplastie** (rapamycine, taxomycine) sont disponibles. Le risque de **resténose** deviendrait alors pratiquement nul. La mortalité de l'**angioplastie** est de moins de 1 % et le risque d'**infarctus** important de moins de 5 %.

La sélection des patients est un élément important du succès de l'**angioplastie**. On réalise d'habitude l'**angioplastie** de 1 ou 2 vaisseaux, rarement plus. Lorsque toutes les artères **coronaires** sont atteintes ou que le site de la sténose est d'accès difficile ou à risque très élevé de **resténose**, on oriente plutôt le patient vers la chirurgie de pontage coronaire.

Les pontages coronaires

Les **pontages coronaires** sont une des interventions chirurgicales lourdes les plus répandues et les plus réussies. Un pontage consiste à amener le sang de l'aorte vers la coronaire en aval de la lésion sténosante avec un conduit veineux ou artériel. Le conduit veineux est habituellement la veine saphène interne prélevée au cours de la même intervention et anastomosée entre la face antérieure de l'aorte et la coronaire. Les conduits artériels sont les **artères mammaires internes**. Ces artères naissent de l'artère sous-clavière et cheminent sur la face interne de la paroi thoracique. La mammaire interne gauche et/ou droite est d'abord disséquée sur son trajet thoracique et son extrémité distale est anastomosée sur la coronaire.

Le patient est profondément anesthésié et le cœur est arrêté pendant la procédure. L'oxygénation et la circulation du sang est maintenue par un système artificiel externe appelé « circulation extra-corporelle ». Il existe maintenant de nombreuses techniques qui ont pour objet de ne pas réaliser de circulation extra-corporelle et de limiter le traumatisme de la chirurgie.

La mortalité est faible, de l'ordre de 1-2 % chez les patients avec une bonne fonction ventriculaire gauche et opéré en dehors de l'urgence. Le risque d'**infarctus** péri-opératoire est de 5 à 10 %. Au décours de la chirurgie, près de 7 patients sur 10 ont une disparition complète de leur **angor** et 2/10 ont une nette amélioration.

Les **pontages coronaires** restent une chirurgie coûteuse et imposant une période de convalescence de quelques semaines. Ils sont donc indiqués chez les patients qui ont un **angor** réfractaire au traitement médical et sont de mauvais candidats à une **angioplastie**. Les pontages augmenteraient aussi la survie des patients qui auraient des sténoses sur les 3 artères **coronaires** avec une altération de la fonction ventriculaire gauche ainsi que chez les patients avec une sténose du tronc commun coronaire.

I.3.5.3- Les modifications du style de vie

Les interventions qui réduisent les facteurs de risque cardiovasculaires sont utiles car elles peuvent non seulement ralentir ou stopper l'évolution de la **maladie coronaire** mais aussi quelquefois en corriger les lésions. Pour les fumeurs, l'arrêt du tabac est la première et la plus efficace des modifications du style de vie. Un homme qui arrête de fumer retrouve en 3 à 5 ans le niveau de risque de **maladie coronaire** d'un non-fumeur.

L'objectif des régimes pauvres en graisses saturées et cholestérol est de réduire de façon significative le niveau sanguin du cholestérol. Cette démarche permet de limiter voire faire régresser une partie des lésions athéroscléreuses.

L'exercice régulier est utile. Il contribue au contrôle du poids, à la réduction du niveau du cholestérol sanguin et de la sensibilité de l'organisme au stress. Il augmente le niveau d'effort possible pour une même consommation d'oxygène.

I.4- Les syndromes coronariens aigus

La terminologie de l'urgence coronaire a évolué au cours des dernières années. Le terme « **syndromes coronariens aigus** » (SCA) s'est généralisé. Il désigne une douleur thoracique suspecte d'être d'origine coronarienne. Le tracé de l'**électrocardiogramme** (figure 4) divise ce cadre très large en SCA avec **sus-décalage du segment ST** et SCA sans **sus-décalage du segment ST**. Cette répartition est essentielle et conditionne le traitement. Les SCA avec **sus-décalage de ST** sont presque toujours dus à l'obstruction complète d'une artère coronaire. Ils correspondent à l'**infarctus** du myocarde « classique ». Leur traitement impose une revascularisation urgente par **thrombolyse** ou **angioplastie**.

Les SCA sans **sus-décalage du segment ST** constituent un groupe beaucoup plus vaste et hétérogène. Ils sont habituellement dus à l'obstruction incomplète d'une artère coronaire. Le traitement thrombolytique serait inefficace voire délétère dans ce groupe. Leur prise en charge repose sur une stratification du risque qui utilise toujours des critères cliniques et électrocardiographiques, et surtout maintenant la **troponine**. Ce marqueur biologique de lésion myocardique a ici une valeur pronostique considérable. Selon la classification récemment révisée, les **angors** instables avec augmentation de **troponine** sont à considérer

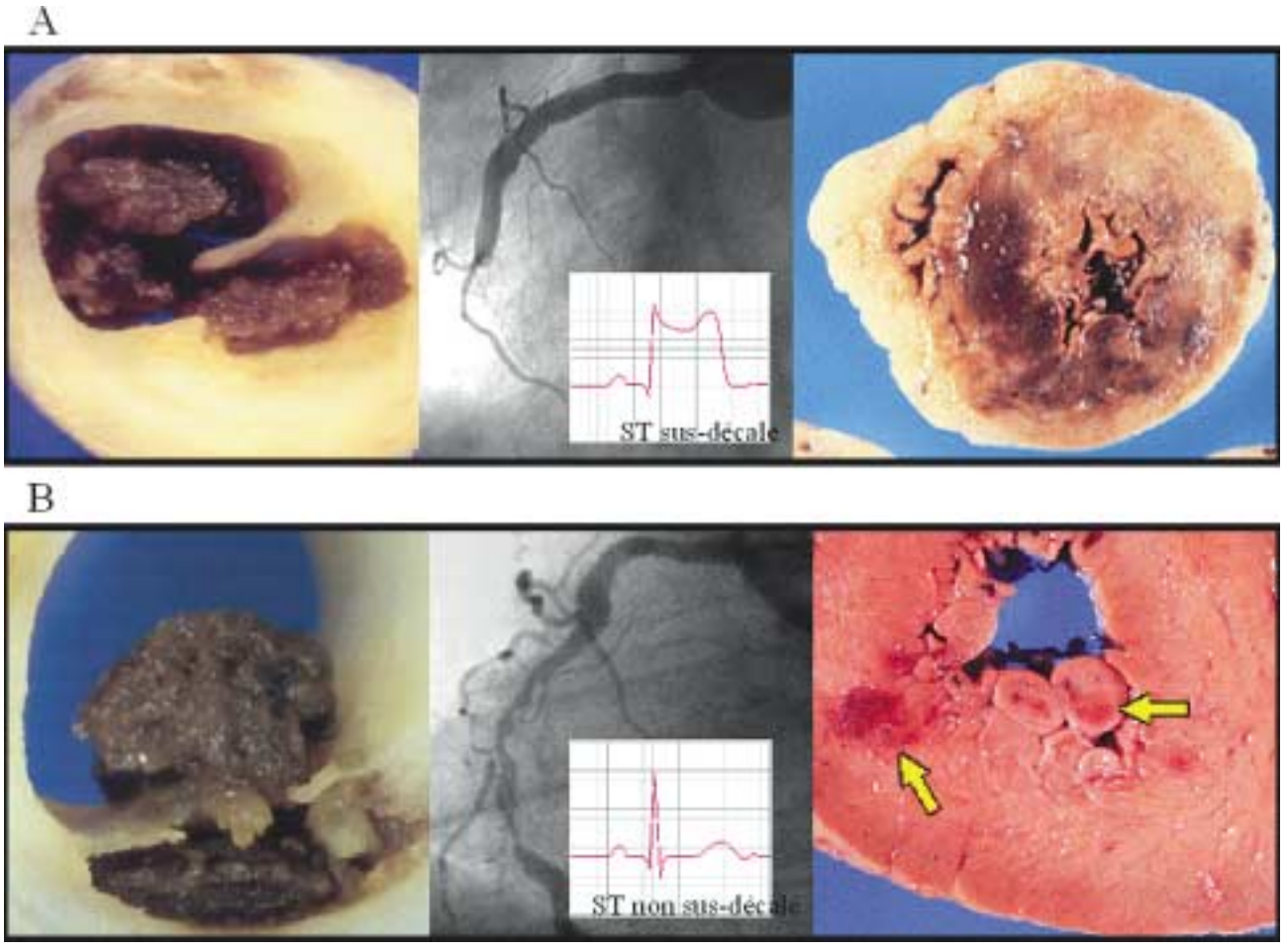


Figure 4 : *Tous les syndromes coronariens aigus sont dus à la rupture d'une plaque d'athérome. A. Les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST correspondent pratiquement toujours à l'occlusion complète de l'artère coronaire par le thrombus. Ils évolueront vers la constitution d'une plage de nécrose dont l'étendue sera fonction du niveau de l'obstruction et du réseau de collatérales. B. Les syndromes coronariens aigus sans sus-décalages du segment ST, sont dus à l'obstruction incomplète de l'artère coronaire. Habituellement, il n'y a pas de nécrose myocardique détectable. Des phénomènes emboliques peuvent entraîner des plages de nécrose de taille très variable, souvent microscopiques et détectables seulement par la troponine.*

comme des **infarctus** et seront classés en « **infarctus** sans **sus-décalage du segment ST**. La prise en charge optimale des SCA sans **sus-décalage du segment ST** reste encore discutée.

I.4.1- Physiopathologie

Ce qui fait l'unité des SCA est une base physiopathologique commune : la rupture d'une **plaque d'athérome**. C'est elle qui en se compliquant d'une obstruction partielle ou complète de l'artère coronaire conduit aux différentes manifestations cliniques des SCA.

I.4.1.1- La rupture d'une plaque d'athérome

La plupart des SCA résultent en effet d'une obstruction complète ou partielle d'une artère coronaire. Les images angioscopiques obtenues peu de temps après un **infarctus** montrent des plaques de couleur jaune, c'est-à-dire assez jeunes, très souvent rompues (50 %) ou avec

des restes de thrombus (80 %). En effet, l'obstruction est due à un thrombus développé sur une rupture de la paroi interne de l'artère au niveau du toit fibreux d'une **plaque d'athérome**. Les plaques qui se rompent ont un toit plus fin, un contenu plus riche en lipides et surtout contiennent plus de cellules inflammatoires (macrophages et monocytes). Ces cellules inflammatoires se concentrent en bordure de plaque et jouent un rôle essentiel dans leur rupture. Elles synthétisent des protéases et des métalloprotéinases qui digèrent et fragilisent le toit de la plaque. Des facteurs mécaniques participent aussi à la rupture de ces plaques vulnérables. Bien que les heures de survenue des **infarctus** soient très variables, il existe un rythme circadien avec un pic dans les toutes premières heures de la matinée. Ce rythme est parallèle aux rythmes circadiens de l'activation plaquettaire, des capacités thormbolytiques et des taux d'adrénaline sériques. Une augmentation brutale d'adrénaline par un stress (effort, chirurgie) pourrait aussi y contribuer même si le mécanisme en reste hypothétique.

I.4.1.2- La constitution du thrombus

La rupture d'une plaque en expose le contenu. Certains éléments comme le collagène stimulent l'activation plaquettaire et la formation de thrombus et des facteurs synthétisés par la paroi artérielle lésée activent la voie extrinsèque de la coagulation. Le premier thrombus à tapisser cette brèche dans la paroi du vaisseau est constitué de plaquettes. Il est appelé thrombus « blanc ». Le processus peut s'arrêter là. L'obstruction de la lumière de l'artère est incomplète. Ce sont ces lésions que l'on retrouve chez la plupart des patients en **angor instable**. Mais, ce **thrombus « blanc »** peut se compléter d'un **thrombus « rouge »**, formé de globules rouges enchâssés dans un réseau de fibrine et favorisé par la stase en amont de l'occlusion. **Ce thrombus rouge** aboutit souvent à l'obstruction complète de l'artère coronaire.

I.4.1.3- La constitution d'un infarctus

Le thrombus peut donc être complètement ou partiellement obstructif. Lorsqu'il obstrue complètement l'artère et que cette occlusion persiste plus d'une quinzaine de minutes, elle entraîne des lésions histologiques irréversibles et donc la constitution d'un **infarctus du myocarde**. Dans ce cas, l'**infarctus** progresse en un front d'ondes du sous-endocarde vers le sous-épicarde. La taille de l'**infarctus** dépend de la localisation de l'occlusion, de l'étendue du territoire d'aval, de la collatéralité et de la durée de l'occlusion. En effet le thrombus n'est pas une structure figée. Continuellement, il se délite en partie et se reconstitue. Cette dynamique dépend du rapport des facteurs **Thrombolytiques** et thrombotiques locaux.

Si l'occlusion n'est que partielle ou éventuellement complète mais brève, un **infarctus** peut se constituer. Son mécanisme est différent du précédant puisqu'il s'agira là plutôt d'embolies plus distales à partir du thrombus initial. Globalement, la moitié n'entraîne pas de destruction détectable des cellules cardiaques. Dans l'autre moitié, on peut mettre en évidence une destruction, de minime à importante, du muscle cardiaque. L'outils biologique qui permet l'identification de ces lésions est le dosage sérique de la troponine. Toute détection de troponine indique une destruction cellulaire irréversible et donc un **infarctus**. On conserve la distinction entre « **angor instable** » lorsque cette destruction est minime sans augmentation de la troponine et « **infarctus** sans **sus-décalage du segment ST** » dès que les troponines augmentent de façon nette. Le devenir, avec traitement, des **angors** instables avec une

troponine normale est bon. Lorsque la troponine augmente et à plus forte raison quand les CPK sont élevées le risque de décès et d'**infarctus** grave s'accroît aussi de façon importante.

Enfin, il est possible qu'un **angor instable** voire un **infarctus du myocarde**, se constitue en dehors de la rupture d'une **plaque d'athérome**. Certaines circonstances (une anémie, une hyperthyroïdie, une tachycardie) exigent du cœur un travail supplémentaire important en dehors de tout effort et peuvent ainsi révéler une sténose coronaire ancienne, auparavant « silencieuse » ou ne s'exprimant que pour des efforts importants, et précipiter ainsi un **angor instable**. Ceci peut même conduire, surtout chez les patients qui ont une atteinte coronarienne multiple et sévère, à un déficit relatif des apports **coronaires** suffisamment sévère pour entraîner une nécrose myocardique. C'est une situation classique en postopératoire. Ces **infarctus** sont le plus souvent de type « sans **sus-décalage du segment ST** ».

I.4.2- Les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST

I.4.2.1- Aspects diagnostiques

Les **angors** instables ont d'abord une expression clinique particulière. C'est la survenue d'une douleur thoracique avec des caractères angineux, de plus en plus fréquente, pour des efforts de moins en moins importants, voire, cas le plus grave, au repos.

L'**électrocardiogramme** est normal ou présente soit un aspect de **sous-décalage du segment ST**, soit une **inversion des ondes T** dans plusieurs dérivations.

Le dosage des marqueurs biologiques de l'**infarctus** (**troponines**, CPK, CPKMB) (voir chapitre 4) est fait, au moins à l'entrée et 6-12 heures après. La troponine est essentielle pour classer ces **syndromes coronariens aigus**. Les **troponines** T et I sont actuellement les marqueurs biologiques de lésion myocardique les plus fiables. Les **troponines** constituent un complexe protéique de 3 sous-unités situé dans la myofibrille. Il existe aussi un pool cytoplasmique de ces différentes sous-unités. Ce point est important car il explique l'apparition relativement rapide, parallèle aux CPK, de ces molécules dans le plasma lors de lésions myocardiques. Les **troponines** sont retrouvées dans tous les muscles. Mais les isoformes cardiaques des troponine I et T sont suffisamment différentes de l'isoforme musculaire pour permettre le développement de méthodes de détection immunologique. L'augmentation des **troponines** dans le plasma témoigne d'une nécrose myocardique histologique, éventuellement très limitée. Elles sont ainsi détectées dans certains **angors** instables et dans des pathologies cardiaques accompagnées quelquefois de nécrose myocardique : myocardites, traumatismes thoraciques, arrêts cardiocirculatoires, état de choc avec hypotension prolongée, embolie pulmonaire grave. Leur augmentation désigne toujours un groupe de patients à risque plus élevé. Pour les **angors** instables on distinguera ainsi les **angors** instables à troponine positive, considérés comme à « haut risque » et ceux à troponine non dosable pour lesquels le risque est faible ou intermédiaire (figure 5 et figure 6).

I.4.2.2- Prise en charge

Les **angors** instables avec des douleurs de repos et/ou une augmentation des marqueurs biologiques de l'**infarctus** et/ou des anomalies électrocardiographiques persistantes doivent être hospitalisés. Les autres sont souvent traités et évalués en dehors de l'hôpital.

À l'hôpital, plusieurs traitements vont être débutés, habituellement en fonction de la détection ou non de troponine dans le sang.

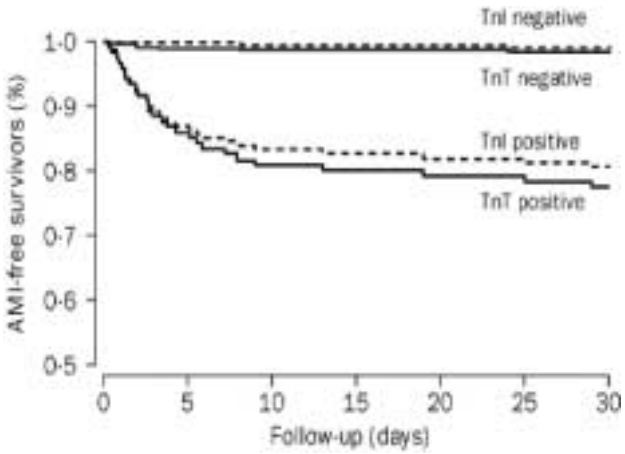


Figure 5 : *Lors d'un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST, les patients qui ont une troponine I ou T négative, c'est-à-dire non détectable, ont un très faible risque de développer un infarctus du myocarde grave ou d'en mourir. En revanche, ceux qui ont une troponine détectable ont un risque élevé, ici de presque 25 %, de présenter un infarctus du myocarde grave à 30 jours d'évolution.*

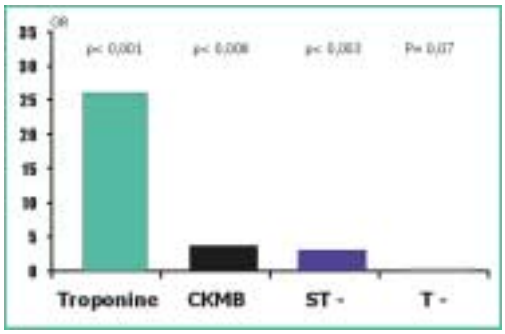


Figure 6 : *La troponine a une valeur pronostique bien supérieure à celle des CKMB et des signes électrocardiographiques que sont un sous-décalage du segment ST ou une onde T négative (Hamm CW, N. Engl. J. Med., 1997 ; 337 : 1648-1653)*

Tous les patients reçoivent de l'**aspirine**, de **l'héparine** et un anti-ischémique. L'**aspirine** prévient la thrombose complète de l'artère en freinant la capacité des plaquettes à former un début de caillot. L'**héparine** empêche l'extension du thrombus et souvent contribue à dissoudre une partie de celui déjà constitué sur la **plaque d'athérome** rompue. Un ou plusieurs anti-ischémiques (dérivés nitrés, **bêtabloquant**, **calcium-bloquant**) sont prescrits pour diminuer le travail du cœur en réduisant la fréquence cardiaque et limitant l'influence du stress.

Chez les patients qui sont considérés à faible risque surtout sur la base d'une valeur de troponine négative à l'admission et quelques plus tard, une épreuve de stress est réalisée. Elle a lieu quelques jours après le début du traitement médical. Elle permet d'apprécier les conséquences fonctionnelles de la lésion coronaire en cours de traitement. La plus classique des épreuves de stress est l'**épreuve d'effort** sur tapis roulant ou bicyclette ergonomique. Il existe d'autres modalités : **échocardiographie** **dobutamine**, méthodes isotopiques qui seront étudiées dans un autre chapitre.

Si l'**épreuve d'effort** n'est pas normale, il est habituel de réaliser une coronarographie et si les lésions **coronaires** le justifient une revascularisation coronaire par **angioplastie** ou chirurgie (pontage aorto-coronaire). Si apparaissent de nouveaux épisodes de douleur thoracique, la coronarographie est réalisée le plus rapidement possible.

Les patients à haut risque sont ceux qui présentent une troponine augmentée, une nouvelle douleur thoracique malgré le traitement, des signes encore plus graves comme de l'insuffisance cardiaque ou des tachycardies ventriculaires. Ces patients reçoivent alors des médicaments d'une nouvelle classe appelée **anti-gpIIb/IIIa**. Ces produits bloquent certains récepteurs des plaquettes (les glycoprotéines IIb/IIIa) et constituent donc de très puissants **anti-agrégants plaquettaires** (figure 7). Une coronarographie dans l'optique d'une revascularisation coronaire est enfin réalisée rapidement.

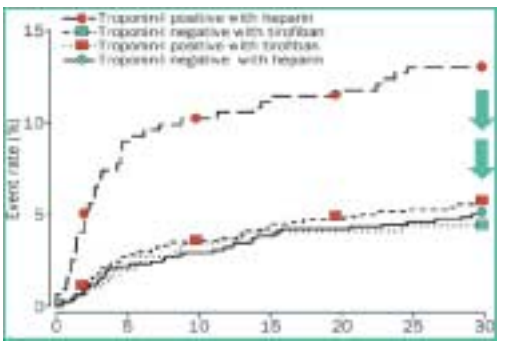


Figure 7 : *Les anti-gpIIbIIIa (ici le tirofiban), vont ramener le risque, très élevé, des patients à troponine augmentée au même niveau que celui des patients à troponine normale. Par ailleurs, ils ne réduisent pas le risque, déjà faible, des patients à troponine normale.*

La plupart de ces patients quittent l'hôpital moins d'une semaine après leur admission. Leur traitement comprend alors toujours de l'**aspirine** et souvent un **bêtabloquant** ou un **calcium-bloquant**. Le devenir de ces patients est fonction, de la présence ou absence de destruction des cellules cardiaques (troponine), du nombre d'artères **coronaires** avec des sténose, des capacités de leur cœur à se contracter (« fraction d'éjection ») et de l'absence d'ischémie lors des épreuves de stress. Les mesures hygieno-diététiques recommandées pour les **angors** stables sont bien sur ici indispensables.

I.4.3- Les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST

Ces **syndromes coronariens aigus** correspondent au classique **infarctus du myocarde**. La fréquence des **infarctus du myocarde** dans la population générale est mal connue car beaucoup de ces **infarctus** sont « silencieux » ou entraînent un décès rapide. Les études épidémiologiques montrent que globalement la mortalité de l'**infarctus** à 1 mois est de près de **50 %** avec la moitié de ces décès dans les toutes premières heures, sous forme d'une mort particulièrement soudaine, appelée « mort subite ». Au cours des 20 dernières années, il ne semble pas que la mortalité extra-hospitalière des **infarctus** se soit améliorée. La mortalité hospitalière, bien que toujours trop élevée, a nettement diminué. Elle est actuellement de l'ordre de **10-20 %** à 1 mois.

I.4.3.1- Le diagnostic

L'interrogatoire est essentiel

Le diagnostic d'**infarctus** repose d'abord sur l'interrogatoire et l'**électrocardiogramme**. La douleur thoracique reste le motif de prise en charge en urgence le plus fréquent. L'analyse de la douleur est essentielle car cette douleur est le plus souvent très **évocatrice** : très intense, rétrosternale à type de serrement ou d'oppression avec irradiation dans le bras gauche. D'autres expressions sont fréquentes : sensation de brûlure, irradiation dans le cou, la mâchoire, les épaules, les bras, les poignets.

Cette douleur est prolongée, classiquement plus de 20 minutes, non soulagée par la **trinitrine**. Sa chronologie est importante. Un syndrome prémonitoire, à type de douleurs angineuses de repos, régressant spontanément ou sous dérivés nitrés, de durée très variables (de l'ordre de la minute ou de l'heure) est présent chez un quart des patients. Il ne faut pas le confondre avec le début de la douleur de l'**infarctus**.

L'identification de facteurs de risque, **tabagisme**, **hypercholestérolémie**, diabète, hypertension artérielle, contexte familial de maladie coronarienne renforce l'impression clinique.

Il existe de nombreuses formes pièges. La localisation épigastrique haute est la forme « piège » la plus fréquente (15 %). Habituellement associée à des nausées et vomissements, elle est souvent confondue avec une indigestion par les patients et traitée empiriquement comme telle avant que l'**infarctus** soit reconnu. Si la douleur est rarement absente, elle peut être négligée par le patient (10 à 35 % des cas). Ces formes non reconnues sont malheureusement plus fréquentes chez les sujets à très haut risque, âgés et diabétiques. Enfin, l'**infarctus du myocarde** peut être « camouflé » par un œdème aigu du poumon, une syncope, un état de choc. Plus souvent, un malaise général intense et des manifestations vagales (pâleur, sueurs, nausées) sont associés à la douleur et peuvent la masquer. Une dyspnée, une syncope sont beaucoup plus rares et font craindre une évolution compliquée.

D'autres pathologies peuvent être confondues avec un **infarctus du myocarde** : péricardite aiguë, myocardite, dissection de l'aorte, pneumopathie aiguë, pancréatite, cholécystite. Un niveau élevé de suspicion clinique et la réalisation immédiate d'un **électrocardiogramme** doivent permettre la bonne orientation.

L'électrocardiogramme

L'**électrocardiogramme** (ECG) est indispensable dans la prise en charge d'une douleur thoracique. L'identification d'un **sus-décalage de ST** entraîne en effet un ensemble de procédures dont la rapidité de leur mise en œuvre conditionne l'efficacité. La réalisation de l'ECG est donc très urgente.

L'ECG est systématiquement lu par territoires qui ont une correspondance anatomique myocardique et coronaire. Lorsque les anomalies sont discrètes, leur concordance dans un territoire donné aide souvent le diagnostic. Les principaux territoires sont définis par les dérivations DII, DIII et aVF pour le territoire inférieur, les dérivations aVL, DI, V5, V6 pour le territoire latéral. Le territoire antérieur et septal est retrouvé dans les dérivations V1, V2, V3, V4.

Le **sus-décalage du segment ST** correspond au déplacement de la ligne de base de ce segment vers le haut de plus de 1 mm. Très précoce, il apparaît dès la première minute dans les dérivations qui explorent le territoire de l'**infarctus**. Dans le même temps un sous-

décalage de ST apparaît dans les dérivations opposées. Ce « miroir » contribue au diagnostic et a une valeur pronostique. Le nombre de dérivations avec un ST sus-décalé est un indicateur de l'étendue de l'**infarctus** et un facteur pronostique important.

Si l'ischémie persiste plus d'une quinzaine de minutes l'**infarctus** se développe. Une onde Q apparaît et se creuse.

Le segment ST revient ensuite progressivement à la ligne isoélectrique en même temps que les ondes T s'inversent. La régression rapide du **sus-décalage du segment ST** au cours de la **thrombolyse** ou **angioplastie primaire** est un marqueur de **reperfusion** tissulaire et de bon pronostic. Sa persistance au-delà de quelques jours fait craindre, notamment dans le territoire antérieur, une évolution anévrismale.

L'examen clinique

L'examen clinique est souvent presque normal. Habituellement, le patient est très pâle et en sueur. Mais la pression artérielle est normale ou élevée, le pouls est régulier.

Certains éléments sont systématiquement recherchés et ont en effet une valeur forte pronostique.

• Un souffle systolique dont on précisera la localisation (pointe ou panradiant).

• Une tachycardie significative (> 100 b.min^{-1}).

• Des râles crépitants dans les deux champs pulmonaires et un bruit de galop.

• Une cyanose, la pâleur et le contact froid des extrémités.

• Une distension jugulaire.

L'association de plusieurs signes permet d'évoquer précisément certains diagnostics :

• hypotension bien supportée avec extrémités chaudes et distension jugulaire : atteinte du ventricule droit.

• crépitants dans les 2 champs pulmonaires, avec un bruit de galop et des extrémités froides : insuffisance cardiaque dans le cadre d'un probable **infarctus** antérieur.

De la fièvre et un frottement péricardique sont très fréquents vers le 2^{e}-3^{e} jour.

Place de l'échocardiographie

L'échocardiogramme n'est bien sûr pas normal à la phase aiguë d'un **infarctus**. Mais les anomalies observées n'ont rien de spécifique : la paroi ischémique est hypo ou akinétique avec une compensation par les parois adjacentes qui sont alors hyperkinétiques. L'**échocardiographie** n'apporte pas d'élément essentiel au diagnostic.

Place des marqueurs biologiques de l'infarctus ?

Le myocarde libère, dès le début de l'**infarctus**, des protéines présentes dans le myocyte qui serviront de marqueur diagnostique. Il s'agit d'une conséquence des lésions de la paroi cellulaire et de la destruction des structures intracellulaires.

Sont actuellement exploités : les **troponines**, la myoglobine, les CPK (totales, iso-enzymes MB et isoformes) et des marqueurs un peu tombés en désuétude comme les transaminases et les lactates déshydrogénases.

En fait, aucun dosage biologique ne permet d'identifier ou d'exclure de façon fiable un **infarctus** avant la 6^{e} heure. Aussi, les orientations thérapeutiques initiales des **infarctus** avec

sus-décalage du segment ST reposent exclusivement sur l'ECG et la clinique et ne tiennent pas compte de la biologie. La biologie va donc confirmer à posteriori l'**infarctus** aigu, contribuer au diagnostic de **reperfusion** et à évaluer la taille de l'**infarctus**.

I.4.3.2- Prise en charge d'un infarctus avec sus-décalage de ST

Tout patient à la phase aiguë d'un **infarctus du myocarde** est en **danger de mort immédiate**. Plus du tiers des décès vont survenir dans la première heure, et la moitié au cours des 24 premières heures. Le patient doit être hospitalisé dans une unité de soins équipée d'un monitoring électrocadiographique continu, de matériel de réanimation et d'un défibrillateur. Le transfert entre le lieu de prise en charge et cette unité est toujours médicalisée (centre 15/SAMU) et accompagné d'un défibrillateur.

L'**aspirine** est le médicament universel des **syndromes coronariens aigus**. Elle réduit de 25 % la mortalité à 1 mois des **infarctus** aigus. Elle peut être administrée à une dose de 160 à 500 mg, indifféremment per os ou par voie intraveineuse, le plus tôt possible, dès la suspicion du diagnostic. Dans ce contexte, les contre-indications à l'**aspirine** se limitent aux exceptionnelles allergies à l'**aspirine**.

Le traitement de la douleur est aussi important. La **morphine** ou ses dérivés sont souvent indispensables.

La désobstruction de l'artère coronaire « coupable » est une urgence où chaque minute compte. La destruction du myocarde est en effet continue et très rapide.

I.4.3.3- La thrombolyse

La **thrombolyse**, toujours associée à l'**aspirine**, reste un traitement remarquablement efficace de l'**infarctus du myocarde**. La réduction de mortalité est de 5 vies pour 100 patients traités (figure 8).

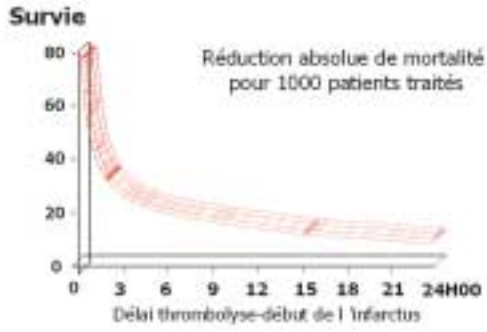


Figure 8 : *Un délai court de reperfusion est un élément essentiel de la survie des patients avec sus-décalage du segment ST. Dans les 3 premières heures, la reperfusion, ici par thrombolyse, sauve 30 à 80 vies pour 1 000 patients traités. Au-delà de trois heures, le nombre de vie sauvées reste substantiel mais diminue rapidement.*

On retrouve le bénéfice de la **thrombolyse** dans tous les sous-groupes de patients. Mais il est plus marqués pour les patients où le risque de décès est plus élevé à la prise en charge (sujets âgés, diabétiques, fréquence cardiaque élevée ou signes d'insuffisance cardiaque).

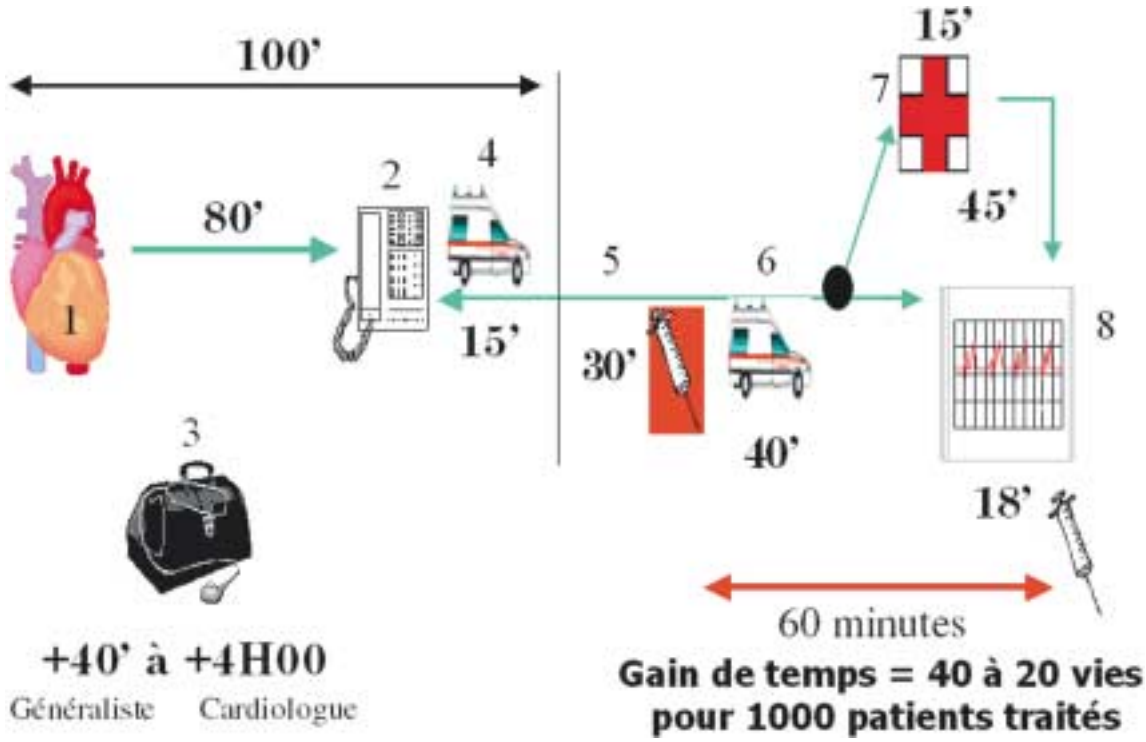


Figure 9 : *Analyse des délais Le délai entre le début de la douleur thoracique (1) et la demande de soins par le patient (2) est très variable. Elle était dans l'étude EMIP de 80 minutes (médiane) si le patient appelle le SAMU. Si le patient passe par son médecin généraliste, le délai est rallongé de 40 minutes et de près de 4 heures s'il est renvoyé vers son cardiologue (3). Après l'appel, le SAMU met 15 minutes pour arriver sur place (4) et en 30 minutes est prêt à débuter un traitement thrombolytique (5). Le trajet de retour vers le centre hospitalier est bien sûr plus long qu'à l'aller et dure 40 minutes (6). Si le patient est thrombolysé dans un service d'accueil d'urgence le délai est encore allongé de 15 minutes (7) et de 18 minutes si il faut attendre qu'il soit admis dans une unité de soins intensifs (8).Globalement, l'administration préhospitalière de la thrombolyse fait gagner près d'une heure.*

Quels sont les facteurs du bénéfice de la thrombolyse ?

La **thrombolyse** réduit d'autant plus la mortalité qu'elle est administrée plus tôt et qu'elle a permis la restauration d'un flux normal dans l'artère coronaire responsable de l'**infarctus**. Le délai est donc un paramètre essentiel. Le temps que met le patient pour joindre les secours correspond au délai le plus long, surtout pour les patients âgés. Il est raccourci en appelant directement un numéro centralisé comme le 15. À titre indicatif, les délais médians d'arrivée d'un soignant sont, en milieu urbain, de 30 minutes pour le généraliste, de 20 minutes pour une unité médicale mobile et de 10 minutes quand existe un numéro d'appel centralisé. Le délai intra-hospitalier est chiffré entre 45 et 120 minutes. L'administration préhospitalière de la **thrombolyse** par les SAMU et les SMUR entraîne encore une réduction de la mortalité.

Quels sont les risques de la thrombolyse ?

La **thrombolyse** est un traitement très bien toléré si l'on en respecte les contre-indications au demeurant assez rares. Il existe un surcroît modeste mais réel de près de 4 accidents vasculaires cérébraux (AVC) pour 1 000 patients traités. Ces AVC sont surtout de nature hémorragique, surviennent dès les premières 24 heures, chez des patients hypertendus et

âgés. Le risque est multiplié par 5 après 75 ans. Le risque hémorragique non cérébral mais suffisamment sévère pour justifier une transfusion est de l'ordre de 7/1000.

Quel thrombolytique choisir ?

Actuellement, en France, 4 **Thrombolytiques** sont disponibles ou sur le point de l'être : streptokinase, altéplase (rt-PA ; Actilyse*), rétéplase (Rapilysin*) ténectéplase (Tnk-tPA ; Métalyse). Il n'y a pas d'argument formel pour choisir une molécule plutôt qu'une autre. Le thrombolytique de référence reste l'Actilyse*. L'Actilyse* et la Métalyse* sont équivalentes. Les éléments de décision en sus de l'efficacité sont le coût et les modalités d'administration. La streptokinase coûte près de 8 fois moins cher que les dérivés du rt-PA. La Métalyse* est administrée sous forme de bolus ce qui présente un avantage important lors des prises en charge préhospitalière.

Quelles sont les indications de la thrombolyse ?

En dehors d'une contre-indication claire, les patients qui présentent une douleur thoracique de moins de 12 heures et un **sus-décalage de ST** dans au moins 2 dérivations ou un bloc de branche gauche complet doivent avoir un traitement thrombolytique dans les délais les plus réduits.

Ce délai est repoussé jusqu'à 24 heures ou au-delà si la douleur persiste car elle est le témoin de la poursuite de l'ischémie.

Quelles sont les contre-indications de la thrombolyse ?

Les contre-indications absolues sont très rares et concernent surtout la pathologie ou chirurgie cérébrale ou neuro-rachidienne. Les arrêts cardiocirculatoires, même si leur réanimation a été longue, ne constituent pas une contre-indication à une **thrombolyse**. Sont donc considérés comme une contre-indication :

• AVC de moins de 6 mois.

• Trauma crânien ou chirurgie crâne/cerveau/rachis de moins de 6 mois.

• Hémorragie interne de moins de 15 jours.

• Chirurgie, traumatisme ou hémorragies importantes de moins de 15 jours.

• Trouble sévère de l'hémostase.

• Grossesse ou post-partum de moins d'une semaine.

• Pression artérielle systolique > 200 mmHg ou diastolique > 110 mmHg malgré l'administration de vasodilatateurs (dérivés nitrés) de bêta-bloquants et la sédation de la douleur.

• Ulcère actif en cours de traitement (contre-indication relative).

• Insuffisance hépatique évoluée (contre-indication relative).

• Anticoagulants oraux (contre-indication relative).

I.4.3.4- L'angioplastie primaire (figure 10)

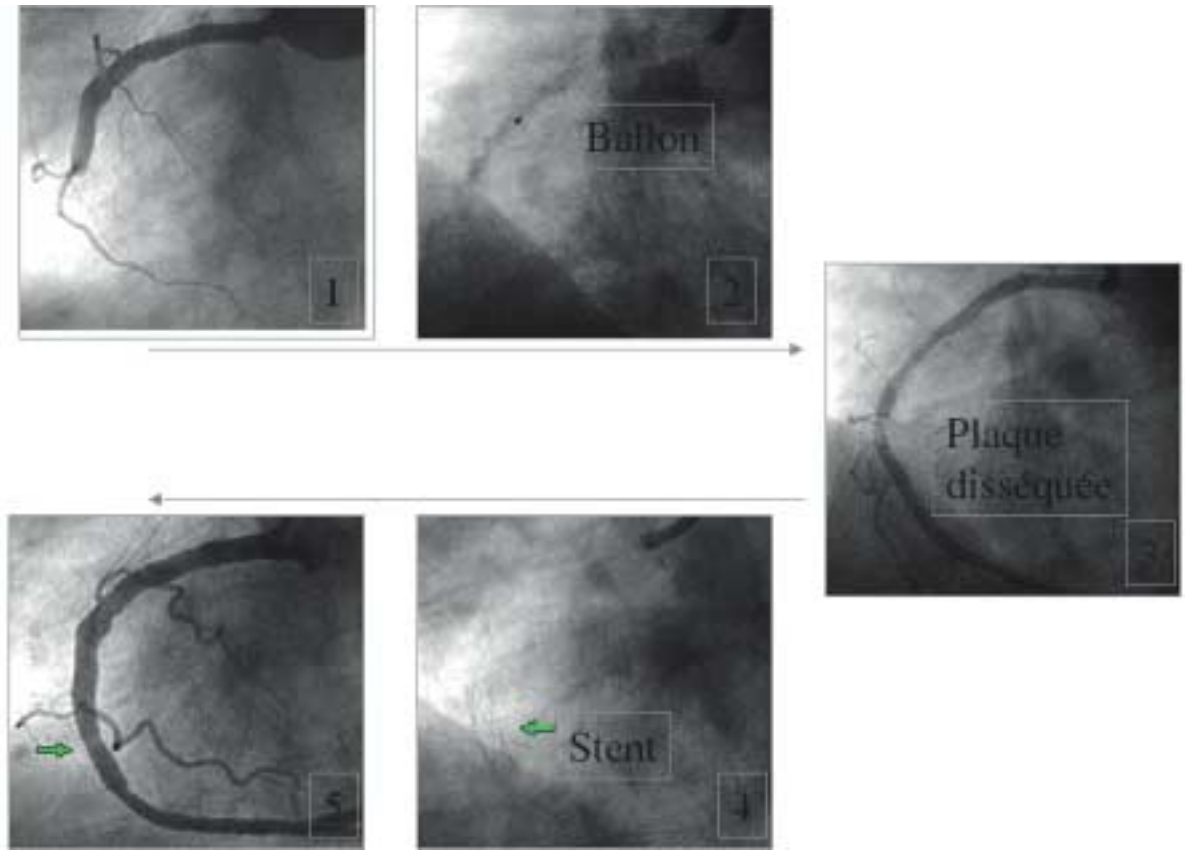


Figure 10 : *Angioplastie primaire : étapes*

1. Artère coronaire (coronaire droite) occluse dans sa portion moyenne.
2. Mise en place et inflation du ballon, glissé sur un guide d'angioplastie, en regard du thrombus occlusif.
3. Après retrait du ballon, l'opacification coronaire met bien en évidence une plaque d'atherome rompue.
4. Implantation d'un Stent.
5. Fin de la procédure : le flux sanguin est parfaitement restauré et la morphologie angiographique de l'artère coronaire est maintenant normale.

L'**angioplastie primaire** (AP) est la revascularisation mécanique par voie percutanée de l'artère responsable de l'**infarctus**. Il s'agit en fait d'une stratégie qui comprend, à la phase aiguë d'un **infarctus du myocarde**, une coronarographie en première intention suivie d'une réflexion quant à la meilleure attitude pour désobstruer l'artère coronaire responsable, habituellement ce sera une **angioplastie** coronaire.

L'**angioplastie** en phase aiguë d'**infarctus** bénéficie de toutes les améliorations introduites en cardiologie interventionnelle au cours des 5 dernières années. La mise en place d'un **stent** est maintenant habituelle de même que l'encadrement de la procédure par les **anti-gpIIb/IIIa**, des **anti-agrégants plaquettaires** particulièrement puissants (figure 10).

Quel est l'intérêt de l'**angioplastie primaire** par rapport à la thrombolyse ?

L'**angioplastie primaire** a de nombreux avantages. Elle n'a pratiquement pas de contre-indication. La récupération des « exclus » de la **thrombolyse** est potentiellement importante

puisque la mortalité hospitalière dans ce groupe est très élevée. Le risque hémorragique cérébral est insignifiant. La **reperfusion** complète de l'artère coronaire est plus fréquente : 54 % avec le rt-PA, le meilleur agent fibrinolytique contre de 73 % à plus de 90 % avec l'**angioplastie primaire.** Pourtant, par rapport à la **thrombolyse**, le bénéfice clinique de l'**angioplastie primaire** reste modeste. Cette relative déception « s'explique » en partie par les limites de l'**angioplastie primaire**. C'est une technique dépendante de l'opérateur et surtout du centre : les meilleurs résultats sont obtenus par les Hôpitaux qui en font beaucoup.

Comme pour la **thrombolyse**, il existe une relation étroite entre les délais et la mortalité. L'**angioplastie primaire** réclame donc une disponibilité importante et de fait, des moyens techniques et humains conséquents. Des délais de transport ou intra-hospitalier important en réduisent voire annulent le bénéfice. En pratique, l'**angioplastie primaire** est la meilleure technique pour revasculariser une artère coronaire en phase aiguë d'**infarctus**, surtout chez les sujets à haut risque (insuffisant cardiaque, diabétique, âgé). Elle est « obligatoire » dès lors qu'existe une contre-indication à la **thrombolyse**. Mais, globalement, le gain de mortalité reste trop modeste pour justifier une réorganisation des filières de soin et l'orientation systématique des patients vers une **angioplastie primaire**. La **thrombolyse** reste donc, encore à ce jour, le traitement de première intention pour toutes les structures de soins qui ne disposent pas de cardiologie interventionnelle sur site.

I.4.3.5- Les traitements associés

L'**héparine** est systématiquement prescrite pour réduire les risques d'embolie artérielle ou pulmonaire et de thrombose veineuse chez les patients non thrombolysés et les récidives ischémiques après **thrombolyse**. En fait, les indications diffèrent en fonction du traitement thrombolytique. En association avec le rt-PA ou ses dérivés, l'**héparine** est systématique pendant 24-48 heures. L'association de streptokinase et d'**héparine** est possible, mais non obligatoire. En cas d'**angioplastie**, il est habituel de la débuter au cours de la procédure et de la poursuivre 24 heures. L'**héparine** n'est en effet poursuivie au delà des 24 premières heures que chez les patients qui présentent un risque thrombotique particulièrement élevé : insuffisance cardiaque, antécédents de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire, thrombus intra-ventriculaire. Le relais de la voie intra-veineuse sera alors très rapidement pris par une **héparine** de bas poids moléculaire par voie sous-cutanée.

Les bétabloquants, les dérivés nitrés, les IEC

Les bétabloquants réduisent le risque de décès et de récidive d'**infarctus**, de troubles du rythme ventriculaire et tout particulièrement de fibrillation ventriculaire. Il s'agit d'un effet de classe. Remarquablement tolérés et efficaces, ils méritent d'être prescrits en routine. L'administration se fait par voie intraveineuse et/ou per os le plus tôt possible (métoprolol ou aténolol).

La **trinitrine** per os ou percutanée n'améliore pas la survie à la phase aiguë de l'**infarctus**. Elle peut, en réduisant l'ischémie, contribuer au soulagement de la douleur. Son administration systématique par voie intraveineuse est justifiée en cas d'hypertension artérielle ou de congestion pulmonaire.

Le bénéfice des IEC administrés systématiquement dans les premières 24 heures est modeste mais bien établi par les études ISIS-4 et GISSI-3. Les IEC doivent être en revanche prescrits tôt chez les patients avec un **infarctus** antérieur, une insuffisance cardiaque congestive, ou

des signes échocardiographiques de dysfonction ventriculaire gauche. Ces sous-groupes ont une importante réduction de mortalité lorsqu'ils sont traités par IEC.

Certains produits à éviter en dehors d'indication précise

La **lidocaïne** n'est pas justifiée de façon systématique si un défibrillateur est facilement disponible. Elle n'en demeure pas moins très efficace en présence de troubles du rythme ventriculaires. La dose la plus commune est de 1 mg/kg IV (50-100 mg) suivie d'une perfusion continue (1 à 2 mg/min). Il existe des risques de troubles neuropsychiques (vertiges, confusion, voire convulsions) aux doses élevées (ou lors des bolus trop rapides) plus particulièrement chez les sujets âgés et ceux en insuffisance cardiaque. La prescription de **magnésium** relève de la correction d'un éventuel déficit en Mg (et potassium) surtout chez les patients recevant des diurétiques avant la survenue de l'IDM et des torsades de pointes ou tachycardies ventriculaires associées à une prolongation de l'intervalle QT (1-2 g IV sur 5 min). Les antagonistes calciques n'ont pas démontré leur intérêt à la phase aiguë des **infarctus du myocarde** avec **sus-décalage du segment ST**.

I.4.3.6- En résumé

Les **infarctus du myocarde** avec des sus-décalages du segment ST sur l'**électrocardiogramme** sont pratiquement toujours dus à l'occlusion complète d'une artère coronaire. Cette occlusion se développe sur une **plaque d'athérome** fragilisée.

La précocité et la qualité de la **reperfusion** de cette artère conditionne le pronostic vital à court et moyen terme.

La **thrombolyse** reste une modalité de **reperfusion** à la fois très efficace et sûre. Elle doit être administrée dans le délai le plus court possible après le diagnostic. Un simple bolus intra-veineux de quelques secondes d'un dérivé du rt-PA (ténectéplase ; Métalyse*) a une efficacité équivalente à une administration continue de 90 minutes d'atéplase (Actilyse*).

L'**angioplastie primaire** est une alternative au moins comparable et probablement supérieure à la **thrombolyse** si elle est réalisée très rapidement après la prise en charge. Une **angioplastie primaire** est obligatoire s'il existe une contre-indication à la **thrombolyse**.

L'**aspirine** est le traitement « universel » de tous les **syndromes coronariens aigus** et doit être administrée dès que le diagnostic est suspecté.

Près de 8 **infarctus** sur 10 ont une évolution simple, sans complication. Leur sortie des soins intensifs est ainsi possible dès le 2-3^{e} jour et l'hospitalisation dure moins d'une semaine. La survie à un mois des **infarctus** correctement traités est de près de 90 %.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Pour en savoir plus

http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf

ALEXANDER J.H., GRANGER C.B., SADOWSKI Z., AYLWARD P.E., WHITE H.D., THOMPSON T.D. et al. Prophylactic lidocaine use in acute myocardial infarction : incidence and

outcomes from two international trials. The GUSTO-I and GUSTO-IIb Investigators. Am. Heart. J., 1999 ; 137 : 799-805.

ANDERSON R.D., OHMAN E.M., HOLMES D.R. Jr, COL I., STEBBINS A.L., BATES E.R. et al. Use of intraaortic balloon counterpulsation in patients presenting with cardiogenic shock : observations from the GUSTO-I Study. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J. Am. Coll. Cardiol., 1997 ; 30 :708-715.

Anonymous. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. N. Engl. J. Med., 1993 ; 329 : 673-682.

Anonymous. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction : collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1 000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet. 1994 ; 343 : 311-322.

Anonymous. ISIS-4 : a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 1995 ; 345 : 669-685.

Anonymous. GISSI-3 : effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet. 1994 ; 343 : 1115-1122.

Anonymous. GUSTO IIb Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 1997 ; 336 : 1621-1628

Anonymous. Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction : ISIS-1. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 1988, 1(8591) : 921-923.

Anonymous. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., 2000, Sep ; 36(3) : 959-969.

Anonymous. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. N. Engl. J. Med., 1993 ; 329 : 383-389.

Anonymous. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet, 1988 ; 2 : 349-360.

Anonymous. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction : the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Lancet. 1999 ; 354 : 716-722.

Anonymous. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. N. Engl. J. Med., 1993 ; 329 : 1615-1622.

Anonymous. The pre-hospital management of acute heart attacks. Recommendations of a Task Force of the The European Society of Cardiology and The European Resuscitation Council. Eur. Heart. J., 1998 ; 19 : 1140-1164.

BERGER P.B., ELLIS S.G., HOLMES D.R. Jr, GRANGER C.B., CRIGER D.A., BETRIU A. et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction : results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. Circulation. 1999 ; 100 : 14-20.

BERKOWITZ S.D., GRANGER C.B., PIEPER K.S., LEE K.L., GORE J.M., SIMOONS M., ARMSTRONG P.W., TOPOL E.J., CALIFF R.M. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. Circulation. 1997 ; 95 : 2508-2516.

BETRIU A., CALIFF R.M., BOSCH X., GUERCI A., STEBBINS A.L., BARBAGELATA N.A. et al. Recurrent ischemia after thrombolysis : importance of associated clinical findings. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA [tissue-plasminogen activator] for Occluded Coronary Arteries. J. Am. Coll. Cardiol., 1998 ; 31 : 94-102.

BLANKE H., COHEN M., SCHLUETER G.U., KARSCH K.R., RENTROP K.P. Electrocardiographic and coronary angiographic correlation during acute myotardial infarction. Am. J. Cardiol., 1984 ; 54 : 249-255

BOERSMA E., MAAS A.C., DECKERS J.W., SIMOONS M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction : reappraisal of the golden hour. Lancet. 1996 ; 348 : 771-775.

BOISSEL J.P., CASTAIGNE A., MERCIER C., LION L., LEIZOROVICZ A. Ventricular fibrillation following administration of thrombolytic treatment. The EMIP experience. European Myocardial Infarction Project. Eur. Heart. J., 1996 ; 17 : 213-221

BRENER S.J., BARR L.A., BURCHENAL J.E., KATZ S., GEORGE B.S., JONES A.A. et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. Circulation, 1998 ; 98 : 734-741.

CALIFF R.M. Combination therapy for acute myocardial infarction : fibrinolytic therapy and glycoprotein IIb/IIIa inhibition. Am. Heart. J., 2000 ; 139 (2 Pt 2) : S33-37.

CASTALDO A.M., ERCOLINI P., FORINO F., BASEVI A., VRENNA L., CASTALDO P. et al. Plasma myoglobin in the early diagnosis of acute myocardial infarction. Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 1994 ; 32 : 349-353.

CRAGG D.R., FRIEDMAN H.Z., BONEMA J.D., JAIYESIMI I.A., RAMOS R.G., TIMMIS G.C. et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. Ann. Intern. Med., 1991 ; 115, 173-177.

DAVIES C.H., ORMEROD O.J. Failed coronary thrombolysis. Lancet, 1998 ; 351 : 1191-1196

ELLIS S.G., DA SILVA E.R., HEYNDRICKX G., TALLEY J.D., CERNIGLIARO C., STEG G. et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. Circulation. 1994 ; 90 : 2280-2284.

FALK E., SHAH P.K., FUSTER V. Coronary plaque disruption. Circulation, 1995 ; 92 : 657-671.

FUSTER V., BADIMON L., BADIMON J.J., CHESEBRO J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med., 1992 ; 326 : 242-250.

GRINES C.L., MARSALESE D.L., BRODIE B., GRIFFIN J., DONOHUE B., COSTANTINI C.R., BALESTRINI C. et al. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., 1998 ; 31 : 967-972.

KONO T., MORITA H., NISHINA T., FUJITA M., HIROTA Y., KAWAMURA K., FUJIWARA A. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. J. Am. Coll. Cardiol., 1996 ; 27 : 774-778.

LEIZOROVICZ A., HAUGH M.C., MERCIER C., BOISSEL J.P. Pre-hospital and hospital time delays in thrombolytic treatment in patients with suspected acute myocardial infarction. Analysis of data from the EMIP study. European Myocardial Infarction Project. Eur. Heart. J., 1997 ; 18 : 248-253

McGOVERN P.G., PANKOW J.S., SHAHAR E., DOLISZNY K.M., FOLSOM A.R., BLACKBURN H., LUEPKER R.V. Recent trends in acute coronary heart disease-mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. N. Engl. J. Med., 1996 ; 334 : 884-890.

MAIR J., MORANDELL D., GENSER N., LECHLEITNER P., DIENSTL F., PUSCHENDORF B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. Clin. Chem., 1995 ; 41 : 1266-1272.

MAK K.H., MOLITERNO D.J., GRANGER C.B., MILLER D.P., WHITE H.D., WILCOX R.G. et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J. Am. Coll. Cardiol., 1997 ; 30 : 171-179.

MOEN E.K., ASHER C.R., MILLER D.P., WEAVER W.D., WHITE H.D., CALIFF R.M., TOPOL E.J. Long-term follow-up of gender-specific outcomes after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction from the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J. Womens Health., 1997 ; 6 : 285-293.

MORENO P.R., FALK E., PALACIOS I.F., NEWELL J.B., FUSTER V., FALLON J.T. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes : Implications for plaque rupture. Circulation, 1994 ; 90 : 775–778.

NEWBY L.K., RUTSCH W.R., CALIFF R.M., SIMOONS M.L., AYLWARD P.E., ARMSTRONG P.W. et al. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. GUSTO-1 Investigators. J. Am. Coll. Cardiol., 1996 ; 27 : 1646-1655.

REIMER K.A., JENNINGS R.B. The « wavefront phenomenon » of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. Lab. Invest., 1979 ; 40 : 633-644.

ROBERTSON C., STEEN P., ADGEY J., BOSSAERT L., CARLI P., CHAMBERLAIN D. et al. The 1998 European Resuscitation Council guidelines for adult advanced life support : A statement from the Working Group on Advanced Life Support, and approved by the executive committee. Resuscitation. 1998 ; 37 : 81-90.

ROSS A.M., COYNE K.S., REINER J.S., GREENHOUSE S.W., FINK C., FREY A. et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction : the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. J. Am. Coll. Cardiol., 1999 ; 34 : 1954-1962.

SCHWEITZER P. The electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. Am. Heart. J., 1990 ; 119 : 642-654.

TIEFENBRUNN A.J., CHANDRA N.C., FRENCH W.J., GORE J.M., ROGERS W.J. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction : a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). J. Am. Coll. Cardiol., 1998 ; 31 : 1240-1245.

TUCKER J.F., COLLINS R.A., ANDERSON A.J., HAUSER J., KALAS J., APPLE F.S. Early diagnostic efficiency of cardiac troponin I and Troponin T for acute myocardial infarction. Acad. Emerg. Med., 1997 ; 4 : 13-21.

TUNSTALL-PEDOE H., MORRISON C., WOODWARD M., FITZPATRICK B., WATT G. Sex differences in myocardial infarction and coronary deaths in the Scottish MONICA population of Glasgow 1985 to 1991.
Presentation, diagnosis, treatment, and 28-day case fatality of 3 991 events in men and 1 551 events in women. Circulation. 1996 ; 93 : 1981-1992.

VAN BELLE E., LABLANCHE J.M., BAUTERS C., RENAUD N., McFADDEN E.P., BERTRAND M.E. Coronary angioscopic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction : natural history and the effect of thrombolysis. Circulation. 1998 ; 97 : 26-33.

VAN 'T HOF A.W., LIEM A., DE BOER M.J., ZIJLSTRA F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Zwolle Myocardial infarction Study Group. Lancet. 1997 ; 350 : 615-619.

WHITE H.D., BARBASH G.I., CALIFF R.M., SIMES R.J., GRANGER C.B., WEAVER W.D. et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. Circulation, 1996 ; 94 : 1826-1833.

II. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE (E. GARBARZ)

II.1- Épidémiologie

L'insuffisance cardiaque (IC) est dans les pays occidentaux devenue un réel problème de santé publique.

On estime, par exemple qu'aux États-Unis, la prévalence de l'IC est d'1 % environ. Son incidence annuelle est d'environ 400 000 nouveaux cas.

Toujours aux États-Unis, elle est responsable annuellement de 40 000 décès et figure comme cause associée dans près de 200 000 autres. Finalement, l'IC est à l'origine de 750 000 hospitalisations annuelles.

Les données épidémiologiques concernant la France sont moins connues. On estime qu'il y aurait entre 500 000 et 1 million d'insuffisants cardiaques.

Il s'agit d'une maladie du sujet âgé. Les principaux responsables sont la maladie coronarienne et l'hypertension artérielle. La fréquence accrue des cardiopathies ischémiques et le fait que les patients survivent plus fréquemment au décours d'épisodes aigus, conduisent naturellement à une augmentation de la prévalence de la maladie.

De la même façon, on sait que l'hypertension est plus fréquente l'âge augmentant, expliquant là encore, l'augmentation de la fréquence de l'IC dans la population des pays occidentaux.

Comme nous l'avons précédemment mentionné, l'IC est donc avant tout une maladie du sujet âgé. Dans l'étude de FRAMINGHAM (célèbre étude d'une cohorte constituée de la population de cette ville suivie sur plusieurs décennies), l'âge moyen au diagnostic était de 70 ans, la prévalence augmentant progressivement avec l'âge, passant de 1 % dans la décennie 50-60 ans, jusqu'à 10 % dans la décennie 80-90 ans.

L'IC est une maladie grave. Dans l'étude de FRAMINGHAM déjà citée, la médiane de survie est de 1,7 an chez l'homme et 3,2 chez la femme, avec un taux de survie globale à 1 et 5 ans, de 57 et 27 % chez l'homme ; 64 et 38 % chez la femme. Le pronostic est nettement amélioré chez les patients qui ont survécu trois mois après le diagnostic initial de la maladie. Dans tous les cas, la mortalité reste plus élevée chez l'homme que chez la femme. Mais dans les deux sexes, le pronostic s'aggrave avec l'âge. Il faut souligner que dans l'étude de FRAMINGHAM, la mortalité est plus faible que dans d'autres études et en particulier, dans les études ayant comporté un bras thérapeutique. La population de FRAMINGHAM est une population moins sélectionnée que celle que l'on rencontre dans les essais thérapeutiques et probablement plus représentative de la réalité. Il n'y a pas eu dans cette étude d'amélioration observée du pronostic de l'IC durant toute la période d'observation 1950-1990, mais de multiples publications, rapportées à partir des années 90, ont montré un meilleur pronostic. Cela est indiscutablement en rapport avec la prescription de plus en plus large d'**inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**. Cette classe thérapeutique a, en effet, profondément modifié le pronostic de la maladie.

II.2- Définition et physiopathologie de l'insuffisance cardiaque chronique

II.2.1- Définitions

L'IC est définie comme l'incapacité de la pompe cardiaque à assurer un débit sanguin suffisant aux différents tissus de l'organisme dans des conditions de repos ou d'effort, et ce, sous un régime de pressions normales.

On distingue actuellement deux grandes formes d'IC : **IC systolique** et **IC diastolique**.

Pour schématiser, dans l'IC de type systolique (qui est la forme la plus anciennement reconnue et décrite de la maladie), il existe primitivement un défaut de la force d'éjection du sang à l'extérieur du ventricule gauche, un défaut de la pompe cardiaque à assurer un débit sanguin en périphérie.

Plus récemment, on a décrit des syndromes cliniques d'IC avec une force de contraction de la pompe cardiaque intacte, mais une incapacité du ventricule gauche à se distendre et à se remplir dans des conditions normales de pression intracavitaire. Ce type d'IC est fréquent puisque l'on considère qu'il représente entre un tiers et la moitié des IC. Comme nous le reverrons, le diagnostic d'IC en rapport avec une dysfonction exclusivement diastolique est plus difficile à mettre en évidence que l'IC de type systolique. Pour conclure sur cet aspect, il faut préciser que dans un grand nombre de cas, l'IC est mixte avec une part systolique et une part diastolique.

II.2.2- Physiopathologie

La conception physiopathologique de l'IC chronique a profondément évolué ces dernières années. On a longtemps considéré l'IC comme un problème d'origine essentiellement mécanique, avec une description de la physiopathologie de la maladie sous un angle purement hémodynamique : après une lésion du muscle cardiaque, la capacité d'éjection de la pompe ventriculaire gauche est diminuée. La maladie évolue par poussées successives résultant du déséquilibre entre la performance de la pompe ventriculaire gauche et les besoins métaboliques de l'organisme.

Actuellement, l'IC peut être considérée comme une maladie « systémique », en tous les cas non seulement cardiaque mais également circulatoire, et met en jeu, de façon complexe et intégrée, des mécanismes compensateurs à point de départ neuro-hormonaux. Schématiquement, après une agression initiale, des mécanismes compensateurs sont mis en route : ceux-ci sont mécaniques mais surtout neuro-hormonaux, comme nous venons de le dire. Ces mécanismes compensateurs vont progressivement être dépassés et présentent, malgré un bénéfice initial, un certain nombre d'inconvénients qui vont se révéler délétères à terme.

Au plan hémodynamique, la réponse initiale du cœur à l'agression est une hypertrophie des régions non touchées par le processus pathologique. Cette **hypertrophie myocardique** vise à réduire la contrainte imposée au muscle restant et à diminuer ainsi l'énergie consommée pour la même quantité de travail développé. Parallèlement, la perception par des récepteurs périphériques d'une diminution du débit sanguin induit une vaso-constriction périphérique et une rétention hydrosodée. Rétention hydrosodée et vaso-constriction périphérique sont médiées par la mise en jeu de plusieurs systèmes, au 1er rang desquels le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine aldostérone.

S'y associe une production accrue par l'endothéline vasculaire qui est une hormone vaso-constrictive puissante et dans les formes sévères d'IC, par la mise en jeu du système arginine-vasopressine.

Il existe simultanément une contre-régulation vaso-dilatatrice et visant à augmenter l'excrétion hydrosodée. Le premier de ces mécanismes contre-régulateurs est l'activation des peptides natriurétiques ANP-BNP. Les facteurs natriurétiques inhibent la libération de noradrénaline (médiateur du système sympathique), antagonisent les effets du système rénine-angiotensine, et exercent des effets directs natriurétiques et vaso-dilatateurs. Mais progressivement, ce système de contre-régulation va être débordé.

Progression de la maladie :

Il persiste de nombreuses incertitudes concernant les interactions des mécanismes neuro-hormonaux et hémodynamiques dans la progression de la maladie.

En l'absence d'intervention thérapeutique, et parfois malgré elle, la fonction ventriculaire gauche peut progressivement se détériorer jusqu'à l'insuffisance cardiaque terminale. Le volume et les pressions intra-cardiaques vont être progressivement augmentés. La réponse hypertrophique adaptative dans un premier temps, est limitée par une progression insuffisante de la densité des capillaires permettant l'apport d'oxygène au muscle cardiaque et aboutissant à une ischémie, c'est-à-dire une insuffisance d'apport d'oxygène, touchant préférentiellement les régions profondes ou sous-endocardiques du cœur. Cette ischémie myocardique peut être à l'origine d'une perte supplémentaire de myocytes.

Très récemment, il a été mis en évidence des phénomènes de mort myocytaire par apoptose dans le myocarde défaillant. L'angiotensine II, les radicaux libres et certaines cytokines de l'inflammation (TNFα) sont des promoteurs puissants du phénomène d'apoptose, ces derniers éléments étant élevés dans l'IC chronique.

À côté de l'ischémie, la noradrénaline et l'angiotensine II, à taux élevé, peuvent exercer un effet cytotoxique direct.

Indépendamment des phénomènes proprement hémodynamiques ou neuro-hormonaux, il faut signaler la survenue fréquente, au cours de l'IC, d'arythmies ventriculaires, parfois fatales, (favorisée cependant par l'activation des systèmes sympathiques et du système rénine-angiotensine-aldostérone), et d'arythmies à l'étage auriculaire.

En particulier, la fibrillation auriculaire constitue souvent un tournant évolutif de la maladie. De même, l'insuffisance mitrale, presque toujours associée à la dilatation de la cavité ventriculaire gauche, contribue encore à aggraver l'IC.

En résumé, l'installation et la progression de l'IC résultent d'interactions non encore parfaitement comprises entre des facteurs hémodynamiques et des facteurs d'ordre neuro-hormonaux.

II.3- Principales étiologies de l'insuffisance cardiaque

II.3.1- Étiologies de l'IC avec dysfonction systolique exclusive ou prédominante

Les premières causes dans le monde occidental, comme nous l'avons déjà souligné, sont la maladie coronaire et l'hypertension artérielle. Viennent ensuite les cardiopathies valvulaires.

Le troisième grand groupe étiologique est celui des cardiomyopathies dans lesquelles il existe une dysfonction primitive du muscle ventriculaire gauche. Certaines d'entre elles ont une origine génétique et des progrès rapides dans l'identification de celles-ci sont en cours. Il existe enfin des causes plus rares de défaillance myocardique globale : on peut citer les causes toxiques comme la surconsommation chronique d'alcool, certaines chimiothérapies anti-cancéreuses (anthracycliques), des lésions virales directes (myocardiques) ou post-virales ont également été incriminées ainsi qu'une dysimmunité.

II.3.2- Étiologies des IC avec dysfonction diastolique exclusive ou très prédominante

Certaines formes de cardiomyopathies (amylose, hémochromatose), hypertension artérielle, athérome coronaire, peuvent également faire partie des étiologies de ce type de cardiopathie, cardiopathies hypertrophiques liées à une surcharge barométrique chronique (rétrécissement valvulaire aortique, hypertension artérielle), cardiomyopathies hypertrophiques.

Enfin, il faut signaler l'existence d'IC qui ne sont pas liées à une pathologie ventriculaire : rétrécissement valvulaire mitral ou tricuspidien, péricardite chronique constrictive.

II.4- Diagnostic de l'insuffisance cardiaque

II.4.1- Clinique

Malgré les difficultés qu'elle peut présenter, l'étape clinique reste indispensable.

Le maître symptôme de l'IC est la **Dyspnée** ou sensation d'essoufflement. celle-ci survient tout d'abord à l'effort initialement pour des efforts importants, puis lorsque la maladie progresse, pour des efforts de moins en moins intenses. Au maximum, la **Dyspnée** est permanente, de repos, favorisée par le décubitus dorsal (orthopnée). La forme extrême et aiguë, souvent révélatrice de la maladie, est l'asphyxie aiguë ou œdème aigu pulmonaire, correspondant à l'inondation des alvéoles pulmonaires.

L'autre maître symptôme de la maladie est une asthénie ou fatigabilité qui reste longtemps une fatigabilité d'effort ou d'activité.

À côté de ces deux principales plaintes, toute une série de symptômes peut faire révéler la maladie. Il s'agit de douleurs thoraciques angineuses ou non, de palpitations et de lipothymies ou syncopes vraies. Il faut d'emblée noter qu'aucun de ces symptômes fonctionnels n'est spécifique de l'IC et peut se rencontrer dans toute une série de pathologies extra-cardiologiques, en particulier pulmonaires ou neurologiques.

L'examen clinique comporte une série de signes physiques souvent spécifiques mais peu sensibles : à l'auscultation, on note un cœur rapide (en l'absence de traitement), avec des bruits du cœur assourdis, et volontiers un bruit dit « de galop » ou 3^{e} bruit à l'apex ventriculaire gauche. La co-existence d'un souffle de régurgitation mitrale d'intensité variable est habituelle.

Les signes témoignant d'une rétention hydrosodée sont inconstamment présents, mais de forte valeur sémiologique, lorsque que c'est le cas.

Pour ce qui est de l'IC gauche, l'auscultation pulmonaire est perturbée avec la perception de râles fins (ou râles crépitants), d'abord aux bases pulmonaires puis remontant de plus en haut au fur et à mesure que la maladie progresse.

La sémiologie de l'IC droite est plus diffuse, avec l'existence d'une turgescence des jugulaires en position demi-assise, associée à la mise en évidence d'un reflux hépato-jugulaire lors de la pression abdominale. La principale caractéristique du foie cardiaque est d'être sensible.

Dans les formes encore plus évoluées, la rétention hydrosodée est directement visible aux membres inférieurs avec la constitution d'un œdème bilatéral symétrique, mou, non inflammatoire.

Comme signalé en préambule, les signes physiques sont rarement présents de façon nette et simultanée, notamment lorsque la maladie est à un stade précoce.

La suspicion clinique repose sur les éléments que nous venons de passer en revue, en insistant encore une fois sur la **Dyspnée** d'effort, véritable symptôme d'appel de la maladie. La suspicion d'IC doit faire pratiquer un certain nombre d'examens non invasifs et dans certaines situations particulières, invasifs.

II. 4.2 - Les examens non invasifs

L'électrocardiogramme (ECG) 12 dérivations ne permet pas de faire le diagnostic d'IC. Son intérêt réside surtout dans le fait que sa complète normalité exclut pratiquement le diagnostic.

À l'inverse, lorsque l'IC est présente, l'ECG est presque toujours pathologique, parfois de façon mineure. Les anomalies peuvent concerner aussi bien les complexes QRS que la repolarisation, la conduction intra-cardiaque, le rythme cardiaque.

Il va, au-delà de cet article, de détailler l'ensemble des modifications qui peuvent être observées.

La radiographie thoracique de face est un examen qui conserve une indication à ce stade dans la mesure où il s'agit d'un examen de faible coût et d'une complète innocuité. Le maître signe est la constatation d'une cardiomégalie définie par l'existence d'un rapport cardiothoracique au-delà de 0,5. La sémiologie radiologique plus fine permet, dans un certain nombre de cas, une approche étiologique.

Il faut cependant bien admettre qu'actuellement, l'échocardiographie tant pour le diagnostic positif que pour le diagnostic étiologique, est l'outil essentiel, et que les informations marginales apportées par la radiographie thoracique simple, sont tout à fait modestes.

L'échographie-doppler est de fait devenue le principal outil diagnostique de la maladie puisqu'il permet de confirmer la présomption clinique et le plus souvent, d'orienter ou confirmer l'étiologie en cause.

En ce qui concerne l'IC avec dysfonction systolique (fraction d'éjection ventriculaire gauche – FEVG – $<$ 50 %) :

L'échographie permet l'appréciation quantitative ou semi-quantitative du paramètre le plus habituellement retenu, pour définir en pratique clinique la dysfonction systolique du ventricule gauche : la fraction d'éjection. Celle-ci doit être inférieure à 50 % (la normale étant de 60 $\pm$ 10 %) pour parler d'IC à fonction systolique altérée.

La FEVG est une mesure globale de la fonction pompe du cœur. L'échographie donne également accès à la fonction régionale, c'est-à-dire la fonction segmentaire du ventricule gauche. Il s'agit d'une donnée particulièrement importante puisque nous l'avons vu, les cardiopathies ischémiques sont parmi les principales étiologies de l'IC.

À côté des données anatomiques, l'étude doppler couplée à l'imagerie échographique permet une estimation des pressions intraventriculaires gauches. Plusieurs indices doppler ont été utilisés et/ou sont encore en cours d'évaluation clinique. La multiplicité des méthodes proposées pour apprécier, de façon non traumatique, les pressions intracavitaires, témoigne cependant de leur imperfection. Les données de l'échocardiographie sont donc multiples.

Indépendamment de la FEVG (ou de la fraction de raccourcissement qui est un indice plus proprement échocardiographique bien corrélé à la fraction d'éjection), l'échographie permet d'apprécier la masse ventriculaire gauche, et donc de faire le diagnostic positif d'hypertrophie ventriculaire gauche. Sous l'angle étiologique, on citera par exemple le fait que l'échographie couplée au doppler est la méthode de choix pour préciser l'existence et le degré d'une sténose ou insuffisance valvulaire cardiaque.

On peut simplifier en considérant simplement que l'**échographie-doppler** cardiaque est devenue le prolongement naturel de l'examen clinique chez un patient suspect d'IC.

De plus, de nouvelles modalités d'échocardiographie-doppler, en particulier le doppler tissulaire, le « color-kinésis » et l'échographie de contraste, viendront probablement dans les années à venir renforcer l'outil pour ce qui est du diagnostic et de la quantification d'une IC.

Les limites de la méthode tiennent dans la faible échogénicité de certains patients et dans le caractère très opérateur dépendant de la méthode.

À côté de l'**échographie-doppler** cardiaque, d'autres méthodes d'imagerie non invasive sont utilisées dans le bilan et le diagnostic d'une IC. La mesure isotopique de la FEVG est considérée par la majorité des auteurs comme l'examen de référence. La fraction d'éjection isotopique normale est (comme pour l'échographie) de 60 ± 10 %. Il s'agit d'un examen qui est fiable et reproductible. Il est par contre plus coûteux que l'échographie cardiaque.

Certaines modalités du scanner, de l'IRM, ont été utilisées plus récemment pour quantifier la fonction ventriculaire gauche et pour apprécier la masse ventriculaire gauche. Leur application clinique reste à ce stade très préliminaire, soit pour des raisons proprement méthodologiques, soit plus prosaïquement pour des questions de disponibilité de matériel (IRM).

II. 4.3 - Pour compléter le bilan diagnostique, il est parfois de nécessaire de recourir à des explorations invasives

La plus ancienne est la mesure du débit cardiaque couplée à une prise des pressions à la petite circulation (artère pulmonaire, capillaires pulmonaires) lors d'un cathétérisme utilisant une sonde dite de SWAN-GANZ. La pression capillaire pulmonaire est un reflet de la pression diastolique ventriculaire gauche, l'élévation de cette dernière, en particulier de sa composante télédiastolique, étant pratiquement synonyme d'IC. De la même façon, la pression intra-auriculaire droite est habituellement un reflet des pressions diastoliques et télédiastoliques du ventricule droit. Le cathétérisme de la petite circulation peut être associé à une prise de pressions directe intraventriculaire gauche, l'examen hémodynamique complet comportant également une angiographie ventriculaire gauche (et très habituellement chez les patients à fort risque vasculaire) et une coronarographie.

L'angiographie ventriculaire gauche est, avec l'échographie et la méthode isotopique, la troisième technique donnant accès à la FEVG qui est le paramètre habituel d'évaluation du muscle ventriculaire gauche en pratique clinique.

Il faut mentionner la difficulté particulière du diagnostic de certitude de l'IC de type diastolique pure (FEVG $\geqslant$ 50 %), en particulier chez le sujet âgé. Dans cette population, il est parfaitement banal d'observer un certain degré de **Dyspnée** d'effort dont peut se plaindre le patient. Il est tout aussi banal de constater une hypertrophie ventriculaire gauche modérée, souvent limitée au septum sous-aortique. Faire la part, dans ce cas précis, entre une **dyspnée** d'origine cardiaque faisant porter le diagnostic d'IC, et une **dyspnée** d'origine non cardiaque : pulmonaire, peut être extrêmement difficile. Ce diagnostic peut être d'autant difficile qu'il n'existe pas de critère parfaitement défini de diagnostic de l'**IC diastolique**. Un certain nombre d'indices tirés de l'examen écho-doppler ont été proposés. Là encore, leur multiplicité témoigne clairement de leur imperfection. Il paraît hors de question de proposer une exploration invasive avec un cathétérisme droit à l'ensemble des patients posant le problème diagnostique d'une **dyspnée**. Même les techniques invasives ne permettent pas toujours de répondre de façon formelle à la question posée. Ces examens sont des examens qui comportent une morbidité non nulle et une mortalité faible, mais également non nulle.

Finalement, le diagnostic d'IC repose donc, avant tout, sur une expertise clinique, soigneuse, associée, pour la quasi-totalité des patients, à des explorations non invasives dominées par l'**échographie-doppler** cardiaque.

Au terme de ce bilan, le plus souvent un diagnostic raisonnablement confiant peut être posé.

Reste, et cela est particulièrement vrai chez les sujets âgés, que des difficultés diagnostiques extrêmes peuvent être rencontrées sans possibilité de trancher, dans la mesure où l'on renoncera plus volontiers, dans cette catégorie de patients fragilisés, à une exploration invasive pour mesurer les pressions et débits cardiaques.

À l'inverse, un certain nombre de patients ont une dysfonction ventriculaire gauche réelle mais totalement asymptomatique. Hors, au moins, un essai thérapeutique (SOLVD) a montré que ce groupe de patients asymptomatiques pouvait bénéficier d'un traitement préventif par IEC.

II.5- Pronostic et traitement

II.5.1- Les FACTEURS PRONOSTIQUES sont multiples : clinique, paraclinique et biologique

Les paramètres cliniques en faveur d'un mauvais pronostic comportent une symptomatologie fonctionnelle marquée. C'est particulièrement le cas des classes III et IV de la NYHA (respectivement **dyspnée** pour les efforts de la vie quotidienne et **dyspnée** de repos). Sont également de mauvais pronostic, la fréquence des décompensations, une mauvaise réponse au traitement entrepris, des antécédents d'arrêt circulatoire ou de syncope, l'existence d'une étiologie non curable (par opposition à une insuffisance cardiaque en rapport avec une cause précise accessible à un traitement spécifique). Signalons également la persistance d'un bruit de galop à l'auscultation.

Les paramètres paracliniques sont de mauvais pronostic (sous traitement) : une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 28 %, un index cardiaque $< 2{,}5$ l/min/m^2 (l'index cardiaque est le débit cardiaque rapporté à la surface corporelle), un diamètre en télédiastole du ventricule gauche > 80 mm (normale $\leqslant 55$ mm) et, une pression capillaire pulmonaire (paramètre obtenu lors du cathétérisme droit) > 16 mmHg.

Des paramètres biologiques simples, comme une insuffisance rénale ou une hyponatrémie, sont de mauvais pronostic. En relation directe avec la **réaction neuro-hormonale**, des taux plasmatiques élevés de noradrénaline, d'endothéline et de peptides natriurétiques, sont également de mauvais pronostic.

Il existe un paramètre intégratif qu'il faut impérativement mentionné et qui est devenu, ces dernières années, un paramètre essentiel dans le choix du traitement et dans la classification pronostique des patients, il s'agit de la mesure de la consommation maximale d'oxygène ou VO2 max. Celle-ci est considérée comme témoignant d'un mauvais pronostic, lorsqu'elle est < 14 ml/mn/kg.

Pour conclure sur ce paragraphe concernant les éléments du pronostic, il faut mentionner un certain nombre de paramètres rythmologiques. La constatation de troubles du rythme ventriculaire (lambeaux de tachycardie ventriculaire ou, a fortiori, épisodes de tachycardie ventriculaire soutenue). L'existence de troubles du rythme supraventriculaire, l'existence de potentiels tardifs positifs, et enfin l'altération de la variabilité sinusale, sont tous des éléments en faveur d'un mauvais pronostic du patient.

L'IC reste une maladie grave. Une évaluation précise du pronostic est éminemment souhaitable, dans la mesure où les options thérapeutiques dépendent de façon critique, de ce paramètre, par exemple en ce qui concerne la décision d'une éventuelle mise sur liste de greffe cardiaque.

II.5.2- Traitements

Repos, régime sans sel, dérivés de la digitaline, ont longtemps constitué le traitement de base et même l'unique traitement proposé aux patients en IC.

Dans un deuxième temps, des solutions thérapeutiques non pharmacologiques, au premier rang desquelles la transplantation cardiaque, ont été proposées avec, dans un certain nombre de cas, un pronostic transformé pour les patients.

La vraie révolution thérapeutique est apparue à la fin des années 80 avec l'introduction, de façon quasi systématique, des IEC. Très récemment, plusieurs essais contrôlés ont démontré un bénéfice, en terme de morbidité mais également de mortalité, du traitement bêtabloquant qui avait été longtemps considéré comme contre-indiqué dans cette pathologie.

Nous allons faire une description plus analytique du traitement de l'IC après ce bref aperçu chronologique.

II.5.2.1- Traitements non pharmacologiques

Si le repos reste indiqué lors des phases de décompensation, la rééducation fonctionnelle c'est-à-dire en pratique une activité physique de type isotonique régulière, est proposée chez les patients en IC chronique. Un bénéfice fonctionnel sur la capacité d'exercice a été démontré par ce type d'entraînement.

Le régime sans sel reste d'actualité. Faut-il encore moduler cette prescription, un régime sans sel très strict ne concerne que les patients en phase décompensée. Pour les autres, la puissance du traitement pharmacologique, en particulier diurétique, permet de maintenir une ration sodée certes modérée, mais compatible avec le maintien d'une alimentation correcte. Cela est particulièrement crucial chez le sujet âgé, souvent dénutri par ailleurs.

II.5.2.2- Traitements pharmacologiques

Traitement diurétique

Il s'agit d'un traitement de type palliatif qui vise à lutter contre la rétention hydrosodée, très tôt initiée dans l'IC comme nous l'avons vu. Les diurétiques les plus employés sont les diurétiques de type furosémide. L'association à la spironolactone est fortement conseillée dans la mesure où cela permet une action synergique et logique, ainsi que le maintien de l'homéostasie potassique, et enfin dans la mesure où la spironolactone participe au contrôle de la **réaction neuro-hormonale**, (l'aldostérone est un des effecteurs finaux du système rénine-angiotensine).

Les IEC sont devenus le traitement indispensable de l'IC à fonction systolique altérée. Plusieurs grands essais thérapeutiques ont montré un bénéfice tout à fait net, à la fois en terme de morbidité mais surtout en terme de mortalité. Plus récemment, les antagonistes de l'angiotensine II (ou Sartan, ou encore ARA II) semblent posséder le même bénéfice, même si le recul à leur sujet reste encore limité.

Longtemps, les bêtabloquants ont été considérés comme contre indiqués dans l'IC. Mais dans la décennie 90, les bêtabloquants (Carvedilol, Bisoprolol) sont devenus également un traitement démontré de l'IC à fonction systolique altérée, y compris dans ses formes plus sévères. Ils doivent être introduits très précautionneusement et titrés de façon progressive sous contrôle renforcé des paramètres rythmiques et hémodynamiques.

Les autres traitements pharmacologiques

Les dérivés de la digitaline n'ont pas fait la preuve d'un bénéfice en terme de mortalité. Ils ont, par contre, un bénéfice fonctionnel en terme de prévention des hospitalisations pour récidives d'IC aiguë. Ils peuvent être utilisés en deuxième intention chez des patients ayant une fonction systolique altérée, surtout s'ils sont en arythmie complète par fibrillation auriculaire.

Tous les autres médicaments visant à renforcer la contractilité (non digitaliques) sont contre indiqués en traitement oral au long cours : les essais réalisés avec ce type de produit ont presque toujours été interrompus pour un excès de mortalité dans le groupe traité.

D'autres pistes thérapeutiques ont été explorées avec plus ou moins de succès, et ne sont pas encore utilisées actuellement en pratique clinique quotidienne.

On peut citer : les inhibiteurs de la NEP, la pentoxyfilline (substance dotée d'une action anticytokine), le lévosimendan (classe des sensibilisateurs des myofilaments contractiles au calcium). On pourrait encore citer des antagonistes des récepteurs de la vasopressine, des inhibiteurs des métalloprotéinases, des anti TNFα, et enfin l'hormone de croissance dont les résultats restent controversés.

II.5.2.3- Traitements non pharmacologiques

Le traitement non pharmacologique est dominé par la transplantation cardiaque dont les résultats ont été transformés depuis l'introduction de nouvelles méthodes d'immunosuppression (cyclosporines). La survie à 5 ans est de 70 % dans une population de malades initialement extrêmement sévères par définition.

Un certain nombre de cœurs « artificiels » comportant des assistances totales, cœur droit-cœur gauche, ou des assistances partielles (ventriculaires gauches), des assistances qui

peuvent être a priori considérées comme temporaires ou des assistances définitives (le cœur du patient étant explanté).

Dans tous les cas, il n'y a pas, à ce jour, de cœur artificiel réellement satisfaisant et utilisé à grande échelle. La place de ces systèmes d'assistance reste en pratique de constituer un pont vers une transplantation. La miniaturisation et le perfectionnement des technologies amènera peut-être à terme l'implantation d'un cœur totalement artificiel.

D'autres techniques ont été proposées et plus ou moins rapidement abandonnées. Il s'agit de la cardiomyoplastie, et plus récemment, de l'opération de BATISTA qui consistait à enlever un morceau de paroi ventriculaire gauche ; certaines équipes recommandent une réparation de la valve mitrale incompétente.

Tout récemment, le système ACORN (qui est encore au stade de l'évalutation) consiste à empêcher la progression du remodelage ventriculaire, (c'est-à-dire de sa dilatation progressive) par la mise en place d'un sac péricardique. Les résultats préliminaires sont très encourageants.

Il faut encore citer les perspectives ouvertes par les thérapies cellulaires et géniques : l'administration de VeGF (amélioration de la vascularisation myocardique), la greffe de cellules embryonnaires humaines au sein du myocarde : ces cellules embryonnaires vont se différencier en cardiomyocytes et améliorer les performances contractiles.

Pour conclure sur ces méthodes non pharmacologiques, on peut considérer qu'actuellement, en dehors de la transplantation cardiaque, il existe une méthode qui a déjà démontré un bénéfice en terme de capacité fonctionnelle et dont on attend les résultats concernant la mortalité, il s'agit de la stimulation cardiaque par l'implantation d'une pacemaker, ce pacemaker étant, dans cette situation particulière, biventriculaire, c'est-à-dire que contrairement aux stimulateurs cardiaques mis en place pour des bradycardies excessives, il vise à resynchroniser les deux ventricules stimulés simultanément.

Le traitement du syndrome de l'IC vient donc d'être passé en revue de façon rapide. Il faut, pour terminer ce chapitre, conclure sur la nécessité absolue de traiter la cause lorsque celle-ci est accessible à un traitement spécifique : correction chirurgicale d'une valvulopathie, correction médicamenteuse d'une hypertension artérielle, revascularisation coronaire par angioplastie ou pontage, lorsque la cardiopathie est de nature ischémique. Il peut s'agir également d'un arrêt de la consommation d'alcool, de l'arrêt d'une chimiothérapie anthracyclique. Cette liste n'est pas exhaustive.

Pour conclure sur le traitement de l'IC, la multiplicité des traitements proposés témoigne de leur imperfection.

Actuellement, au plan pharmacologique, pour ce qui concerne les IC à fonction systolique altérée, il est indispensable que tous les patients aient un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un bêtabloquant lorsque cela est possible, et pour presque tous, un traitement diurétique.

Pour les patients au pronostic le plus mauvais, la greffe cardiaque reste la seule alternative validée.

À court terme, la resynchronisation ventriculaire par stimulation atrio-biventriculaire semble prometteuse, en attendant les résultats de plusieurs essais en cours, pour juger de son efficacité sur la mortalité.

À moyen ou long terme, la greffe cellulaire et/ou les thérapies géniques sont certainement une voie également prometteuse.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- BRAUNWALD. Heart disease : A text book of cardiovascular medecine, 6th Edition (2001) : p. 479-652, W.B. SAUNDERS COMPANY.

2- BREITHARD G, ZANNAD F, ADRAGO P. A new look at the heart in heart failure. Eur. Heart. J., 2002, 4, Supplement D.

MOTS CLEFS

Dyspnée
Échographie-doppler
Hypertrophie myocardique
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
Insuffisance cardiaque diastolique
Insuffisance cardiaque systolique
Réaction neuro-hormonale

BIOFORMA

PRINCIPES ET PLACE DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES (HORS BIOLOGIE MÉDICALE) DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DU TRAITEMENT DES AFFECTIONS CARDIAQUES

I. ÉCHOGRAPHIE - DOPPLER CARDIAQUE (E. GARBARZ)

I.1- Introduction

L'échographie-doppler (ED) cardiaque est une technique d'**imagerie non invasive**, utilisée en routine dans l'exploration de tous les patients suspects d'une cardiopathie et/ou d'une lésion des gros troncs artériels ou veineux intra-thoraciques.

L'examen est un examen qui donne des informations à la fois de type anatomique et des informations fonctionnelles, puisque l'échographie couplée au doppler permet une approche des pressions régnant dans les différentes cavités et également, la possibilité de mesurer les paramètres circulatoires tel que le débit cardiaque.

Il s'agit, comme nous l'avons dit, d'un examen non invasif, atraumatique et répétable. Compte tenu de l'ensemble des informations qu'il fournit, il a réduit ou supprimé les indications d'un certain nombre d'autres examens complémentaires de la pratique cardiologique comme le phonomécanogramme (examen qui n'est actuellement plus pratiqué), et surtout le cathétérisme cardiaque.

I.2- Principes physiques

Il va au-delà de l'objectif de cet article de détailler les principes physiques qui sous-tendent l'échographie-doppler cardiaque. Rappelons simplement que le principe de base est l'émission (par des sondes dédiées) d'**ultrasons**. Ces ultrasons vont être réfléchis de façon différentielle par les structures rencontrées au cours de leur trajet au travers de l'organisme. Le capteur qui émet les ultrasons, est également capable de capter leur écho réfléchi.

Il faut également rappeler, qu'à côté de l'échocardiographie proprement dite, les techniques doppler (qui sont associées), reposent sur l'effet du même nom : l'effet-doppler. Dans le cas du cœur, est appliqué aux hématies circulantes. La réflexion, par ces dernières, des ultrasons induits varie avec leur vitesse, la vitesse des hématies représentant en l'occurrence la vitesse du sang circulant au travers des cavités cardiaques et des gros vaisseaux de la base du cœur. Finalement, l'équation simplifiée Grad.Pression $= 4\,(\text{vitesse})^2$ permet de passer des vitesses circulatoires aux pressions.

I.3- Principales modalités

Il faut d'emblée souligner qu'il existe deux façons de réaliser l'acquisition des images.

La première est la plus ancienne, la plus universellement réalisée, il s'agit du procédé qui est réellement et totalement non invasif, **l'échographie transthoracique (ETT**) : la sonde d'échographie est placée sur la paroi thoracique.

Dans un deuxième temps, a été développée une technique partiellement invasive, puisque les cristaux émettant les ultrasons sont situés sur un endoscope qui est introduit (par la bouche) dans l'œsophage et l'estomac : **l'échographie trans-œsophagienne (ETO)**. Compte tenu des données anatomiques (proximité du tube digestif haut et des structures cardiaques, en particulier oreillette gauche et aorte thoracique), il existe un gain tout à fait important en terme de qualité d'imagerie, au prix d'une mortalité pratiquement nulle et d'une morbidité tout à fait marginale.

L'**ETO** est une technique endoscopique qui est réalisée après prémédication locale oropharyngée simple, sous prémédication légère (benzodiazépine d'action rapide) soit dans certaines équipes, sous neurolept-analgésie (réalisée par un anesthésiste).

Pour être complet, signalons la possibilité de réaliser dans une circonstance très particulière c'est-à-dire pendant une chirurgie cardiaque, des échographies épicardiques. Dans ce cas, la sonde est placée sur la paroi du cœur en per-opératoire, l'indication étant essentiellement la vérification extemporanée d'une chirurgie valvulaire mitrale reconstructrice.

En échographie (**ETT** ou **ETO**), les données d'échographie sont obtenues suivant deux grands modes : tout d'abord le mode temps-mouvement ou TM (figure 1). Elle est utilisée essentiellement pour effectuer avec précision des mesures d'épaisseur de paroi ou de diamètre cavitaire (ventricules, oreillettes, aorte).

La deuxième grande technique d'acquisition est celle qui est appelée très habituellement échographie bidimensionnelle. Celle-ci permet un abord d'ensemble de toutes les structures cardiaques durant le cycle systole-diastole avec une appréciation, cette fois, semi-quantitative du fonctionnement du muscle ventriculaire mais également du fonctionnement des valves cardiaques. Cette dernière modalité est la modalité de base de tout examen échocardiographique.

À côté du TM et de l'imagerie bidimensionnelle (figure 2) qui fournissent des données de type anatomique, l'examen doppler est dédié à la mesure des vitesses du sang intra (ou parfois des parois cf. infra) cardiaques.

Au sein des techniques doppler, on distingue encore plusieurs modes.

Le plus anciennement utilisé est le mode dit « doppler pulsé » qui permet de définir le niveau de vitesse circulatoire dans un endroit précis, défini par l'opérateur. Le doppler continu (figure 3) n'a pas la résolution spatiale du doppler pulsé mais permet, par contre, de mesurer des vitesses très élevées comme celles que l'on rencontre dans les rétrécissements valvulaires et dans certaines cardiopathies congénitales avec shunt intracardiaque. Le doppler à codage couleur (figure 4) permet, en attribuant à chaque niveau de vitesse dans l'espace une certaine couleur, une appréciation subjective mais globale des niveaux de vitesse circulatoire à l'intérieur des différentes cavités cardiaques et au travers des différentes valves cardiaques.

Les appareils modernes permettent de coupler dans le même temps, sur l'imagerie anatomique donnée par l'examen bidimensionnel, une mesure des vitesses par effet doppler pulsé, continu ou couleur. Il s'agit bien d'un examen, combinant en temps réel, données de structures et données fonctionnelles ou hémodynamiques.

À côte de ces fonctionnalités traditionnelles, bases de l'examen, il faut mentionner plusieurs développements récemment introduits et pour certains, déjà utilisés en pratique clinique quotidienne.

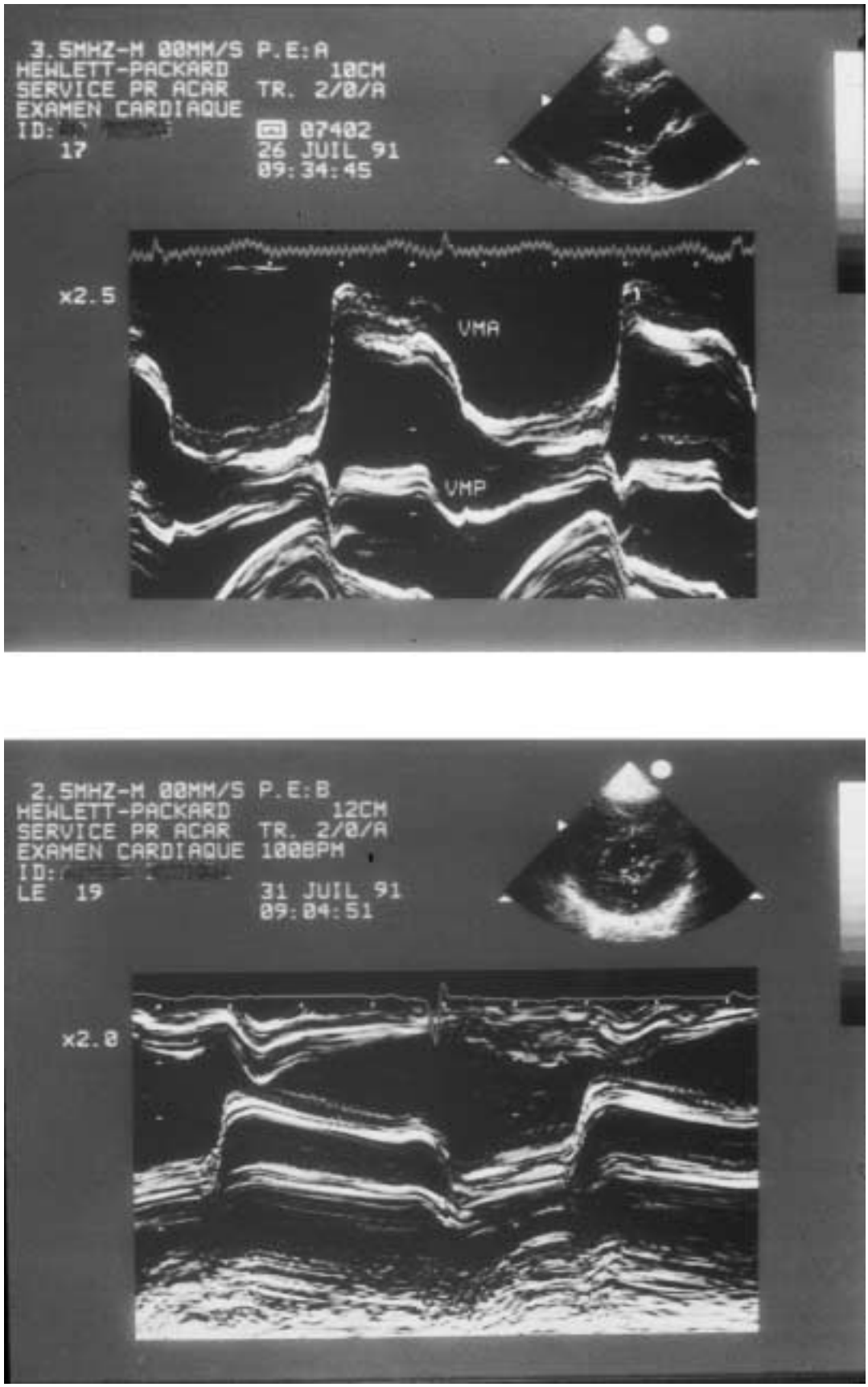


Figure 1 : *Échographie en mode T.M. (temps-mouvement)*

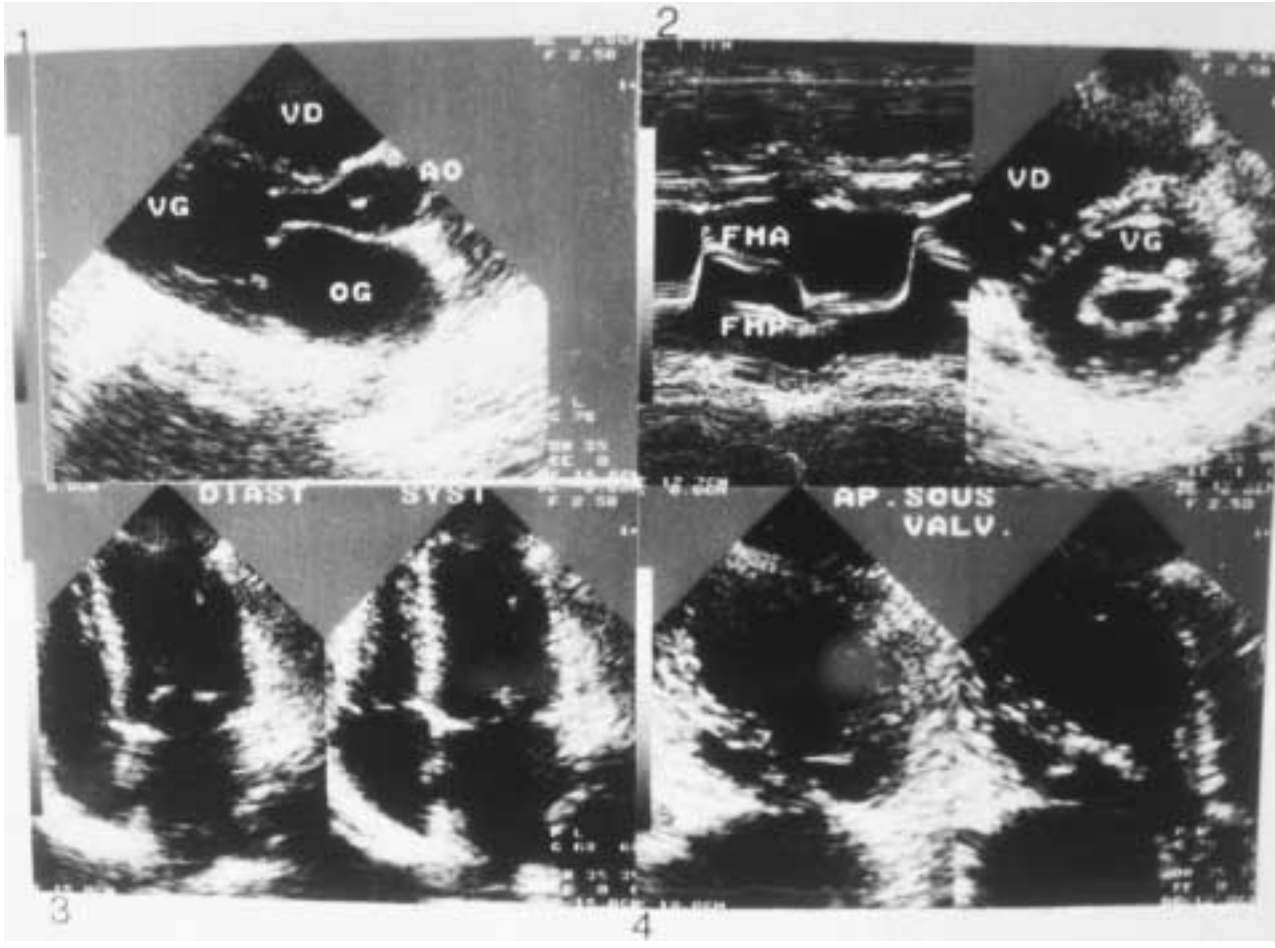


Figure 2 : *Image bidimensionnelle (sténose mitrale)*

On peut citer le doppler dit « tissulaire » dans lequel il s'agit non plus de mesurer les vitesses du sang circulant à l'intérieur des cavités, mais la vitesse des parois du cœur, les vitesses des parois pouvant donner des informations sur, par exemple, la force de contraction d'un segment de muscle ventriculaire gauche.

Le « color kinésis » est surtout un procédé mathématique de codage qui permet de faciliter le travail de l'observateur, pour ce qui concerne la cinétique des parois du ventricule gauche, et aidant ainsi à mieux apprécier, là encore, la contractilité myocardique.

L'échocardiographie de contraste est une technique qui est utilisée de longue date dans sa forme la plus primitive, c'est-à-dire l'injection de micro-bulles par voie intraveineuse périphérique à la recherche d'un passage anormal des ces bulles au travers, par exemple, du septum inter-auriculaire.

Plus récemment, on a développé des produits de contraste vrais, injectables par voie intraveineuse périphérique ou par voie intra-artérielle coronaire. Ces produits de contraste lorsqu'ils sont injectés par voie intra-coronaire, permettent de déceler une anomalie de la perfusion myocardique distale. Les produits de contraste injectés par voie intraveineuse périphérique n'opacifient que très peu le myocarde mais par contre, aident à délimiter la contraction myocardique renforçant l'échogénicité du contenu du ventricule gauche.

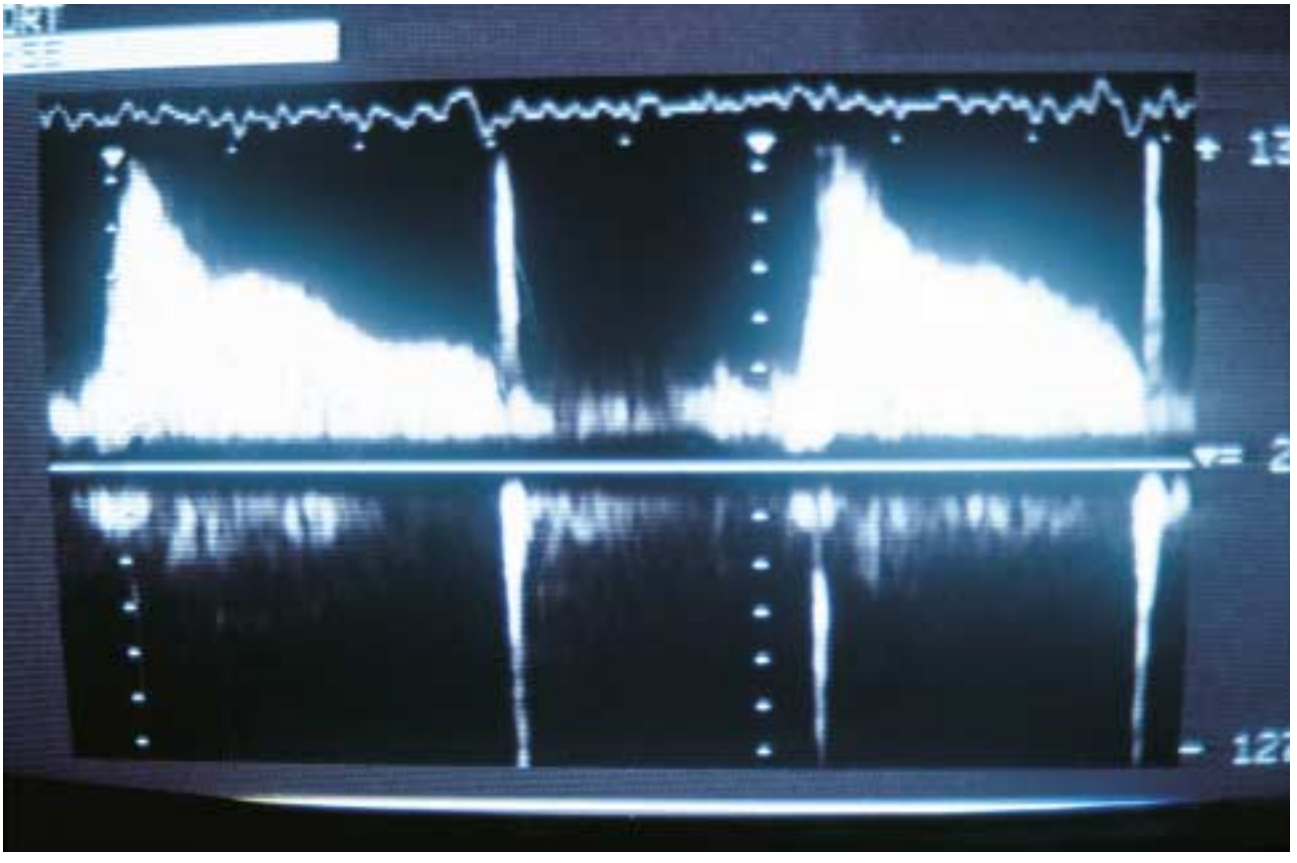


Figure 3 : *Doppler continu*

L'échographie tridimensionnelle est, comme son nom l'indique, une vision en trois dimensions (reconstruite à partir d'une acquisition dans une série de plans de l'espace). Son développement depuis quelques années n'a pas encore abouti à une utilisation de routine, même si cette technique est intéressante, dans les cardiopathies congénitales complexes notamment où l'on peut, d'un seul coup d'œil, apprécier les caractéristiques d'une communication inter-auriculaire par exemple.

À l'inverse, les échographies dites « de stress » sont définitivement rentrées dans la pratique cardiologique. Elles sont devenues un des outils essentiels dans l'évaluation des coronaropathies. Le stress peut être un stress de type physiologique, il s'agit alors d'une échographie d'effort (l'effort étant réalisé sur une bicyclette ergométrique fixe, ou mieux, sur un pédalier horizontal permettant au patient de pédaler en orthostatisme et d'améliorer ainsi la qualité de l'imagerie). Le stress le plus habituel est cependant un stress de type pharmacologique par la perfusion par voie intraveineuse d'un produit inotrope et chronotrope positif : la Dobutamine. La drogue est infusée de façon régulière en augmentant les doses toutes les 3 minutes sous la surveillance de la contractilité des diverses parois du cœur et aussi, sous surveillance continue de l'ECG et de la pression artérielle.

Il faut, pour être complet, citer les échographies après injection intraveineuse de Persantine. Le stress est en l'occurrence une vasodilatation distale permettant de mettre en évidence, là encore, un trouble de la contractilité qui sera cette fois en rapport avec un « vol coronaire » des territoires sains par des territoires desservis par une coronaire sténosée.

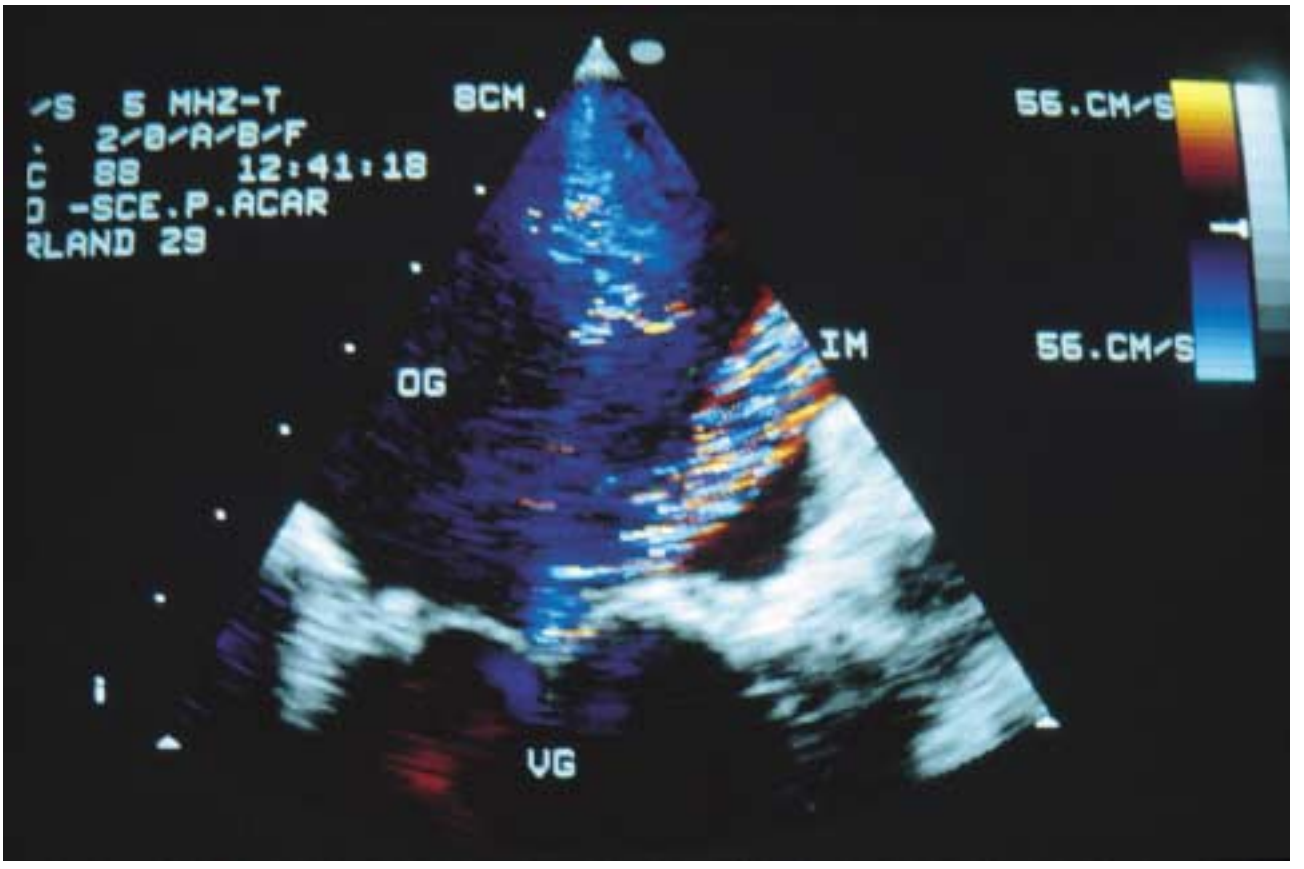


Figure 4 : *Doppler à codage couleur*

I.4- Indications

Les indications d'échographie cardiaque sont extrêmement larges. L'échocardiographie est devenue le prolongement de l'examen clinique et à ce titre, cet examen doit être réalisé chez tout patient suspect d'une cardiopathie (soit qu'il consulte pour un symptôme anormal, soit que l'examen physique du patient ait permis de déceler une anomalie comme un souffle). L'indication peut être encore plus large puisque l'échocardiographie est volontiers demandée par les anesthésistes avant une chirurgie lourde au même titre que l'était la radiographie de thorax il y a quelques années.

I.5- Contre-indications

Il n'y a pas de contre indication à proprement parler de l'**ETT**. Il faut signaler qu'un certain de nombre de patients sont peu, voire complètement anéchogènes (5 à 10 % des patients) et que l'examen apportera peu ou pas d'informations dans ce cas. C'est également dans ce paragraphe qu'il faut rappeler qu'il s'agit d'un examen subjectif très opérateur-dépendant (c'est en réalité son principal inconvénient).

Il existe par contre des contre-indications vraies à l'**ETO** : il s'agit des lésions de l'œsophage, en particulier, le diverticule œsophagien et les lésions de la muqueuse œsophagienne comme une œsophagite grave ou l'existence de varices œsophagiennes.

I.6- Résultats

Détailler l'ensemble des informations apportées par l'échographie-doppler cardiaque, revient pratiquement à passer en revue l'ensemble de la cardiologie, et va bien évidemment au-delà de l'objet de cet article. Nous allons essayer simplement de schématiser les principales informations données par cette technique d'imagerie complémentaire.

I.6.1- Échographie transthoracique

L'ED permet d'analyser la force de contraction globale du ventricule gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche-fraction de raccourcissement). Il permet d'analyser également la contractilité segment per segment du ventricule gauche, ce qui permet d'aborder le diagnostic des coronaropathies ou cardiopathies ischémiques.

Concernant toujours le ventricule gauche, l'échocardiographie permet de mesurer l'épaisseur des parois et les dimensions de la cavité ventriculaire gauche, permettant ainsi le diagnostic positif d'hypertrophie myocardique. Si la dysfonction cardiaque de type systolique est diagnostiquée simplement par une baisse significative de la force de contraction (cf chapitre sur l'insuffisance cardiaque), les techniques doppler couplées à l'imagerie bidimensionnelle permettent une appréciation au moins partielle de la fonction diastolique et donc, de définir les insuffisances cardiaques diastoliques.

Le domaine où l'ED a permis le plus de progrès est certainement celui des valvulopathies cardiaques. En effet, jusqu'à l'avènement de cet outil, le diagnostic de valvulopathie, et surtout le diagnostic de sévérité reposait sur une technique invasive, le cathétérisme cardiaque (angiographies ventriculaires et aortiques). Actuellement, l'ED est l'examen de référence en matière de lésions valvulaires et permet, dans un grand nombre de cas, d'éviter l'examen hémodynamique invasif.

À côté des valvulopathies natives, l'ED est l'examen de choix dans le suivi après prothèse valvulaire cardiaque puisqu'il permet l'étude du gradient de pression au travers de la prothèse, ce dernier étant le principal indice de perméabilité de celle-ci.

Le ventricule gauche est entouré d'une séreuse ou péricarde. Normalement, l'espace intra-péricardique est virtuel, ne contenant que quelques millilitres de liquide (ceci permettant le frottement non abrasif des deux feuillets du péricarde). L'ED est l'examen de choix, si ce n'est le seul examen, qui permettent un diagnostic fiable d'épanchement intra-péricardique ou péricardite, et également le diagnostic de sévérité puisqu'un certain nombre de ces épanchements intra-péricardiques peuvent gênés le fonctionnement du cœur lui-même (tamponnade).

Comme précisé, nous ne pouvons détailler ici l'ensemble des données d'un examen échocardiographique mais il faut citer encore le diagnostic des tumeurs intra-cardiaques, le diagnostic anatomique et fonctionnel de la plupart des cardiopathies congénitales (communication inter-auriculaire, communication interventriculaire, tétralogie de FALLOT, etc…).

I.6.2- Échographie trans-œsophagienne (figure 5)

L'**ETO**, compte tenu de la proximité anatomique de la sonde d'échographie avec l'oreillette gauche et l'aorte thoracique, est l'examen de choix lorsque l'on recherche une thrombose à l'intérieur de la cavité auriculaire gauche.

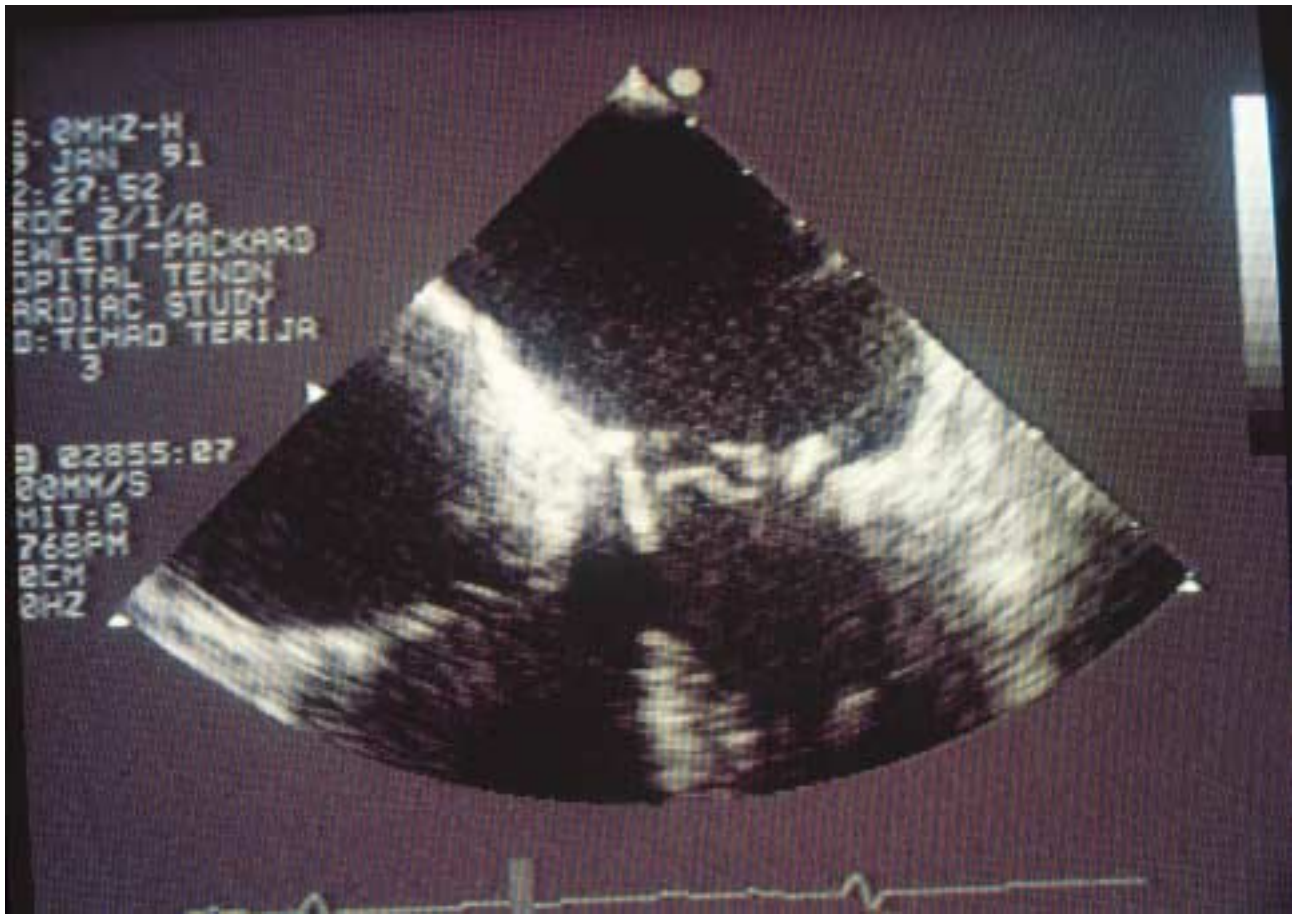


Figure 5 : *Exemple d'échographie transœsophagienne (ETO) (coupe 4 cavités)*

L'**ETO** est également l'examen de choix pour l'étude l'aorte thoracique (dissection aortique, anévrisme de l'aorte thoracique).

L'**ETO** est également indiquée dans le bilan des endocardites infectieuses puisqu'elle permet avec une sensibilité-spécificité nettement plus grande que l'**ETT**, de faire le diagnostic de végétations et surtout, d'abcès compliquant le cours d'une endocardite valvulaire ou prothèse.

Le dernier domaine sur lequel nous voudrions insister, est l'étude des prothèses valvulaires cardiaques, en particulier l'étude des prothèses valvulaires mitrales. Par voie transthoracique, les ultrasons sont en effet gênés par le métal qui est le constituant quasi exclusif de ces prothèses.

I.6.3- Échographies de stress

Il s'agit d'une technique plus limitative en terme de champ pathologique, puisqu'il s'agit de techniques dédiées à l'étude de la pathologie coronaire.

L'**échographie de stress** et en particulier, l'échographie-Dobutamine, permet le dépistage et le suivi sous traitement du patient coronarien. L'ischémie qui peut être provoquée au cours de ces techniques, témoigne du caractère fonctionnel d'une sténose coronaire.

L'**échographie de stress** est également utilisée au décours d'un infarctus ou lors de la prise en charge d'une dysfonction ventriculaire gauche sévère chez un patient coronarien, dans la

mesure où elle permet de mettre en évidence ce que l'on appelle une viabilité résiduelle (cf. chapitre sur la maladie coronaire). Les techniques d'**échographie de stress** sont en concurrence avec d'autres tests de provocation d'ischémie, tests d'effort conventionnels et scintigraphies myocardiques, La sensibilité-spécificité des échographies de stress semblant être du même ordre que celle des méthodes isotopiques, est supérieure à l'épreuve d'effort conventionnelle sur bicyclette ergométrique ou tapis roulant.

I.7- Conclusion

L'échographie-doppler est devenue l'outil principal du diagnostic positif, du diagnostic étiologique et du diagnostic de sévérité, de la quasi totalité des cardiopathies rencontrées en pratique clinique.

L'ED est devenue le prolongement de l'examen clinique et doit être réalisée chez tout patient suspect de cardiopathie (au même titre que l'ECG).

Dans certains contextes pathologiques, **l'échographie standard transthoracique** sera complétée par une **échographie semi-invasive trans-œsophagienne**.

L'**échographie de stress** est un outil très performant dans le dépistage et le suivi des coronaropathies.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- BRAUNWALD, Heart Disease : A textbook of cardiovascular medecine, 6th Edition (2001) : p. 160-237, W.B. SAUNDERS COMPANY.

2- OTTO, The practice of clinical echocardiography. W.B. SAUNDERS COMPANY, 1997.

MOTS CLÉS

Échographie trans-œsophagienne (ETO)

Échographie transthoracique (ETT)

Échographie de stress

Imagerie non invasive

Ultrasons

II. ANGIOGRAPHIE CORONAIRE (CORONAROGRAPHIE) (E. BONNEFOY)

La **coronarographie** ou **angiographie coronaire** définit l'anatomie des artères coronaires. Elle permet la visualisation des principales artères coronaires et de leur branche de bifurcation et fournit une évaluation des sténoses responsables des symptômes cliniques : angor, **angor instable**, **infarctus** du **myocarde**.

II.1- Indications

L'**angiographie coronaire** est réalisée principalement dans 2 indications : a) des symptômes non contrôlés par le traitement médical, et plus particulièrement à la phase aiguë de l'**infarctus** du **myocarde** et pour le traitement des **angors instables**, b) la nécessité d'une évaluation pronostique par exemple à distance d'un **syndrome coronarien aigu**.

L'**angiographie coronaire** ne donne pas d'information sur la signification physiologique des lésions coronaires qu'elle met en évidence. Elle peut à ce titre être complétée par des techniques doppler ou des mesures des pressions intracoronaires donnant des informations sur la nature des flux.

Elle reste le gold-standard pour toute décision d'**angioplastie** ou de **chirurgie cardiaque**.

II.2- Méthode

La **coronarographie** implique la mise en place de cathéters dans les artères coronaires, en passant par l'aorte sous contrôle fluoroscopique, à partir d'un point d'accès artériel périphérique, habituellement radial ou fémoral. Un produit de contraste iodé est injecté dans les coronaires dont l'image radiologique est fixée sur un film ou un support numérique.

Le tronc **coronaire gauche** ou la **coronaire droite** sont sélectivement cathétérisés et plusieurs images sous des angles différents (incidences) des réseaux coronariens gauches et droits sont obtenues. L'examen se déroule habituellement de la façon suivante : le ventricule gauche est d'abord opacifié (figure 1) de façon à apprécier sa cinétique globale et identifier d'éventuelles anomalies localisées qui orienteraient plus spécifiquement vers une localisation coronaire particulière. Ensuite, la **coronaire gauche** ou droite, l'ordre est indifférent, est opacifiée. On recherchera un rétrécissement sur un ou plusieurs axes coronaires (figure 2 et 3), une obstruction coronaire (figure 4).

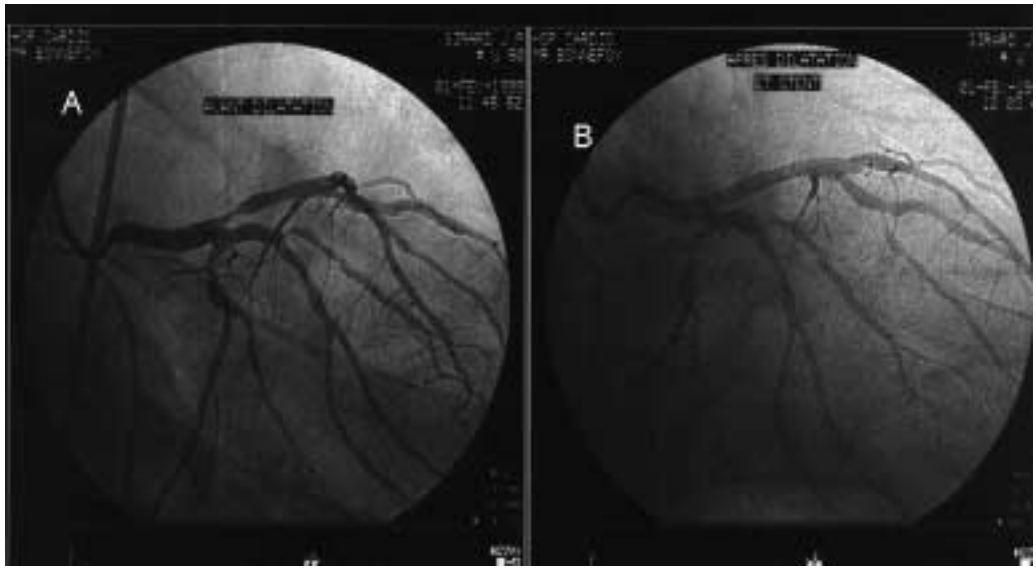


Figure 1 : *Coronaire gauche.*
Il existe une sténose de l'IVA (image de gauche) qui est traitée par angioplastie et mise en place d'un Stent (image de droite).

Figure 2 : *Coronaire droite (CD).*
Sténose serrée dans la partie moyenne de la CD (image de gauche) traitée par angioplastie et mise en place d'un Stent (image de droite).

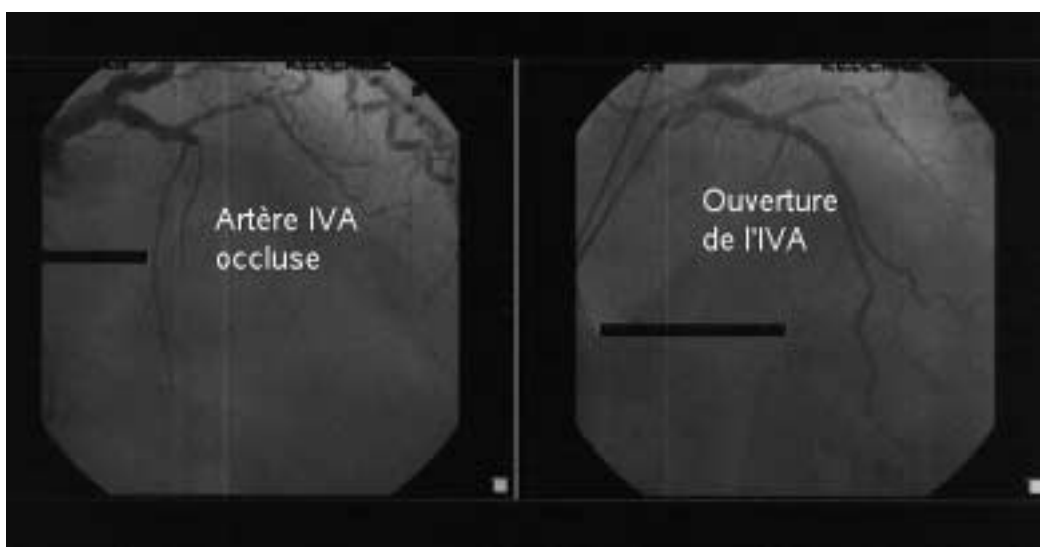


Figure 3 :*Occlusion de l'IVA à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde avant (image de gauche) et après (image de droite) désocclusion et angioplastie de l'obstruction coronaire.*

L'examen dure de 15-30 minutes en fonction de l'expérience de l'opérateur, de la difficulté rencontrée pour cathétériser les coronaires, des test pharmacologiques utilisés. Il est en effet possible, lorsque les coronaires sont saines, de rechercher un **spasme coronaire** par l'injection d'une petite dose d'**ergonovine**, un vasoconstricteur.

L'introducteur artériel est retiré immédiatement après la fin de la procédure.

Un pansement compressif est alors appliqué sur le point de ponction et maintenu en place par une contention élastique. Celle-ci est retirée quelques heures plus tard. La voie fémorale impose une immobilisation allongée de 6-8 heures. La voie radiale autorise le lever immédiat du patient.

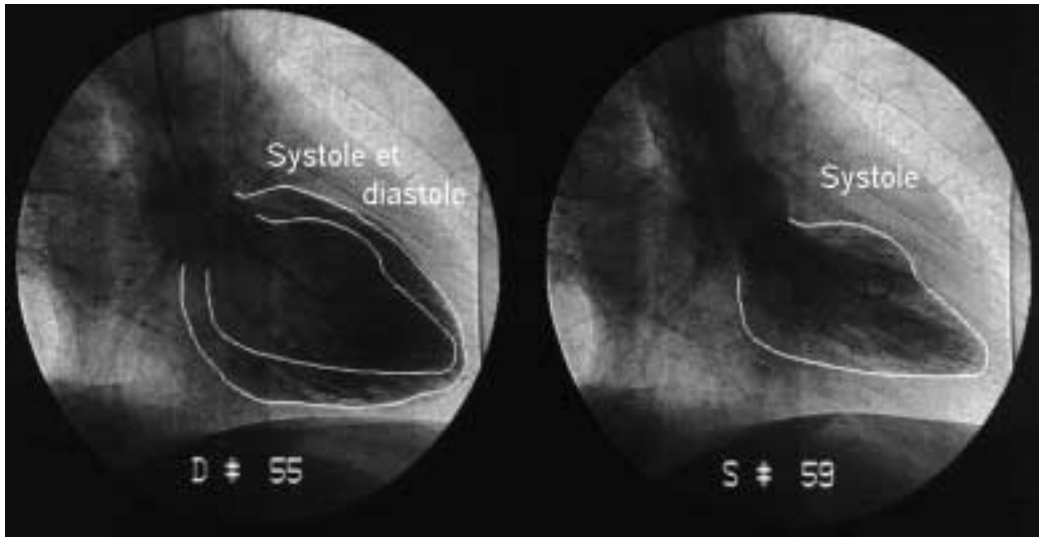


Figure 4 : *Ventriculographie normale.*

Depuis les débuts de l'angiographie des progrès importants ont été accomplis en terme de simplification et de sécurité pour les patients comme pour les médecins. Plus particulièrement, ces améliorations ont porté sur la qualité des introducteurs artériels, des cathéters de **coronarographie**, la tolérance des produits de contraste iodés, et la qualité de l'imagerie numérique.

II.3- Résultats

À la phase aiguë d'un **infarctus** du **myocarde**, l'artère est habituellement occluse (figure 4). Lors des **angors instables** on retrouvera des lésions dites complexes, c'est à dire que leur bord est très irrégulier et qu'il existe dans la lumière un aspect inhomogène qui évoque du **thrombus**. Chez les patients qui présentent un angor stable mais suffisamment sévère pour justifier une **coronarographie**, on rencontre plutôt des lésions très serrées, d'aspect lisse. Habituellement, lorsqu'une lésion coronaire est identifiée dans un tel contexte clinique, elle est traitée, si cela est possible, par **angioplastie** coronaire (figures 2,3 et 4)

II.4- Risques

Le **risque** d'une angiographie de routine est très faible. La mortalité est de moins de 0.1 % et le **risque** vasculaire cérébral de moins de 0.07 %. Les principales complications liées à la procédure concernent surtout le site d'accès vasculaire (0.5 %) et les réactions au produit de contraste iodé, mineures (3 %) ou majeures (0.1 %).

III. LES EXPLORATIONS CARDIOLOGIQUES EN MÉDECINE NUCLÉAIRE (J.Y. DEVAUX)

Dominées par la recherche de l'ischémie myocardique et ses conséquences, les explorations isotopiques en cardiologie représentent une part importante de l'activité des services de médecine nucléaire, tant en nombre de patients que de la diversité dans les modalités de réalisation des actes.

III.1- Apport de la scintigraphie myocardique dans l'ischémie myocardique

III.1.1- Que rechercher dans l'ischémie ?

III.1.1.1- La mise en évidence d'une atteinte coronaire :

La scintigraphie myocardique se justifie dans le triple objectif d'apporter les arguments d'existence de l'atteinte vasculaire coronaire, de son siège en terme de territoire vasculaire et d'extension avec comme aboutissement une quantification de la proportion de myocarde ischémique.

III.1.1.2- L'évaluation du degré de sténose :

À partir de l'indice de fixation du **traceur** sur le myocarde lésé, une estimation du degré de sténose du segment artériel peut être proposée ainsi que l'évaluation de son retentissement sur le lit d'aval.

*III.1.1.3- La recherche de la **resténose***

Exploration non invasive, la scintigraphie permet de facilement vérifier l'efficacité de la reperfusion sans devoir recourir à une nouvelle coronarographie.

La scintigraphie étudie la perfusion myocardique à partir d'un grand nombre d'images en coupe (**tomoscintigraphie**) orientées selon les trois axes principaux du cœur.

III.1.2- Les traceurs de l'ischémie myocardique

*III.1.2.1- Le **thallium***

Le *chlorure de thallium* est historiquement le premier traceur à avoir été injecté dans cette indication. Malgré des caractéristiques physiques et dosimétriques peu favorables, le chlorure de thallium reste encore le traceur le plus couramment utilisé dans le monde, principalement en raison du phénomène de **redistribution** qu'il permet de mettre en évidence.

*III.1.2.2- Les **traceurs technétiés***

Nécessitant une préparation avant administration et peu rentables dans une utilisation unitaire, les traceurs technétiés (*sestamibi et tetrofosmin*) offrent cependant une plus grande souplesse de disponibilité, surtout pour les petites structures, éloignées des centres de production des radioéléments. N'ayant qu'une redistribution faible voire nulle, ces traceurs ont longtemps été considérés par beaucoup comme limités dans leur emploi. Cette attitude n'est plus justifiée avec les protocoles actuels.

III.1.3- Les tests de provocation

III.1.3.1- Pourquoi faire ?

L'adaptation myocardique à l'ischémie est souvent remarquable tant que la sténose n'est pas très serrée. Il est donc nécessaire de dévoiler une ischémie latente par des manœuvres destinées à augmenter le contraste entre territoires situés en aval de cette sténose et territoires sains. Deux grandes catégories de test de provocation peuvent être proposées : le test d'effort et le test pharmacologique, lui-même sub-divisé en trois épreuves distinctes.

III.1.3.2- Le test d'effort (figure 1)

Le traceur est injecté à l'acmé d'une épreuve d'effort réalisée en milieu cardiologique. Le test d'effort a pour lui son caractère physiologique et naturel, ainsi que l'augmentation parallèle de la consommation d'oxygène avec l'accélération cardiaque. De plus il autorise la réalisation concomitante d'une véritable étude électrocardiographique qui contribue également au diagnostic [Tavel, 1999].

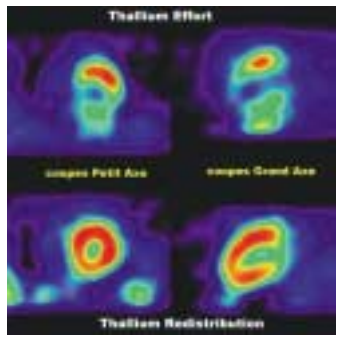


Figure 1 : *Tomoscintigraphie du myocarde effort-redistribution (thallium 201). À l'effort, on observe une lacune complète de fixation des territoires apical, septal et inférieur. À la phase de redistribution, la perfusion se normalise, attestant du caractère réversible de l'ischémie.*

*III.1.3.3- Le test au **dipyridamole** (Persantine®) (figure 2)*

Principalement destiné aux patients incapables de réaliser une épreuve d'effort à un niveau suffisant, ce test a pour but d'augmenter le débit coronaire par vasodilatation directe. Bien qu'efficace, il est moins « physiologique » que l'effort, en particulier du fait de son absence d'action sur la consommation d'oxygène. Le plus souvent bien toléré, le test au dipyridamole ne peut être pratiqué chez des patients sujets à des bronchospasmes, présentant un angor instable ou encore un BAV du 2e ou 3e degré.

*III.1.3.4- Le test à l'**adénosine***

Agissant par le même mécanisme que le dipyridamole, l'adénosine a l'avantage d'une durée de vie plus courte (10 sec. vs 6 h). Ce test présente cependant des contre-indications identiques.

*III.1.3.5- Le test à la **dobutamine***

La dobutamine accroît la demande en oxygène des myocytes par son action inotrope et chronotrope. La vasodilatation coronaire n'est donc que le résultat de l'augmentation du

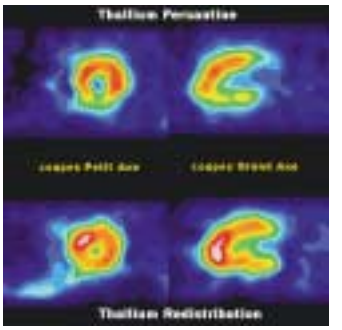


Figure 2 : *Tomoscintigraphie du myocarde dipyridamole-redistribution (thallium 201). L'action du vasodilatateur coronarien provoque une hypoperfusion des territoires inférieur et postérieur. La nette amélioration de la perfusion à la phase de redistribution démontre la présence d'une ischémie presque complètement réversible.*

travail cardiaque. Essentiellement réservé aux patients inaptes aux tests précédents, il est peu pratiqué en routine clinique [Elhendy, 1999].

III.1.4- Les critères d'interprétation

L'analyse visuelle et surtout quantitative de la scintigraphie permet de caractériser l'ischémie en fonction des quatre points suivants :

– la localisation

– l'extension

– la sévérité

– la réversibilité

Ce dernier point nécessite la comparaison de la scintigraphie sous stress avec une scintigraphie réalisée à l'état de base et/ou de **redistribution** selon le traceur utilisé [Machecourt, 1994].

III.1.5- La recherche d'une atteinte de la microcirculation (figure 3)

Résultant classiquement d'une atteinte des gros troncs coronaires par des plaques d'athérome, l'ischémie myocardique est aussi parfois la conséquence d'une altération de la vasomotricité des vaisseaux intramyocardiques de petit calibre. Cette atteinte accompagne certaines cardiomyopathies, en particulier dans la maladie hypertensive, le diabète et certaines maladies systémiques (sarcoïdose, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, myopathie…). L'atteinte microcirculatoire est mise en évidence par l'amélioration de la perfusion provoquée par l'administration de médicaments **inhibiteurs calciques** [Kahan, 1986].

III.2- Étude de la fonction ventriculaire

La ventriculographie isotopique étudie la fonction ventriculaire contractile globale. Elle est l'élément clé de l'évaluation du retentissement de l'insuffisance cardiaque.

III.2.1- Les traceurs de la fonction ventriculaire

Sauf pour les études dites du premier passage, où l'enregistrement ne porte que sur quelques cycles cardiaques, il est nécessaire de disposer d'un traceur qui reste longtemps

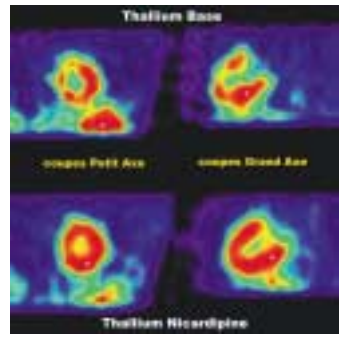


Figure 3 : *Tomoscintigraphie du myocarde base-nicardipine (thallium 201). À l'état de base, l'atteinte de la microcirculation entraîne une forte hétérogénéité diffuse de la fixation du traceur sur le myocarde. Une heure après la prise de l'inhibiteur calcique, une amélioration de la perfusion globale est manifeste.*

intravasculaire. Deux vecteurs sont utilisés, quelques fois *l'albumine marquée au technétium*, mais surtout les propres hématies du patient, prétraitées par du pyrophosphate stanneux ce qui permet de les marquer ensuite par du *technétium*. La réalisation d'images est alors possible pendant deux à trois heures. Cette durée est suffisante pour éventuellement réaliser plusieurs enregistrements successifs.

La ventriculographie repose sur le principe d'une prise d'images à des instants différents dans le cycle, par une **synchronisation** sur l'activité électrique du cœur (ECG). Elle comporte à la fois une étude globale, prenant en compte la totalité d'un ventricule, le plus souvent le gauche, et une étude segmentaire appelée également régionale, où chaque territoire pariétal est analysé indépendamment [Daou, 2001]. Elle permet deux types d'appréciation.

III.2.2- Une appréciation qualitative de la contraction pariétale (figure 4)

Cette évaluation repose, d'abord sur l'analyse de la cinétique des parois par la présentation « en boucle » des images du cycle de contraction myocardique, sur les différences dans le tracé des **contours** cavitaires sur les images en télédiastole et télésystole, enfin sur l'examen des images paramétriques dites d'amplitude et de phase.

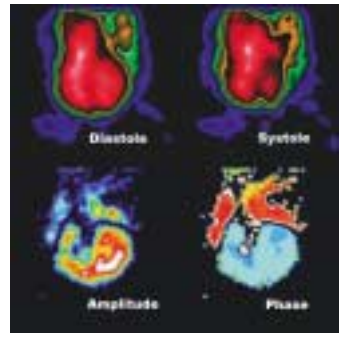


Figure 4 : *Ventriculographie isotopique, sujet au repos (globules rouges technétium 99 m) La comparaison des images en diastole et systole montre la bonne contractilité des différents segments myocardiques, confirmée par les images fonctionnelles d'amplitude et de phase ;*

III.2.2.1- L'image d'**amplitude** permet la discrimination spatiale des zones ventriculaires selon l'intensité de la modification de volume au cours du cycle.

III.2.2.2- L'image de **phase** renseigne sur l'existence éventuelle d'une dyskinésie temporelle, par exemple la mise en évidence d'un mouvement paradoxal associé à un anévrysme ventriculaire. Une analyse de phase encore plus évoluée permet de rechercher des anomalies temporelles fines comme celles associées à la **dysplasie arythmogène** du ventricule droit (**DAVD**) [Kinoshita, 1995]

III.2.3- Une appréciation quantitative de la fonction « pompe »

Il s'agit de la mesure de la **fraction d'éjection**. Elle correspond au pourcentage du volume sanguin présent dans la cavité au moment de son remplissage maximal qui est éjecté lors de la contraction. Cette mesure porte d'abord sur la globalité de la cavité, mais des calculs de fractions d'éjection régionales, voire même pixel par pixel, sont réalisables.

Les normes :

Les valeurs obtenues tant sur le ventricule gauche que droit, doivent être rapportées aux normes du laboratoire effecteur. Les valeurs normales habituelles s'échelonnent de 60 à 70 % pour le ventricule gauche et de 45 à 55 % pour le droit.

III.2.4- Les critères d'interprétation

À partir des informations visuelles et quantitatives fournies par la ventriculographie, on peut classer la mobilité pariétale en cinq stades :

– Normale *(figure 5)*

– hypokinétique faible ou modérée

– hypokinétique sévère *(figure 6)*

– akinétique *(figure 7)*

– dyskinétique (mouvement paradoxal)

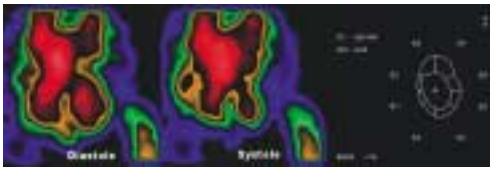


Figure 5 : *Ventriculographie isotopique, sujet au repos (globules rouges technétium 99 m). La valeur de fraction d'éjection à 64 % se situe dans la zone de normalité. L'analyse de la cinétique pariétale ne montre pas d'anomalie de la contractilité.*

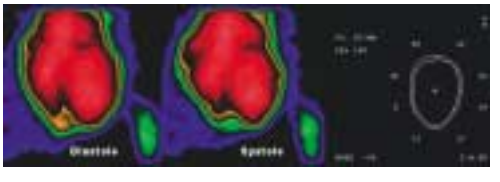


Figure 6 : *Ventriculographie isotopique, sujet au repos (globules rouges technétium 99 m). Forte dilatation des cavités ventriculaires. Le contour du ventricule gauche révèle une hypokinésie sévère globale. La fraction d'éjection est effondrée à 16 %.*

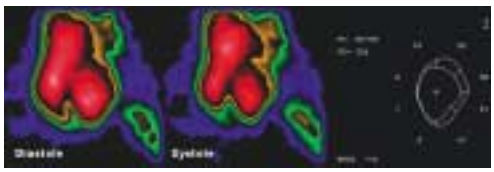


Figure 7 : *Ventriculographie isotopique, sujet au repos (globules rouges technétium 99 m). La fonction ventriculaire gauche est modérément altérée avec une fraction d'éjection à 35 %, mais l'analyse de la cinétique régionale montre clairement une akinésie du segment septal.*

III.2.5- Les indications principales de la ventriculographie sont :

III.2.5.1- le bilan pré-opératoire, tant pour la chirurgie cardiovasculaire que pour toute autre intervention, viscérale ou orthopédique.

III.2.5.2- la recherche de la répercussion de l'ischémie myocardique et des séquelles de l'infarctus du myocarde, en particulier de la poche anévrysmale *(figure 8)*.

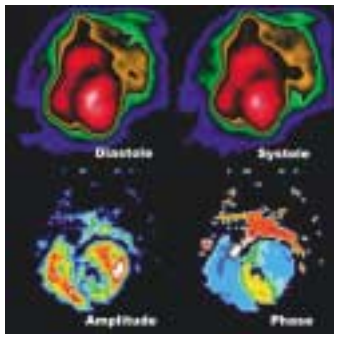


Figure 8 : *Ventriculographie isotopique, sujet au repos (globules rouges technétium 99 m). L'image fonctionnelle de phase montre dans la région septale la présence d'une modification du temps de dilatation maximale, traduisant l'existence d'un anévrysme ventriculaire, séquelle d'un infarctus du myocarde.*

III.2.5.3- le bilan pré-transplantation

III.2.5.4- le suivi de la chimiothérapie par certains antimitotiques particulièrement cardiotoxiques.

III.2.6- Les tests de sensibilisation

Comme pour la scintigraphie myocardique, l'évaluation de la fonction ventriculaire peut être sensibilisée par des modifications de l'état de base.

L'étude comporte alors trois temps : un enregistrement dans les conditions basales, un second dans les conditions modifiées (effort ou médicament) suivi d'un troisième recueil de données dans une phase dite de récupération.

III.2.6.1- L'épreuve d'effort (pédalage le plus souvent) établit un plateau à un niveau sous-maximal maintenu pendant les quelques minutes de l'enregistrement des données. Il permet de contrôler l'**adaptation** myocardique à l'effort *(figure 9)* et est intéressant dans l'évaluation préopératoire des valvulopathies [Shaw, 1998].

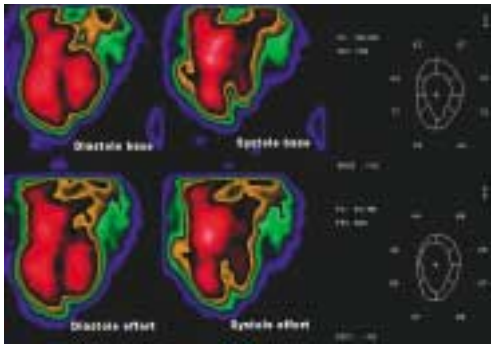


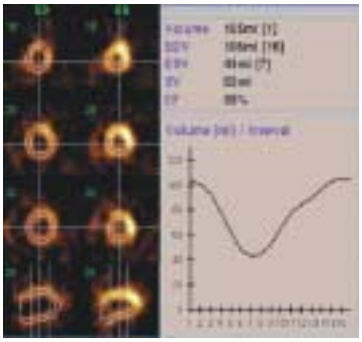
Figure 9 : *Ventriculographie isotopique, repos-effort (globules rouges technétium 99 m). À l'état de repos, la fonction ventriculaire de ce sujet est correcte avec une fraction d'éjection à 70 %. Le même examen réalisé lors d'un effort modéré montre l'inadaptation du myocarde avec une chute de la fraction d'éjection à 60 % et l'apparition d'une hypokinésie antéro-septale.*

III.2.6.2- La perfusion en continu de dobutamine est un bon substitut à l'effort et trouve sa justification chez des patients incapables de maintenir un effort constant (exemple des sujets atteints de myopathie).

Un autre type de test comporte l'administration d'inhibiteurs calciques dont la durée d'action est à la fois plus lente et plus durable que la dobutamine. Dans ce cas deux enregistrements sont réalisés, un dans les conditions de base, l'autre sous l'action du médicament, donnant des indications potentielles sur son effet à long terme, en particulier dans les atteintes microcirculatoires [Kahan, 1990].

III.3- Tomographie synchronisée à l'ECG (« Gated SPECT »)

Cette nouvelle technique d'exploration conjugue les avantages de la tomoscintigraphie myocardique et de la ventriculographie isotopique. Le principe est d'utiliser un traceur technétié pour visualiser le muscle cardiaque et d'enregistrer des images tomographiques synchronisées à l'ECG (*figure 10*). Grâce à une seule acquisition des images un peu plus complexe que la tomoscintigraphie, cet examen permet d'extraire d'une part des informations sur la perfusion myocardique, et fournit d'autre part les limites internes du ventricule donnant ainsi accès aux paramètres de la fonction [Bavelaar-Croon 2001]. Une standardisation de la technique renforce encore la puissance de cette méthode et la fait devenir actuellement l'examen de référence en matière d'exploration de l'ischémie myocardique[Germano, 1997] .



cliché dû à l'obligeance de
P. Y. Marie, CHU Nancy.

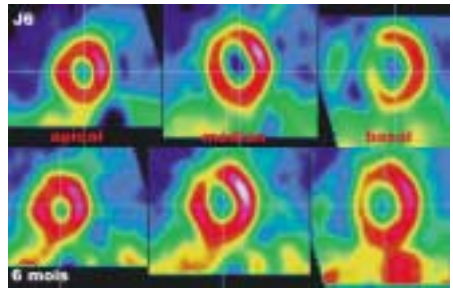
Figure 10 : *Tomoscintigraphie du myocarde synchronisée à l'ECG (sestamibi-technétium 99 m)-Gated SPECT*

III.4- Étude de l'atteinte myocardique

La réduction de la perfusion myocardique entraîne des lésions plus ou moins sévères. Les traitements proposés dans l'ischémie visent d'une part à rétablir puis à maintenir la qualité de la perfusion, d'autre part à aider les cellules myocardiques à mieux résister à cette réduction de l'apport sanguin. Selon l'efficacité du traitement, quatre stades d'atteinte myocardique peuvent être définis à partir de deux paramètres, la qualité de la perfusion et la valeur de la fonction contractile :

III.4.1- Les quatre stades de l'atteinte :

III.4.1.1- En cas d'ischémie transitoire, la fonction contractile est plus ou moins diminuée mais le métabolisme des myocytes est conservé (*figure 11*).



cliché dû à l'obligeance de
P. Y. Marie, CHU Nancy.

Figure 11 : *Tomoscintigraphie du myocarde repos (sestamibi –technétium 99 m)*
Etude de la perfusion du territoire antéroseptal, respectivement 6 jours et 6 mois après dilatation de l'artère coronaire interventriculaire antérieure montre la bonne reperméabilisation du territoire lésé.

III.4.1.2- Dès lors que l'ischémie devient permanente, une akinésie nette est observée dans le territoire, on parle alors de **sidération**.

III.4.1.3- Au stade d'**hibernation**, à l'absence de contractilité vient s'ajouter une réduction significative du métabolisme cellulaire.

III.4.1.4- En l'absence de récupération, la **nécrose** s'installe, puis les fibres myocardiques sont remplacées par des fibres collagènes, c'est la **fibrose**.

III.4.2- Les traceurs de la viabilité

III.4.2.1- Le ***fluoro-déoxy-glucose*** (FDG), émetteur de positons, reste le traceur de référence, attestant de l'existence d'un métabolisme myocardique résiduel. Mais cet examen nécessite un appareillage spécialisé qui n'est pas largement répandu [Knuuti, 1994], [Auerbach, 1999].

III.4.2.2- Le *thallium*, est utilisé dans des conditions proches de celles décrites plus haut. Afin d'accroître la performance de l'examen, des images peuvent être réalisées 24 h après l'injection, laissant le temps au traceur d'atteindre des régions dont le métabolisme est très réduit [Morse, 1999] (*figure 12*).

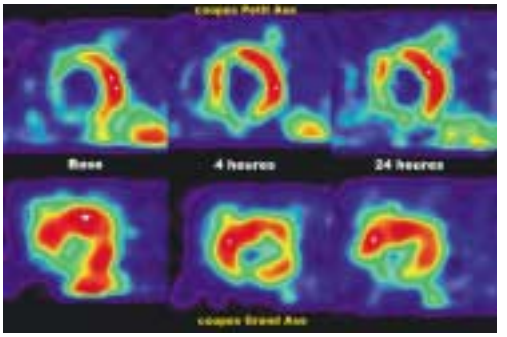


Figure 12 : *Tomoscintigraphie du myocarde base-reprise à 4 heures puis 24 heures post-injection (thallium 201).*
Hypofixation très marquée des parois antérieure, septale, apicale et inférieure. À la 4e heure, l'amélioration nette de la perfusion antérieure et septale, qui persiste à la 24e heure, confirme l'existence d'une viabilité myocardique dans ces deux territoires. En revanche, il n'existe pas de signe en faveur d'une viabilité dans le territoire apico-inférieur.

III.4.2.3- Les *traceurs technétiés* sont moins utilisés dans cette indication spécifique, mais leur rôle tend à augmenter du fait du développement de la technique du Gated SPECT [Gunning, 1999].

III.4.2.4- Les acides gras marqués, traduisant au mieux les variations métaboliques dans l'apport énergétique du myocarde, n'ont cependant pas encore fait la preuve définitive de leur intérêt pronostique chez l'homme [Yang, 1999].

III.5- Le pronostic des sujets insuffisants cardiaques

À un stade avancé de la maladie, l'insuffisance cardiaque s'accompagne d'une désensibilisation des **récepteurs béta-adrénergiques** par internalisation. Un examen spécifique, faisant appel à un précurseur des cathécolamines, la *methyl-iodo-benzyl-guanidine* (**mIBG**), apporte directement une évaluation de cette atteinte. Il existe en effet une corrélation entre la diminution du nombre de récepteurs fonctionnels et l'indice de fixation de la mIBG sur le myocarde [Cohen-Solal, 1999] (*figure 13*). Cet indice sert donc de critère de sévérité et est utilisé notamment pour l'indication d'une transplantation cardiaque [Merlet 1999].

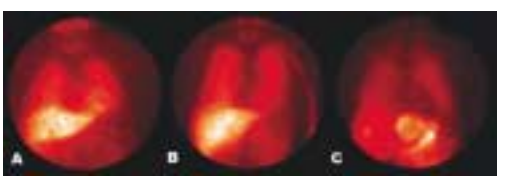


Figure 13 : *Scintigraphies des récepteurs béta-adrénergiques (mIBG Iode 123).*
Patient A : la fixation myocardique est normale (index de fixation à 2, 24) Patient B : On distingue une paroi myocardique amincie, mais l'index de fixation reste supérieur à la limite de 1,2. Patient C : Absence presque complète de fixation sur le myocarde, l'index de fixation est à 1,11, classant ce patient parmi les candidats à une transplantation cardiaque.

BIBLIOGRAPHIE

AUERBACH M.A., SCHÖDER H., HOB C. et al., Prevalence of myocardial viability as detected by positron emission tomography in patients with ischemic cardiomyopathy, Circulation, 1999 ; 99 : 2921-2926.

BAVELAAR-CROON C.D.L., PAUWELS E.K.J., VAN DER WALL E.E., Gated single-photon emission computed tomographic myocardial imaging : a new tool in clinical cardiology, Am. Heart. J., 2001 ; 141,3 : 383-390.

COHEN-SOLAL A., ESANU Y., LOGEART D. et al., Cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in patients with moderate chronic heart failure : relationship with peak oxygen and prognosis, J. Am. Coll. Cardiol., 1999 ; 33 : 759-766.

DAOU D., HAREL F., HELAL B.O., FOURME T., COLIN P., LEBTAHI R., MARIANO-GOULART D., FARAGGI M., SLAMA M., LE GULUDEC D., Electrocardiographically gated blood-pool SPECT and left ventricular function : comparative value of 3 methods for ejection fraction and volume estimation, Eur. J. Nucl. Med., 2001 ; 42,7 : 1043-1049.

ELHENDY A., BAX J.J., VAN DOMBURG et al., Dobutamine stress thallium-201 single photon emission tomography versus echocardiography for evaluation of the extent and location of coronary artery disease late after myocardial infarction, Eur. J. Nucl. Med., 1999 ; 26 : 467-473.

GERMANO G., EREL J., LEWIN H., KAVANAGH P.B., BERMAN D.S., Automatic quantitation of regional myocardial wall motion and thickening from gated technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single photon emission computed tomography, J. Am. Coll. Cardiol., 1997 ; 30 : 1360-1367.

GUNNING M.G., ANAGNOSTOPOULOS C., DAVIES G. et al., Simultaneous assessment of myocardial viability and function for the detection of hibernating myocardium using ECG-gated 99mTc-tetrofosmin emission tomography : a comparison with 201-Tl emission tomography combined with cine magnetic resonance imaging, Nucl. Med. Commun., 1999 ; 20 : 209-214.

KAHAN A., DEVAUX J.Y., AMOR B., MENKES C.J., WEBER S., NITEMBERG A., VENOT A., GUÉRIN F., DEGEORGES M., ROUCAYROL J.C., Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis, New. Engl. J. Med., 1986 ; 34, 22 : 1397-1402.

KAHAN A., DEVAUX J.Y., AMOR B., MENKES C.J., WEBER S., GUERIN F., VENOT A., STRAUCH G., Pharmacodynamic effect of nicardipine on left ventricular function in systemic sclerosis, J. Cardio Pharm., 1990 ; 15 : 249-253.

KINOSHITA O., FONTAINE G., ELIAS J. et al., Time and frequency-domain analyses of the signal-averaged ecg in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia, Circulation, 1995 ; 91 : 715-721.

KNUUTI M.J., SARASTE M., NUUTILA P. et al., Myocardial viability ; fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in prediction of wall motion recovery after revascularization, Am. Heart. J., 1994 ; 127 :785-797.

MACHECOURT J., LONGERE P., FAGRET D. et al., Prognostic value of thallium-201 single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect. Study in 1,926 patients with follow-up at 33 months, J. Am. Coll. Cardiol., 1994 ; 23 : 1096-1106.

MERLET P., BENVENUTI C., MOYSE D. et al., Prognostic value of mIBG imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy, J. Nucl. Med., 1999 ; 40 : 917-923.

MORSE R.W., NOE S., CARAVALHO J., BALINGIT A., TAYLOR A.J., rest-redistribution 201-thallium SPECT imaging for determination of myocardial viability. Relationship among viability, mode of therapy, and long-term prognosis, Chest, 1999 ; 115 : 1621-1626.

SHAW L.J., HEINLE S.K., BORGES NETO S., KESLER K., COLEMAN R.E., JONES R.H., Prognosis by measurements of left ventricular function during exercise, J. Nucl. Med., 1998 ; 39 : 140-146.

TAVEL M.E., SHAAR C., Relation between the electrocardiographie stress test and degree and location of myocardial ischemia, Am. J. Cardio., 1999 ; 84 : 119-124.

YANG J.Y., RUIZ M., CALNON D.A., WATSON D.D., BELLER G.A., GLOVER D.K., Assement of myocardial viability using 123-I-labeled iodophenylpentadecanoic acid at sustained low flow or after acute infarction and reperfusion, J. Nucl. Med., 1999 ; 40 : 821-828.

MORSE R.W., NOE S., CARAVALHO J., BALINGIT A., TAYLOR A.J., Rest-redistribution 201-thallium SPECT imaging for determination of myocardial viability. Relationship among viability, mode of therapy, and long-term prognosis, Chest, 1999 ; 115 : 1621-1626.

SHAW L.J., HEINLE S.K., BORGES NETO S., KESLER K., COLEMAN R.E., JONES R.H., Prognosis by measurements of left ventricular function during exercise, J. Nucl. Med., 1998 ; 39 : 140-146.

TAVEL M.E., SHAAR C., Relation between the electrocardiographic stress test and degree and location of myocardial ischemia, Am. J. Cardio., 1999 ; 84 : 119-124.

YANG J.Y., RUIZ M., CALNON D.A., WATSON D.D., BELLER G.A., GLOVER D.K., Assessment of myocardial viability using 123-I-labeled iodophenylpentadecanoic acid at sustained low flow or after acute infarction and reperfusion, J. Nucl. Med., 1999 ; 40 : 821-828.

IV. IMAGERIE CARDIAQUE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (P.Y. MARIE)

L'IRM est une technique d'exploration non invasive et non irradiante, basée sur la résonance magnétique des protons de l'atome d'hydrogène (H^+) et qui est capable de donner un grand nombre d'informations sur le **fonctionnement cardiaque**.

Le développement des examens d'IRM cardiaque est lié aux possibilités d'imagerie rapide qu'offrent les appareils à haut champ magnétique de conception récente. Ces appareils permettent, en effet, d'analyser la contraction cardiaque (ciné-IRM, tatouage, …), les débits sanguins des gros vaisseaux, la perfusion tissulaire du tissu myocardique et la constitution des parois cardiaques (degré de fibrose, dégénérescence adipeuse, œdème, spectroscopie du pool énergétique intra-cellulaire, …). Grâce à cette multiplicité des informations obtenues sur le fonctionnement et la nature biologique du tissu myocardique, l'IRM cardiaque constitue aussi un outil de recherche très précieux et très évolutif.

En pratique médicale et comparativement aux autres techniques d'imagerie cardiaque (échographie, radiologie, médecine nucléaire), l'IRM constitue déjà la technique de choix : [1] pour analyser les **Atteintes du ventricule droit** et du **péricarde** (dysplasie arythmogène, péricardite constrictive, …) ; [2] dans le bilan diagnostique des **tumeurs**, abcès ou thrombus cardiaque**s** ; [3] lorsque l'on désire mesurer de manière très précise les **volumes** et **fractions d'éjection** des 2 ventricules, ainsi que la masse myocardique ; [4] et pour le bilan non-invasif des **cardiopathies congénitales**.

Toutefois, l'IRM ne peut pas être encore considérée comme une technique d'évaluation simple et routinière du **fonctionnement cardiaque**. Il s'agit, en effet, d'un examen qui est encore assez long (près d'une heure par patient), pour lequel l'analyse des résultats est souvent assez laborieuse et qui ne peut être réalisé que par une équipe très spécialisée, constituée de médecins et de techniciens à la fois spécialistes en IRM et en imagerie cardiaque.

IV.1- Principes et caractéristiques de l'imagerie cardiaque en IRM

Comparativement aux autres techniques d'imagerie, l'IRM présente la propriété de pouvoir faire varier le signal provenant d'un organe donné, en fonction de la nature biologique des tissus : fréquence de résonance, temps de relaxation et concentration des protons H^+.

Très schématiquement, l'IRM nécessite **2 étapes consécutives** de **résonance** et de relaxation, qui ne permettent de lire qu'un nombre limité de « lignes » de l'image et qui doivent donc ***être répétées*** un grand nombre de fois pour obtenir le signal nécessaire à la réalisation de l'ensemble d'une image.

IV.1.1- La première étape est celle de **la résonance**, qui permet de faire **absorber de l'énergie** aux tissus d'un volume donné, en y faisant varier l'aimantation des protons H^+. Cette étape nécessite l'action conjointe, à l'intérieur de l'appareil d'imagerie :

• d'un champ magnétique intense,

• et d'une onde dite de « radio-fréquence », dont les caractéristiques sont identiques à celles des ondes hertziennes que reçoivent nos postes de télévision ou de radio, mais dont la fréquence doit être spécifiquement adaptée aux noyaux étudiés : $\boldsymbol{\omega_0 = \gamma . B_0}$

ω_0 : fréquence de résonance (appelée fréquence de Larmor)

γ : ***rapport gyromagnétique*** (constante propre à chaque noyau)

B_0 : intensité du champ magnétique

Pour l'IRM, la fréquence utilisée sera celle permettant de faire résonner les protons de l'hydrogène, qui sont naturellement présents en grande quantité dans l'eau des tissus de l'organisme, mais aussi au sein des tissus adipeux. Cependant, les fréquences de résonance sont sensiblement différentes entre les H^+ de l'eau et ceux du tissu adipeux, et il sera possible d'obtenir des images provenant plus spécifiquement de la masse hydrique de l'organisme, ou bien du tissu adipeux.

Comme nous le verrons plus loin, ceci peut être très utile pour identifier les foyers adipeux, qui caractérisent certaines **tumeurs** ou maladies cardiaques (lipome, dysplasie arythmogène du **ventricule droit**, …).

IV.1.2- La deuxième étape est celle de la **relaxation**, à l'arrêt de l'onde radio-fréquence. Cette étape est caractérisée par un retour à la situation d'équilibre initiale, avec une **restitution de l'énergie** qui a été emmagasinée lors de la résonance. C'est cette restitution d'énergie qui constitue le signal enregistrable et utilisable pour la réalisation des images.

Cependant, ce signal présente la particularité de diminuer très rapidement et de façon variable en fonction de la nature des tissus analysés. Il s'agit d'une décroissance exponentielle qui est, par exemple, très rapide pour les tissus fibreux et, à l'inverse, particulièrement lente pour les tissus très liquidiens et en particulier pour les tissus œdèmateux (inflammation, infection, cancer, …).

Ainsi, il sera possible d'obtenir, en IRM, des contrastes très variables, en fonction de la nature biologique des tissus et des séquences d'imagerie utilisées :

• Les séquences où les images sont réalisées tardivement dans la relaxation, dites de **pondération T_2**, permettent une visualisation préférentielle des tissus qui émettent encore beaucoup de signal en fin de relaxation, ce qui est le cas des structures hydriques ou des tissus œdémateux (tissus à temps de relaxation long).

De telles séquences peuvent être très informatives dans les pathologies cardiaques qui s'accompagnent d'un œdème (**tumeurs** malignes, myocardite, infarctus aigu, réaction de rejet après transplantation, …), mais aussi pour accroître le contraste entre le sang cavitaire et les parois myocardiques sur certaines séquences utilisées en ciné-IRM (séquences avec refocalisation complète des échos).

• A l'inverse, les séquences, dites de **pondération T_1**, sont conçues pour saturer le signal provenant des structures qui émettent encore beaucoup de signal en fin de relaxation (tissus à temps de relaxation long). Le principe est alors de raccourcir le délai entre les cycles de résonance-relaxation, ou bien d'accroître le signal absorbé lors de chaque résonance. Les structures, ayant une relaxation incomplète à la fin des cycles résonance-relaxation, sont alors incapables d'absorber une quantité adéquate de signal lors des cycles suivants, ce qui entraîne une diminution du signal enregistré.

En pratique, il faut noter que les séquences d'IRM cardiaque sont toutes plus ou moins pondérées en T_1. En effet, les cycles résonance-relaxation sont toujours très rapprochés, de manière à acquérir rapidement les images et limiter la durée des apnées lors des acquisitions.

D'autre part, les séquences très pondérées en T_1 sont à la base du signal enregistré sur les *séquences conventionnelles de ciné-IRM*. Comme cela est illustré en figure 1, il s'agit alors de séquences « sang blanc », caractérisées par un hypersignal du sang cavitaire, sans qu'il y ait l'injection de produit de contraste. Ce fort contraste, entre le sang cavitaire et les parois myocardiques, est lié à une très forte pondération T_1 et à un phénomène « d'entrée de coupe ». En effet, les cycles résonance-relaxation sont alors très rapprochés, ce qui sature le signal provenant des parois myocardiques qui restent en permanence dans le plan de coupe (pondération T_1). Par contre, le sang cavitaire ne fait que passer pendant un court instant dans le plan de coupe et n'est donc pas soumis à une telle saturation du signal (phénomène « d'entrée de coupe »).

C'est aussi avec de telles séquences, pondérées en T_1, qu'il est possible de faire de *l'angiographie-IRM*, après l'injection intra-veineuse d'un produit de contraste, le gadolinium-DTPA. Ce produit présente, en effet, la propriété de diminuer très fortement la durée de la relaxation des protons du sang qui sont situés dans son entourage immédiat. Ainsi, sur des séquences très fortement pondérées en T_1 et où il y a une importante saturation du signal provenant des tissus biologiques, seuls les protons du sang situés au voisinage des molécules de gadolinium auront alors une relaxation complète ou presque, entre les cycles de résonance-relaxation. Sur de telles séquences, le signal enregistré proviendra presque exclusivement du pool sanguin et il sera alors possible de visualiser l'intérieur des vaisseaux et des cavités cardiaques, avec un contraste équivalent à celui obtenu en imagerie radiologique, après l'injection de produit de contraste iodé.

Ainsi, des séquences très pondérées en T_1 sont utilisées en routine pour faire des images du pool sanguin, après l'injection de gadolinium, et il s'agit alors de l'angiographie-IRM. Cependant, comme nous le verrons plus loin, ces séquences avec gadolinium peuvent être aussi utilisées pour étudier la perfusion tissulaire myocardique (technique d'analyse au premier passage) et pour détecter et quantifier d'éventuelles séquelles d'infarctus myocardique (rétention tardive du gadolinium).

• Lorsqu'il n'y a ni pondération T_1, ni pondération T_2, le signal dépend essentiellement de la concentration des protons H^+ et on parle alors d'une **pondération en densité de protons**. Cependant, pour l'IRM cardiaque, de telles séquences sont très peu utilisées car, comme nous l'avons vu précédemment, les différentes séquences sont toutes plus ou moins pondérées en T_1, en raison de la nécessité d'enregistrer rapidement le signal des images (les cycles résonance-relaxation sont très rapprochés).

Ainsi, pour l'IRM cardiaque, comme d'ailleurs pour l'IRM des autres organes, il est possible d'obtenir des images très différentes en fonction de la nature biologique des tissus (liquide sanguin, œdème, fibrose, lipides, ..) et de certains paramètres techniques : fréquence de résonance, pondération T_1 et/ou T_2, … Il est ainsi possible d'obtenir des contrastes originaux et modulables entre les divers tissus d'un organe donné, mais aussi entre les tissus sains et pathologiques. Cette propriété constitue une grande originalité, comparativement aux autres techniques d'imagerie médicale (radiologie, échographie, médecine nucléaire), mais il faut aussi reconnaître qu'elle n'est pas toujours simple à comprendre et à utiliser !

IV.2- Particularités techniques de l'exploration cardiaque en IRM [Boxt, 2000]

L'imagerie cardiaque est une imagerie dynamique pour laquelle il est très souvent nécessaire d'effectuer au moins une vingtaine d'images consécutives dans le cycle cardiaque (analyse cinétique, calcul de flux sanguins, …). En outre, lorsque cela est possible, il est toujours préférable d'enregistrer les images en apnée, car les mouvements respiratoires nuisent à la qualité des images. Le temps d'acquisition par image doit donc être très court, ce qui n'est possible qu'en utilisant des séquences d'acquisition rapide (écho de gradient, fast-spin-echo) sur des aimants puissants et de conception récente : un haut champ magnétique de l'ordre de 1 à 2 Tesla est souhaitable (le signal enregistré est proportionnel au champ magnétique) et les cycles résonance-relaxation doivent pouvoir se succéder à une très haute fréquence (ce qui dépend de la capacité à faire varier rapidement les gradients de champ magnétique dans l'aimant).

Un autre impératif technique est d'obtenir une synchronisation des acquisitions sur l'électrocardiogramme. Dans le cas contraire, le flou cinétique et les artefacts liés aux mouvements cardiaques rendent les images ininterprétables. En pratique, cette synchronisation n'est pas toujours facile, car il y a aussi d'importantes interférences du champ magnétique sur le signal ECG. En respectant certaines précautions (faible distance entre les électrodes, pas de croisement ou de boucle, …) et en modulant l'emplacement des électrodes, il est presque toujours possible d'obtenir un signal ECG adéquate, mais ceci peut prendre du temps !

D'une manière générale, l'examen d'IRM cardiaque est un examen assez long (séquences préliminaires d'orientation, nombreuses coupes pour visualiser l'ensemble du volume cardiaque, …), et les paramètres techniques sont choisis de manière à privilégier la rapidité des acquisitions par rapport à la qualité des images : nombre d'images par cycle cardiaque < 30, 1 seule « lecture » du plan de l'image (1 excitation) et utilisation d'un nombre limité de lignes pour couvrir l'image (généralement, de 128 à 192 lignes de phase).

Avec les appareils à haut champ magnétique (1 à 2 Tesla) de conception récente, capables d'effectuer les cycles résonance-relaxation avec des temps de répétition très courts (< 10 ms), une « coupe » du myocarde en mode cinéma (ciné-IRM) peut être obtenue en moins de 12 à 15 secondes, ce qui autorise la réalisation d'acquisitions en apnée et améliore considérablement la qualité des images.

IV.3- Les principales indications

IV.3.1- Analyse de la cinétique cardiaque : le ciné-IRM *[Hillenbrand, 2000 - Mazur, 2001 - Sinitsyn, 2001 - Van der Geest, 2000]*

L'analyse de la cinétique cardiaque, et en particulier celle de la contraction du ventricule gauche, constitue l'indication la plus fréquente de l'exploration cardiaque en IRM. En effet, dans la plupart des maladies cardiaques, le pronostic des patients est très étroitement lié à l'importance des anomalies de la contractilité du ventricule gauche.

Depuis quelques années, la qualité des images en mode cinéma (ciné-IRM) s'est considérablement améliorée. Ceci est lié au développement de séquences d'écho de gradient très rapides (les temps de répétition des cycles résonance-relaxation sont très courts) et qui ont permis l'enregistrement des images en apnée (les mouvements respiratoires sont très délétères pour la qualité de l'image).

Comme nous l'avons déjà vu précédemment, ces séquences produisent des images où les différentes structures cardiaques sont en hyposignal. Ceci est lié au fait que, restant en permanence dans le plan de coupe, ces différentes structures sont saturées par les ondes radio-fréquences très rapprochées (forte pondération T_1). Par contre, le sang situé dans les cavités cardiaques n'est pas saturé puisqu'il est mobile et ne traverse le plan de coupe que pendant un laps de temps limité (phénomène « d'entrée de coupe »). De manière identique à ce qui est observé en angiographie radiologique, après l'injection de produits de contraste iodés, le sang cavitaire apparaît donc en hypersignal, avec un assez fort contraste par rapport aux parois des cavités cardiaques (figure 1).

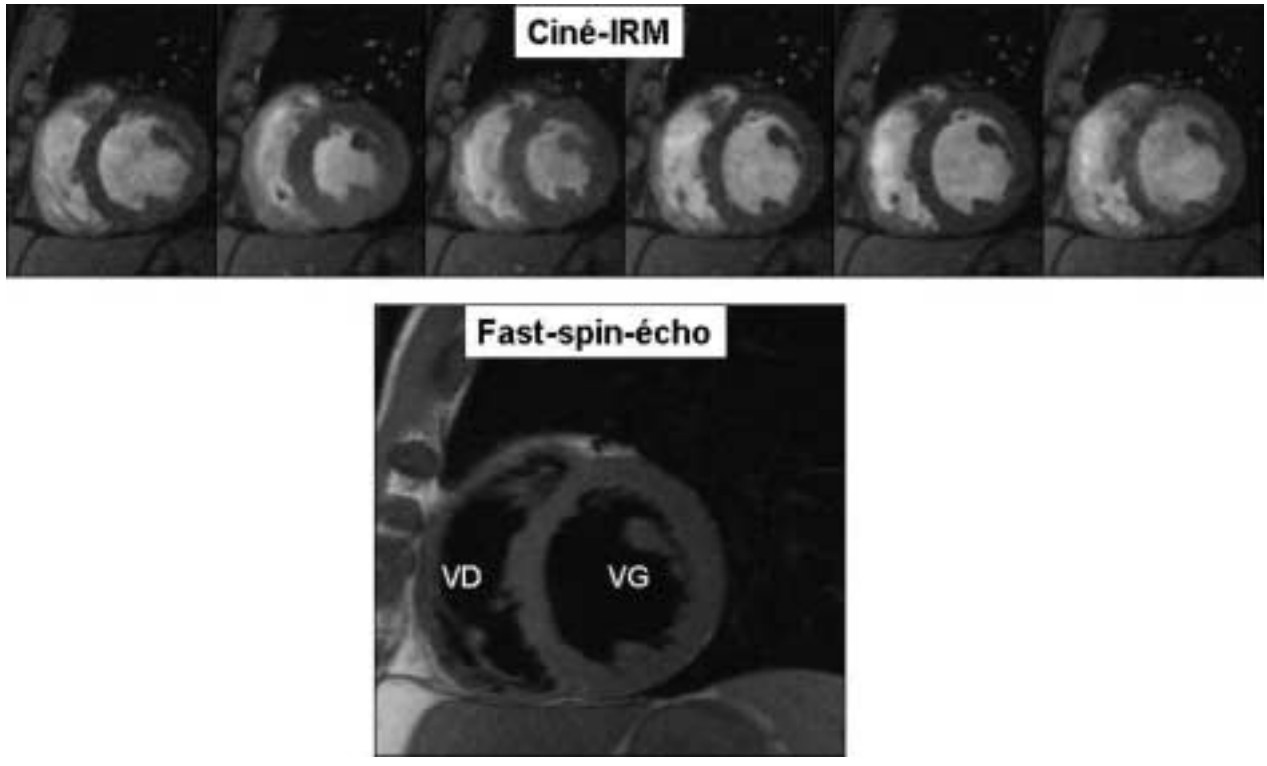


Figure 1 : *Coupe petit-axe, perpendiculaire au grand axe du cœur, chez un sujet sain. Les images dynamiques, issues du ciné-IRM, montrent un épaississement normal des parois du ventricule gauche (VG) et du ventricule droit (VD) lors de la contraction cardiaque. L'image statique diastolique, obtenue en fast-spin-écho, montre l'absence d'anomalie morphologique ou structurale*

Ce contraste entre l'hypersignal sanguin cavitaire et l'hyposignal des parois cardiaques est très important car il conditionne la capacité à délimiter précisément l'endocarde, qui constitue la limite externe de la cavité ventriculaire. Cette délimitation est d'autant plus facile que le ventricule a une cinétique correcte (la stase du sang liée à un bas débit entraîne une saturation plus importante du signal cavitaire) et que la coupe est orientée en incidence « petit axe », perpendiculaire au grand axe du cœur (la saturation du signal sanguin est plus importante dans les incidences « grand-axe », qui sont parallèles au grand-axe du cœur).

Très récemment, ces séquences de ciné-IRM ont été améliorées, en optimisant la quantité de signal enregistré, grâce à une *« refocalisation » complète des échos*. Ces nouvelles séquences associent une pondération T_2 supplémentaire, à la pondération T_1 du ciné-IRM classique. Ceci augmente le signal sanguin cavitaire et améliore très nettement le contraste myocarde-sang,

en particulier lorsqu'il existe une stase sanguine. Le gain en terme de qualité d'image est assez spectaculaire, si bien que le ciné-IRM conventionnel devrait très rapidement être remplacé par ce type de séquence.

En réalisant plusieurs coupes dans différentes incidences, il est possible de faire une analyse de la contractilité sur l'ensemble des deux ventricules, et ainsi d'identifier les parois dont la contractilité est anormale (diminution de l'épaississement pariétal en systole), mais aussi les zones de cicatrice fibreuse qui peuvent être observées après un infarctus et dont l'atteinte est irréversible (épaisseur pariétale < 6 mm en diastole et absence de tout épaississement systolique) (figure 3).

D'autre part, des logiciels qualifiés d'automatisés (mais qui nécessitent très souvent d'importantes corrections manuelles !) permettent de délimiter les contours interne et externe des parois myocardiques (respectivement, l'endocarde et l'épicarde) et de calculer la masse myocardique, ainsi que les paramètres permettant de mesurer les fonctionnements des ventricules gauche et droit (**volumes** diastoliques et systoliques, **fractions d'éjection**, …). Ces mesures s'avèrent très précises et reproductibles, si bien que l'IRM est actuellement l'examen de choix pour étudier et valider les médicaments ayant une action sur la masse myocardique (anti-hypertenseurs) ou sur les **volumes** et fraction d'éjection du ventricule gauche (traitements de l'insuffisance cardiaque).

Cependant, il faut reconnaître que, dans l'indication de l'évaluation du fonctionnement ventriculaire gauche, l'IRM cardiaque reste de réalisation un peu trop fastidieuse pour être parfaitement adaptée à la routine clinique. En échographie, cette évaluation est un peu moins précise, mais elle a l'avantage d'être 4 à 5 fois plus rapide !

Enfin, certaines séquences de « ciné-IRM » permettent de marquer des structures, qui sont situées dans un plan de coupe, et de suivre le déplacement du marquage pendant le cycle cardiaque. Il s'agit alors du **tatouage** ou **« tagging »**, dont le principe est de saturer, au début du cycle cardiaque, le signal provenant des tissus qui sont spécifiquement localisés sur certaines lignes de l'image. Cette saturation persiste sur les images suivantes du cycle, si bien qu'il est alors possible de suivre le déplacement des tissus marqués lors de la contraction puis de la relaxation des parois cardiaques. Ce mode d'analyse est particulièrement original, puisqu'il permet de visualiser les déplacements complexes des faisceaux de fibres musculaires au cours du cycle cardiaque (figure 2).

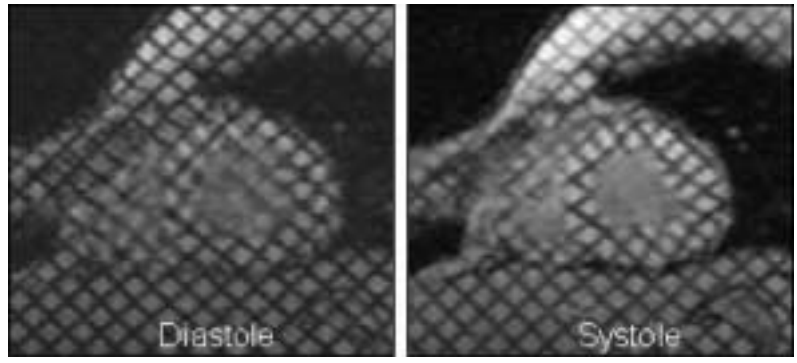


Figure 2 : *Coupe petit-axe en « tatouage » (ou « tagging »), obtenue chez un sujet sain. Le signal est saturé sur certaines lignes de l'image diastolique, ce qui confère l'aspect « grillagé ». Cette saturation persiste sur les images suivantes du cycle (en particulier sur l'image systolique), si bien qu'il est possible de suivre le déplacement des tissus marqués lors de la contraction des parois cardiaques.*

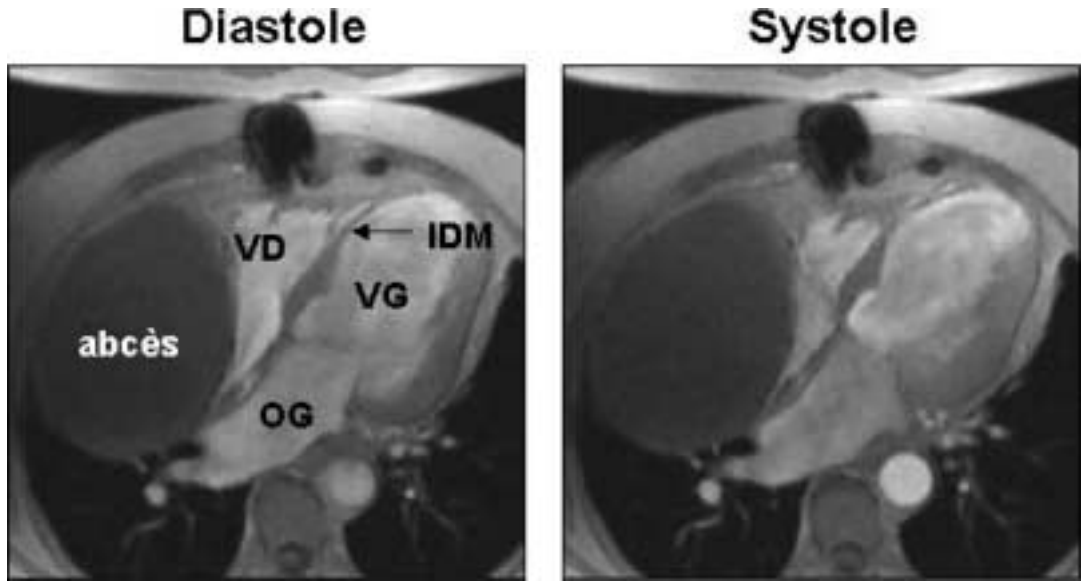


Figure 3 : *Ciné-IRM effectué en incidence grand-axe horizontal (parallèle au grand axe du cœur) et montrant un abcès intra-pericardique, ainsi que des séquelles fibreuses d'infarctus septo-apical (IDM) : la paroi est très fine et ne se contracte pas (absence d'épaississement de la paroi entre la diastole et la systole).*

Cette technique du « tatouage » s'avère très intéressante pour les études de physiopathologie de la contraction cardiaque. Cependant, en routine clinique, elle n'a pas encore supplanté le ciné-IRM classique, car elle s'accompagne d'un certain degré de dégradation de la qualité de l'image (rapport signal/bruit, résolution spatiale,…) et, surtout, elle se heurte à des problèmes d'extraction de l'information. Il est, en effet, beaucoup plus difficile d'analyser la contractilité de parois en quantifiant les déplacements des structures « tatouées », qu'en mesurant l'épaississement pariétal en ciné-IRM conventionnel.

IV.3.2- Caractérisation tissulaire : les séquences d'écho de spin et l'utilisation des produits de contraste vasculaires

Les premières images d'IRM ont été obtenues avec des **séquences d'écho de spin**. Comparativement aux séquences d'écho de gradient, qui sont utilisées en ciné-IRM, ces séquences utilisent une méthode différente de recueil et d'amplification du signal. De manière très schématique, la quantité d'énergie absorbée lors de la résonance est alors plus importante et le recueil du signal peut être considéré comme étant plus précis et plus complet.

Malheureusement, en raison de délais plus importants entre les cycles résonance-relaxation, les séquences d'écho de spin ont aussi l'inconvénient d'un temps d'imagerie qui est beaucoup plus long. C'est pourquoi elles ne permettent pas d'obtenir de multiples images dans le cycle cardiaque, à la différence des séquences d'écho de gradient utilisées en ciné-IRM. D'ailleurs, initialement, les séquences d'écho de spin ne pouvaient lire qu'une portion très faible de l'image lors d'un cycle résonance-relaxation (1 seule ligne de l'image) et l'importante durée des acquisitions (de l'ordre de plusieurs minutes) ne permettait pas de réaliser les images en apnée et, ainsi, de s'affranchir des artefacts liés aux mouvements respiratoires.

Ceci n'est plus le cas des nouvelles séquences de type *fast-spin-écho*, qui permettent de lire une partie beaucoup plus importante de l'image (de 8 à 32 lignes) lors de chaque cycle

résonance-relaxation et qui peuvent être réalisées en moins de 15 secondes. D'autre part, les séquences fast-spin-écho, qui sont utilisées en IRM cardiaque, sont le plus souvent de type « sang noir », sans aucun signal provenant du sang cavitaire. Ceci permet de s'affranchir aussi des artefacts liés aux flux sanguins cavitaires. L'annulation du signal sanguin est alors générée par l'émission, au préalable, de deux ondes radiofréquences consécutives (impulsions d'inversion non sélective puis sélective), ce qui a la propriété d'annuler le signal des protons ayant bougé entre les 2 émissions (c'est le cas des protons du sang) (figure 1).

Ainsi, ces séquences fast-spin-écho sont effectuées en apnée (< 15 sec), avec une synchronisation sur l'ECG, et chaque enregistrement permet d'obtenir une image à un instant donné du cycle cardiaque. Ces images « statiques » ont l'avantage d'être d'une très bonne qualité, avec un rapport signal / bruit et une résolution spatiale qui sont nettement supérieurs à ce qui est obtenu en ciné-IRM. Les séquences fast-spin-écho ont aujourd'hui totalement remplacé les séquences spin-écho conventionnelles ; elles s'avèrent utiles pour analyser la morphologie et l'anatomie cardiaque et, surtout, pour caractériser la nature des tissus anormaux. En effet, ces séquences peuvent être fortement pondérées en T_2 et, comme nous l'avons précédemment vu, ceci permet d'identifier les structures ayant une relaxation très rapide (fibrose) et, surtout, celles ayant une relaxation anormalement lente, ce qui est le cas des tissus œdèmateux (tumeur maligne, myocardite, infarctus aigu, …).

Les agents de contraste vasculaire (gadolinium-DTPA) sont aussi très utiles dans les études de caractérisation tissulaire, en particulier dans le *bilan diagnostique des* **tumeurs** *cardiaques*. Comme nous l'avons précédemment vu, l'utilisation de ces produits de contraste nécessite la réalisation, à très court terme après l'injection du gadolinium, d'images fortement pondérées en T_1 et où le signal enregistré provient en très grande partie du pool sanguin cardiaque et vasculaire.

Ces séquences permettent d'identifier les thrombus intra-cardiaques (figure 4) qui ne sont pas vascularisés et qui ne présenteront donc pas l'augmentation du signal tissulaire liée au gadolinium intravasculaire. A l'inverse, la constatation de foyers d'hypersignal, imputables à une très forte vascularisation tissulaire, constitue un argument en faveur de la nature maligne d'une formation tumorale.

Très récemment, il vient d'être montré que ces séquences pouvaient être aussi utilisées pour identifier les *zones de nécrose myocardique*. Ces zones de nécrose sont observées chez les patients victimes d'un infarctus myocardique aigu, mais elles peuvent survenir de manière beaucoup plus progressive chez les patients ayant une maladie coronaire sévère. Dans cette indication, les images pondérées en T_1 sont réalisées plus tardivement, de 10 à 20 min après l'injection de gadolinium-DTPA, car elles utilisent la propriété qu'a le gadolinium à être alors retenu dans l'interstitium du tissu myocardique nécrosé. En utilisant cette technique, il a été montré qu'il était possible de détecter les zones d'infarctus, même lorsqu'elles étaient d'étendue très limitée et de siège sous endocardique. Dans une étude très récente, cette technique a même été capable de détecter les micro-infarctus induits par l'angioplastie coronaire, ce qu'aucune autre méthode d'imagerie médicale n'avait encore permis.

En pratique, les **séquences de caractérisation tissulaire sont surtout utiles** pour : [1] le bilan des **tumeurs** cardiaques, [2] la détection des foyers adipeux intrapariétaux des dysplasies ventriculaires droites, [3] l'évaluation des séquelles d'infarctus chez les patients coronariens, et [4] la détection des réactions œdèmateuses qui accompagnent un grand

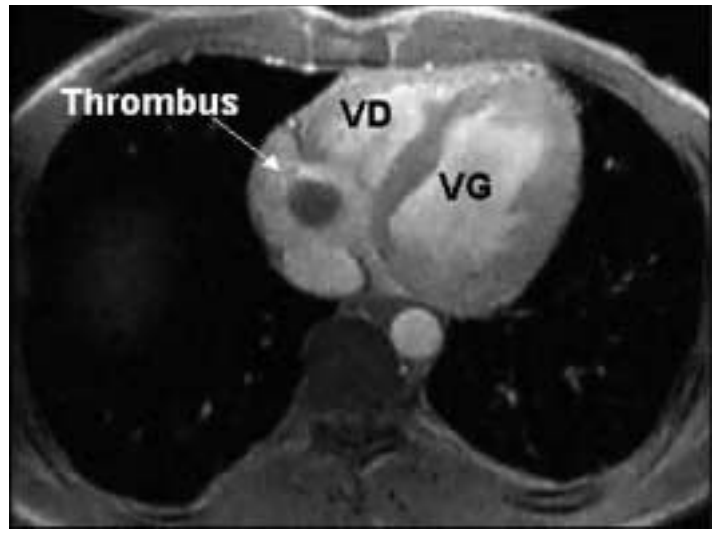


Figure 4 : *Image issue d'un ciné-IRM, effectué en incidence axiale (perpendiculaire à l'axe du corps), et montrant un volumineux thrombus mobile dans l'oreillette droite.*
VG : ventricule gauche, VD : ventricule droit.

nombre de maladie du myocarde (myocardite, infarctus aigu, réactions de rejet après transplantation cardiaque, …).

IV.3.2.1- L'IRM est, actuellement, la technique la plus performante pour le *bilan des **tumeurs** cardiaques*, bien qu'il s'agisse alors d'une indication assez marginale [Schvartzman, 2000]. Les **tumeurs** bénignes (myxome, rhabdomyome, ..) ou malignes (sarcomes, …) sont, en effet, des pathologies assez rares au niveau cardiaque. Cependant, les **tumeurs** médiastinales ou broncho-pulmonaires, qui sont beaucoup plus fréquentes, ont assez souvent une extension cardiaque, et cette extension peut être détectée et évaluée en IRM [Chiles, 2001].

Les séquences anatomiques de type fast-spin-écho permettent de déterminer, de manière très précise, la localisation de la tumeur, son extension et ses limites anatomiques. D'autre part, le retentissement sur le fonctionnement du cœur peut être évalué en ciné-IRM. Surtout, il est possible d'obtenir d'importants renseignements sur la nature tissulaire de la tumeur, en particulier en fonction des intensités du signal recueilli sur les séquences pondérées en T_1 et en T_2 :

• la présence d'un œdème tissulaire intra- et/ou péri-tumoral, qui est responsable d'un hypersignal sur les séquences très pondérées en T_2,

• la présence et l'importance de la vascularisation tumorale, sur les séquences pondérées en T_1 et réalisées après injection de gadolinium-DTPA,

• la présence de tissu adipeux, qui est caractérisée par un hypersignal sur les séquences pondérées en T_2, et qui peut être authentifié sur des séquences où le signal provenant des lipides est aboli (le plus souvent, le signal est alors saturé sur la fréquence de résonance correspondant aux protons H^+ des lipides) (figure 5),

• la présence de tissu fibreux, caractérisé par un hyposignal, quelle que soit la pondération de la séquence, et par une très faible vascularisation sur les séquences utilisant le gadolinium-DTPA,

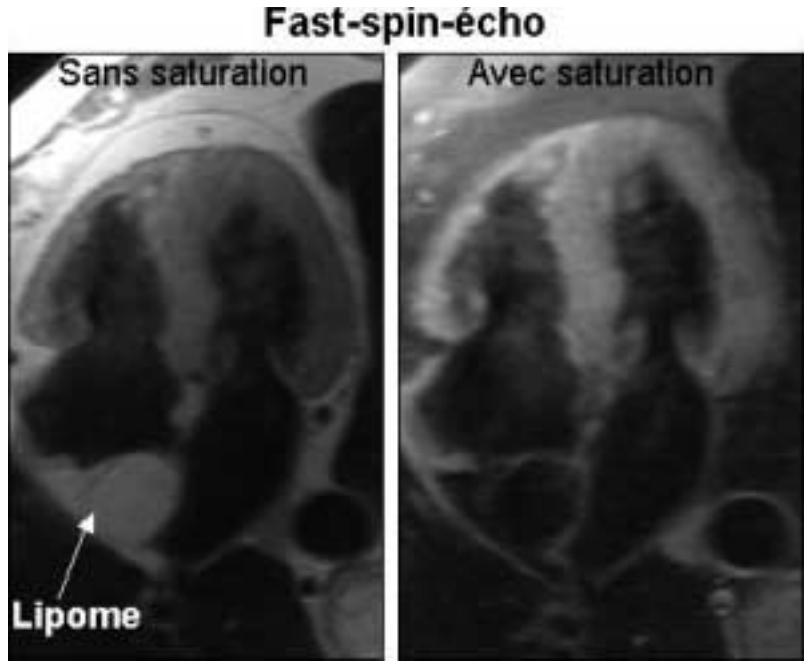


Figure 5 : *Images diastoliques de fast-spin-écho, effectuées en incidence grand-axe horizontal (parallèle au grand axe du cœur) sans puis avec saturation du signal provenant des protons (H^+) des lipides. Cette patiente présentait un lipome au niveau du septum inter-auriculaire (paroi séparant les deux oreillettes). On peut noter que le signal correspondant aux lipides disparaît totalement sur la séquence avec saturation.*

• la présence de calcifications, qui peut être suspectée devant un foyer d'absence complète de signal, quelle que soit la séquence utilisée,

• la présence de thrombus intracavitaire péri-tumoral, qui est une éventualité assez fréquente et qui est généralement caractérisée par un signal assez intense sur les séquences pondérées en T_2, et par un hypo-signal sur les séquences pondérées en T_1, sans modification après injection de gadolinium-DTPA (absence de vascularisation intra-tissulaire).

IV.3.2.2- L'IRM s'avère aussi particulièrement performante pour les *examens du* ***péricarde*** *ou du* ***ventricule droit*** :

• Un domaine où l'IRM pourrait devenir rapidement indispensable est, en particulier, celui de la détection des dysplasies ventriculaires droites arythmogènes car cet examen est capable d'identifier, au niveau de la paroi libre du **ventricule droit**, les anomalies de la contraction (en ciné-IRM), ainsi que les foyers de dégénèrescence adipeuse du myocarde qui caractérisent cette maladie (séquences fast-spin-écho pondérées en T_2, séquences de saturation des lipides) (figure 6).

Il s'agit d'une maladie potentiellement grave puisque la complication redoutée est celle de la mort subite, qui est alors liée à des troubles du rythme graves (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire). Cependant, l'IRM pourrait être trop sensible dans cette indication car une assez forte proportion des patients, qui ont des foyers adipeux dans la paroi libre du **ventricule droit**, pourrait ne pas avoir de trouble du rythme grave à long terme. C'est tout du moins ce que vient de montrer une étude, qui a été réalisée chez des patients ayant des extrasystoles provenant du **ventricule droit**.

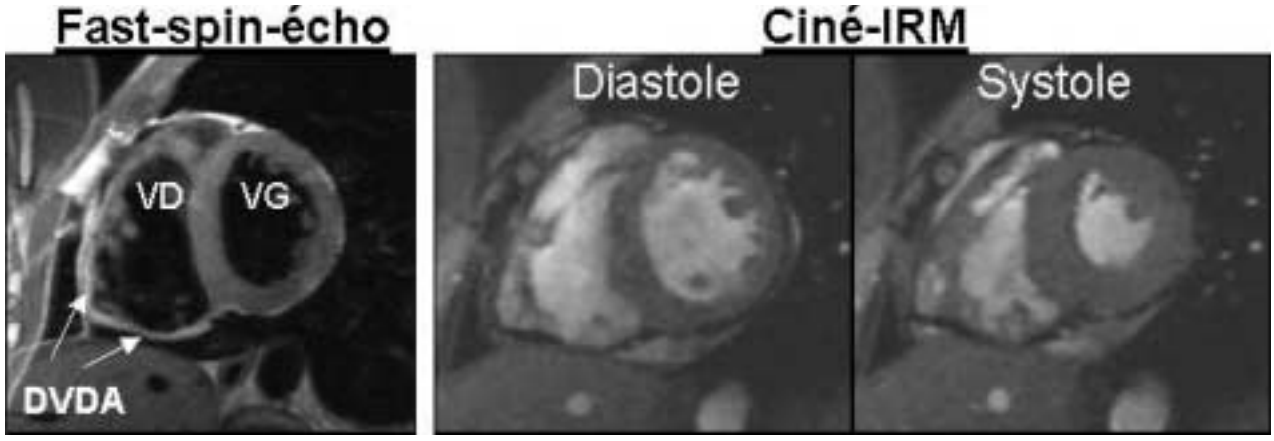


Figure 6 : *Coupe petit-axe (perpendiculaires au grand axe du cœur) montrant une dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA). La DVDA est caractérisée par une dégénérescence adipeuse du myocarde. Cette dégénérescence peut être visualisée en incidence statique (fast-spin-écho) sous la forme d'un signal blanc (identique à celui de la graisse sous-cutanée) sur la moitié inférieure de la paroi libre du ventricule droit, et cette dégénérescence est responsable d'une akinésie complète qui est visible sur le ciné-IRM (absence d'épaississement de la paroi entre la diastole et la systole).*

– Lorsqu'il y a un épanchement liquidien du **péricarde**, l'IRM permet d'en faire le diagnostic et de rechercher des signes d'intolérance (tamponnade), mais il faut reconnaître que l'échographie est aussi capable de donner ces informations.

Par contre, le diagnostic de la péricardite chronique constrictive [Smith, 2001] est une situation où l'IRM est très certainement plus informative que l'échographie. La gravité de cette maladie est liée à une gêne plus ou moins importante au remplissage des cavités cardiaques. Dans ce cas, il n'y a généralement pas d'épanchement liquidien, mais des anomalies touchant les 2 feuillets péricardiques, dont l'origine est infectieuse ou post-radique, et dont le traitement est chirurgical (péricardectomie).

Comme pour tous les tissus fibreux, les enveloppes péricardiques qui entourent le cœur sont facilement identifiables en IRM (hyposignal, quelle que soit la séquence utilisée). Avec les séquences statiques (fast-spin-écho) et les images de ciné-IRM, il est alors possible de visualiser et de localiser l'ensemble des zones où le **péricarde** est lésé. Ces zones sont, en effet, caractérisées par une épaisseur anormalement importante des feuillets péricardiques ($>$ 3 mm) et par une adhérence des deux feuillets péricardiques (synéchie), qui entraîne une perte des mouvements de glissement de ces feuillets lors de la contraction cardiaque.

– Chez les patients coronariens ayant une dysfonction cardiaque sévère, l'IRM est de plus en plus utilisée, pour évaluer l'importance des *séquelles irréversibles d'infarctus* et le *degré de* ***viabilité résiduelle du tissu myocardique*** [Mazur, 2001]. Chez ces patients, le pronostic est particulièrement sombre, alors que la dysfonction cardiaque ne traduit pas toujours la présence de séquelles irréversibles d'infarctus. En effet, cette dysfonction peut être liée à une ischémie tissulaire sévère (hibernation myocardique, sidération myocardique répétée) et, dans ce cas, le **fonctionnement cardiaque** et le pronostic peuvent être améliorés par une intervention de revascularisation coronaire (angioplastie coronaire, pontage aorto-coronaire).

Comme nous l'avons précédemment vu, l'IRM permet d'analyser très précisément la cinétique de contraction des parois cardiaques (ciné-IRM), mais elle permet aussi d'identifier

les cicatrices fibreuses et irréversibles d'infarctus sur des critères purement morphologiques (épaisseur pariétale très faible : < 6 mm, et absence de tout épaississement en systole [Mazur, 2001] (figure 3). En outre, comme cela a été aussi mentionné, l'analyse de la rétention tardive du gadolinium peut être très informative pour détecter des séquelles d'infarctus, même lorsqu'elles sont d'étendue très limitée [Mazur, 2001]. Ainsi, l'IRM permet d'obtenir des renseignements très originaux sur la différenciation entre tissus viables et tissus nécrosés et elle devrait donc très rapidement se développer dans cette indication. Il s'agit cependant d'un domaine où il y a une importante concurrence avec d'autres techniques d'imagerie médicale (tomoscintigraphie, PET-SCAN, échographie dobutamine, …).

IV.3.2.3- Comme nous l'avons déjà vu, l'IRM présente l'originalité de permettre la réalisation d'images où il est assez facile d'identifier *l'œdème tissulaire myocardique* (séquences pondérées en T_2 de type spin-écho ou, surtout, fast-spin-écho). Appliquées aux patients transplantés cardiaques, ces séquences s'avèrent assez efficaces pour détecter les réactions de rejet aigu, en particulier lorsqu'elles sont de type sang noir (sans artefact lié au signal sanguin cavitaire) [Marie, 2001]. Mais il est aussi possible de détecter les œdèmes associés à des pathologies plus courantes, telles que les myocardites, les cardiomyopathies aux anthracyclines et, bien sûr, les infarctus myocardiques aigus. Bien qu'il n'y ait eu encore que des études pilotes, cette détection des réactions œdémateuses myocardiques, pourrait devenir une indication très fréquente de l'IRM cardiaque. C'est particulièrement le cas pour les diagnostics de myocardite ou de rejet aigu qui sont actuellement très difficiles à affirmer, sans avoir recours à la biopsie endo-myocardique.

IV.3.3- Calcul des débits sanguins : détermination du débit cardiaque et bilan des cardiopathies congénitales

En IRM cardiaque, il est aussi possible d'obtenir une mesure précise du débit sanguin des gros vaisseaux avec les séquences dites de « contraste de phase ». Il s'agit de séquences en écho de gradient (de type ciné-IRM), mais qui ont été modifiées de manière à mesurer la vitesse des protons H^+, en particulier lorsque leurs déplacements s'effectuent dans la direction perpendiculaire au plan de coupe. En pratique, un gradient de champ magnétique est appliqué pour faire varier l'aimantation des protons (déphasage) d'autant plus qu'ils sont éloignés du plan de coupe. Après un très court laps de temps, un gradient inverse est appliqué, ce qui permet un retour à la normale de l'aimantation des protons (rephasage), à l'exception de ceux qui se sont déplacés entre les 2 impulsions de gradient, ce qui est le cas des protons présents dans les vaisseaux sanguins. Lorsqu'il y a un tel déplacement des protons, les variations résiduelles de leurs aimantations (déphasage) sont directement dépendantes des distances parcourues entre les 2 impulsions et donc, de leurs vitesses de déplacement (figure 7).

Ces séquences ne sont généralement pas assez rapides pour être réalisées en apnée (elles durent de 30 secondes à 2 minutes) et leur principal inconvénient est d'être inutilisables lorsque le sang a une haute vélocité > 5 m/s), ce qui est parfois le cas dans les rétrécissements aortiques ou pulmonaires sévères.

D'un point de vue pratique, sur des coupes perpendiculaires à l'aorte thoracique ascendante, ces séquences permettent de mesurer précisément **le débit cardiaque** (figure 7). Cette mesure peut être très utile chez les patients ayant une dysfonction cardiaque sévère et,

auparavant, elle ne pouvait être obtenue que lors d'un cathétérisme cardiaque invasif, ou bien en échographie-Doppler, mais alors de manière bien moins précise.

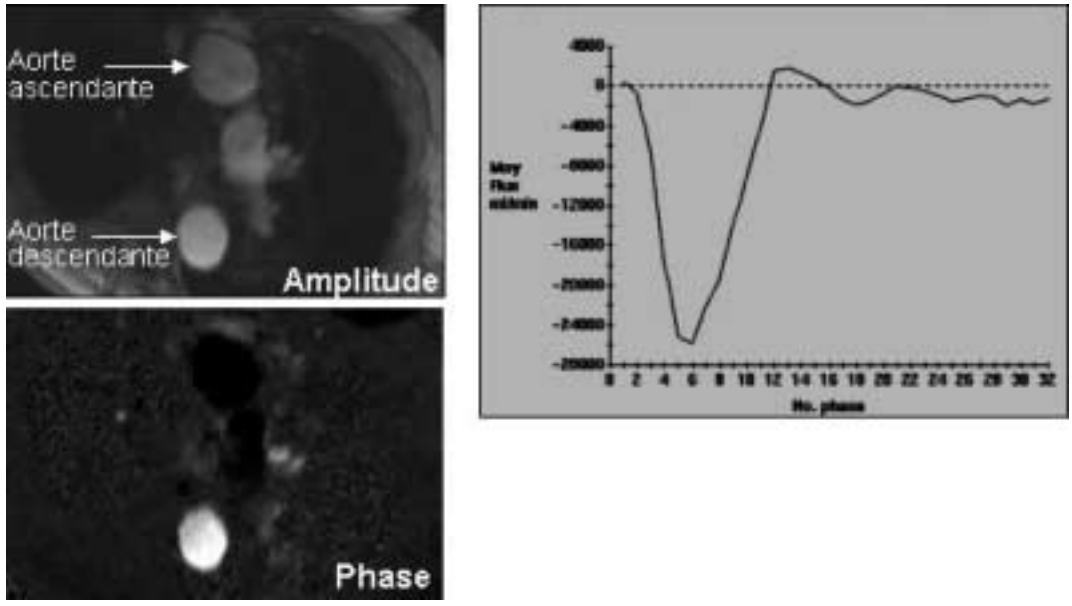


Figure 7 : *Images issues d'une séquence en « contraste de phase », orientée perpendiculairement à l'aorte thoracique ascendante. Trente-deux intervalles consécutifs dans le cycle cardiaque ont été enregistrés. Pour chaque intervalle, sont obtenues : [1] une image d'amplitude, qui permet de calculer la surface du vaisseau, et [2] une image de phase, qui permet de calculer la vitesse des protons à l'intérieur du vaisseau (la vitesse des protons est codée à l'aide d'une échelle de gris). Ici, les exemples d'images de phase et d'amplitude correspondent au 6e intervalle du cycle cardiaque. Le calcul du débit aortique sur chacun des 32 intervalles permet d'obtenir la courbe du débit pendant le cycle cardiaque et l'intégrale de la courbe permet d'obtenir la mesure du débit aortique qui était ici de 4,9 l/min.*

D'autre part, la comparaison des débits, entre l'aorte thoracique ascendante et le tronc de l'artère pulmonaire, s'avère très utile pour apprécier la sévérité des shunts gauche-droit que l'on observe dans **les cardiopathies congénitales** les plus courantes (communications inter-auriculaires ou inter-ventriculaires). En effet, ces débits correspondent aux **volumes** éjectés par unité de temps et par chacun des 2 ventricules, et leur rapport est normalement très proche de 1. Par contre, lorsqu'il existe une communication anormale entre les 2 oreillettes ou les 2 ventricules, le rapport débit pulmonaire / débit aortique augmente d'autant plus que le shunt est important.

Dans les **cardiopathies congénitales** complexes, ces séquences de « contraste de phase » offrent aussi la possibilité de faire des mesures multiples au niveau de l'ensemble des connections veineuses et artérielles du cœur (veines caves, branches veineuses et artérielles pulmonaires). Un tel bilan hémodynamique global peut être très utile pour apprécier le **fonctionnement cardiaque** avant ou après certaines interventions palliatives, en particulier dans les cœurs univentriculaires (anastomoses cavo-pulmonaires).

Enfin, l'IRM est aussi capable d'analyser l'ensemble des flux sanguins, grâce à un système de cartographie qui n'a rien à envier au mapping Doppler couleur que connaissent bien les échographistes. Une étude utilisant cette technique vient d'ailleurs de montrer que l'IRM était à la fois très sensible et très spécifique pour détecter les sténoses des veines pulmonaires

chez les jeunes enfants, alors que ce diagnostic est beaucoup plus difficile à obtenir en échographie transthoracique.

Il est d'ailleurs important de souligner le fait que, dans les **cardiopathies congénitales**, l'IRM peut permettre de s'affranchir des bilans invasifs par cathétérisme cardiaque qui sont classiquement réalisés [Ho, 1996, Kaemmerer, 2000]. En effet, en plus des mesures des débits des vaisseaux connectés sur le cœur, les séquences de ciné-IRM et les images statiques de type fast-spin-echo permettent d'obtenir un bilan complet des anomalies de l'anatomie et du fonctionnement du cœur (figure 8). Une importante limite est alors l'âge et l'émotivité des jeunes patients : en dessous d'un âge de 8 à 9 ans, il est difficile d'obtenir des images en apnée et le confinement dans l'aimant peut-être très anxiogène.

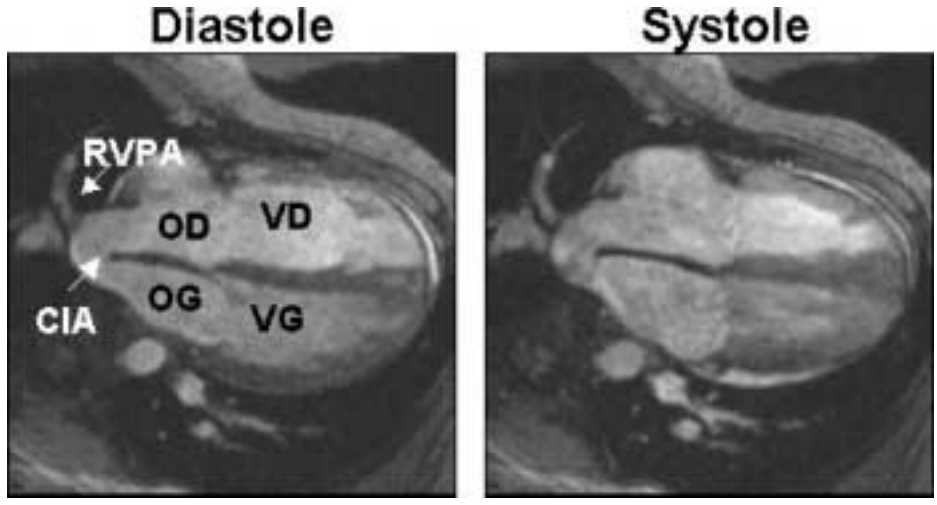


Figure 8 : *Ciné-IRM effectué en incidence grand-axe horizontal (parallèle au grand axe du cœur) chez un enfant de 12 ans et montrant un orifice de communication inter-auriculaire (CIA), associé à un retour veineux pulmonaire anormal (RVPA : une veine pulmonaire s'abouche anormalement au niveau de l'oreillette droite).*
VG : ventricule gauche, VD : ventricule droit, OG : oreillette gauche, OD : oreillette droite.

IV.4- Les perspectives d'avenir : l'analyse de la perfusion myocardique et l'imagerie des artères coronaires

Ce domaine fait l'objet d'une très importante activité de recherche et il n'est pas impossible que, dans l'avenir, l'IRM puisse donner : [1], des informations identiques à ce qui est obtenu en tomoscintigraphie myocardique sur la perfusion tissulaire et [2], une imagerie des coronaires équivalente à celle obtenue par l'angiographie radiologique traditionnelle.

Bien que la résolution spatiale soit encore un peu faible pour permettre la réalisation de véritables **angiographies IRM des coronaires**, cette thématique fait l'objet de très grands investissements de la part des industriels [Botnar, 2001]. Un certain nombre de travaux a été réalisé, dans ce domaine, avec des séquences de type « sang noir » qui permettent d'obtenir des images statiques anatomiques de très bonne qualité, mais aussi d'analyser le contenu en lipide de la paroi artérielle. Pour l'instant, il s'agit surtout d'expérimentations animales, mais il est d'ores et déjà possible d'obtenir, chez l'homme, une assez bonne visualisation des portions proximales des trois artères coronaires et ceci, grâce aux nombreux progrès

techniques réalisés (acquisitions en compensation respiratoire, technique SENSE, systèmes de double champ magnétique de type « twin », acquisitions de type VCATS, …). En raison de l'augmentation constante de la puissance des aimants (et en particulier de leurs champs magnétiques), on peut penser que, dans un avenir plus ou moins proche, l'angiographie IRM des coronaires aura une résolution spatiale suffisante pour remplacer la méthode radiologique conventionnelle. Cependant, il faut aussi reconnaître qu'il s'agit là d'un domaine où la concurrence du scanner radiologique est très forte.

L'évaluation de la perfusion myocardique fait aussi l'objet d'assez nombreuses études en IRM [Laddis, 2001]. Dans ce cas, c'est la cinétique du passage du Gadolinium dans les parois myocardiques qui est analysée après l'injection en bolus de ce traceur et sur des séquences très fortement pondérées en T_1. Cette technique est encore très en deçà de ce que proposent les méthodes d'imagerie isotopique, en raison de la nécessité d'une apnée très prolongée (de l'ordre de 30 secondes) et du nombre très restreint de coupes enregistrées.

Dans cette thématique, la nouveauté est très certainement l'apparition de séquences permettant d'analyser la perfusion myocardique, en l'absence d'injection de tout produit de contraste et en utilisant le phénomène « d'entrée de coupe », sur des séquences très pondérées en T_1. Puisque cela marche chez le rat, il n'est pas impossible que cela puisse aussi marcher un jour chez l'homme ? Si cela était le cas, les possibilités d'utilisation clinique seraient très importantes.

Enfin, pour ce qui concerne les autres **progrès techniques et technologiques**, l'année 2001 a vu le développement, puis l'application à l'imagerie cardiaque, des séquences de type SENSE, qui permettent d'enregistrer le signal d'un organe sur plusieurs antennes et, ainsi, d'augmenter la quantité du signal obtenu. Dans ces conditions, le signal recueilli peut être multiplié par deux et il est ainsi possible d'améliorer très nettement la qualité des images et surtout de diminuer utilement le temps des acquisitions effectuées en apnée.

D'autre part, grâce à de nouvelles séquences, et en particulier grâce à celles utilisant un système de partition d'écho de type écho-planar, il devient possible d'obtenir des images d'une assez bonne qualité, en l'absence de toute synchronisation sur l'ECG et ceci, lors d'apnées de durée très limitée ou même lors d'une respiration spontanée. Ces séquences pourraient être très utiles lorsque les patients sont en arythmie ou lorsqu'il n'est pas possible d'effectuer des acquisitions en apnée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - BOTNAR R.M., STUBER M., DANIAS P.G., KISSINGER K.V., BORNERT P., MANNING W.J., Coronary magnetic resonance angiography, *Cardiol. Rev.,* 2001 ; 977-87.

2 - BOXT L.M., Primer on cardiac magnetic resonance imaging : how to perform the examination, *Top. Magn. Reson. Imaging,* 2000 ; 11 : 331-47.

3 - HILLENBRAND H.B., LIMA J.A., BLUEMKE D.A., BEACHE G.M., McVEIGH E.R., Assessment of myocardial systolic function by tagged magnetic resonance imaging, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.,* 2000 ;2 : 57-66.

4 - CHILES C., WOODARD P.K., GUTIERREZ F.R., LINK K.M., Metastatic involvement of the heart and pericardium : CT and MR imaging, *Radiographics* 2001 ; 21439-49.

5 - HO V.B., KINNEY J.B., SAHN D.J., Contributions of newer MR imaging strategies for congenital heart disease, *Radiographics*, 1996 ;1643-60.

6 - KAEMMERER H., STERN H., FRATZ S., PROKOP M., SCHWAIGER M., HESS J., Imaging in adults with congenital cardiac disease (ACCD), *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2000 ;48 : 328-35.

7 - LADDIS T., MANNING W.J., DANIAS P.G., Cardiac MRI for assessment of myocardial perfusion : current status and future perspectives, *J. Nucl. Cardiol.*, 2001 ; 8207-14.

8 - MARIE P.Y., ANGIOI M., CARTEAUX J.P., ESCANYE J.M., MATTEI S., TSVETANOV K., CLAUDON O., HASSAN N., DANCHIN N., KARCHER G., BERTRAND A., WALKER P.M., VILLEMOT J.P., Detection and prediction of acute heart transplant rejection with the myocardial T_2 determination provided by a black-blood magnetic resonance imaging sequence, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001 ; 37 : 825-31.

9 - MAZUR W., NAGUEH S.F., Myocardial viability : recent developments in detection and clinical significance, *Curr. Opin. Cardiol.*, 2001 ; 16 : 277-81.

10 - SCHVARTZMAN P.R., WHITE R.D., Imaging of cardiac and paracardiac masses, *J. Thorac. Imaging.*, 2000 ; 15 : 265-73.

11 - SINITSYN V., Magnetic resonance imaging in coronary heart disease, *Eur. J. Radiol.*, 2001 ; 38 : 191-9.

12 - SMITH W.H.T., BEACOCK D.J., GODDARD A.J.P., BLOOMER T.N., RIDGWAY J.P., SIVANANTHAN U.M., Magnetic resonance evaluation of the pericardium, *Br. J. Radiol.*, 2001 ; 74 : 384-392.

13 - VAN DER GEEST R.J., LELIEVELDT B.P., REIBER J.H., Quantification of global and regional ventricular function in cardiac magnetic resonance imaging, *Top. Magn. Reson. Imaging.*, 2000 ; 11348-58.

MOTS CLÉS

Atteintes du ventricule droit

Cardiopathies congénitales

Fonctionnement cardiaque

Nécrose myocardique

Péricarde

Thrombus cardiaques

Tumeurs

Viabilité résiduelle du tissu myocardique

BIOFORMA

PLACE DES EXAMENS DE LABORATOIRE DANS L'EXPLORATION ET LE SUIVI DU TRAITEMENT DES AFFECTIONS CARDIAQUES

I. LES MARQUEURS CARDIAQUES « CLASSIQUES »

I.1- Les transaminases (G. LEFÈVRE)

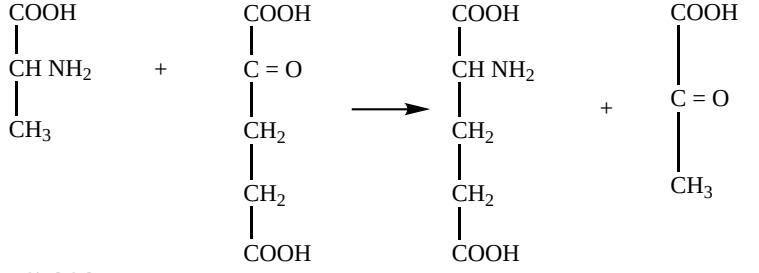
I.1.1- Définition

Les **transaminases** ou aminotransférases sont un groupe d'enzymes qui catalysent le transfert réversible du groupe aminé -NH_2 sur les acides α cétoniques. Les deux enzymes possédant un rôle physiologique et un intérêt clinique sont l'Alanine Amino transférase (**ALAT** ou **ALT** ou **transaminase** Glutamate pyruvate (TGP) : EC 2 . 6 . 1 . 2) et l'Aspartate Amino transférase (**ASAT** ou **AST** ou **transaminase** Glutamate Oxaloacétate (TGO) : EC 2 . 6 . 1 . 1). Les réactions catalysées par ces enzymes sont rappelées dans le Tableau I.

Tableau I : *Réactions de transamination*

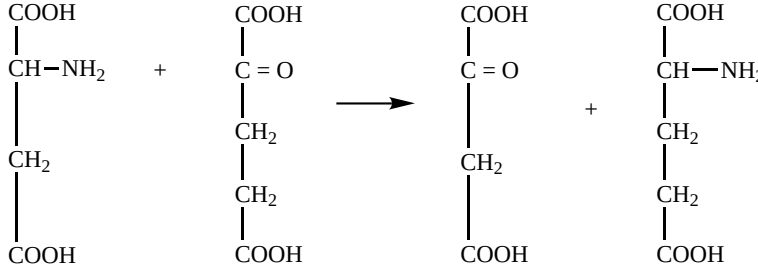
1) ALAT

L alanine	+ 2-oxoglutarate	→ L glutamate	+ L pyruvate



2) ASAT

L-aspartate	+ 2 oxoglutarate	→ oxaloacétate	+ L glutamate



I.1.2- Localisation

Le foie, le myocarde et le muscle squelettique ont un contenu important en **transaminases**. Une lyse de ces organes est donc à l'origine de la plupart des augmentations de ces marqueurs (tableau II). L'**ALT** est retrouvée en grande quantité dans le foie ce qui la rend pratiquement spécifique d'une **cytolyse hépatique**[Thomas, 1998].

I.1.3- Rôle physiologique et fonction

Le processus de transamination permet l'interconnection entre le métabolisme azoté et celui des glucides. Il implique le transfert d'un groupement aminé donneur sur un acide α cétonique accepteur, sans formation d'ammoniaque [Vincent-Viry, 1990]. Ainsi pendant le catabolisme des acides aminés, les groupements NH_2 sont orientés vers un seul acide aminé, le glutamate. Dans les réactions ultérieures, le groupement NH_2 est retiré du glutamate et converti en groupement aminé éliminé ultérieurement. L'**ASAT** existe sous deux formes moléculaires localisées l'une dans le cytoplasme (ASATc) (30 %), l'autre dans les mitochondries (ASATm) (70 %).

L'**ALAT** est majoritairement cytoplasmique. La demi-vie de l'**ALAT** est d'environ 40 heures et celle de l'**ASAT** de 20 heures.

I.1.4- Principe de mesure

La détermination des activités **transaminases** est basée sur l'utilisation d'une réaction indirecte utilisant le cofacteur NADH, H^+. Dans le cas de l'**ALAT**, la réaction fait intervenir la lactate deshydrogénase (LDH) et le pyruvate. Dans le cas de l'**ASAT**, la réaction fait intervenir la malate deshydrogènase (MDH) et l'oxaloacétate. Elles sont réalisées sur les analyseurs de Biochimie classique. Les méthodes ont été standardisées par l'IFCC, ECCLS, SFBC et la DGKC. Il existe des méthodes de référence et des méthodes recommandées qui utilisent un ajout en cofacteur la Vitamine B6 (Phosphate de Pyridoxal) lors d'une étape préalable au dosage. Cet ajout stabilise la protéine. L'analyse est préférentiellement réalisée sur sérum. Le plasma hépariné peut entraîner un trouble optique à la longueur d'onde de lecture. Le prélèvement sérique peut être conservé à 22 ˚C jusqu'à 72 h après prélèvement [Rubry, 1988].

Les valeurs de références de l'adulte sont rappelées dans le tableau IV [Thomas, Vincent Viry, 1990].

***Tableau III** : Principales variations pathologiques de l'ASAT [Vincent Viry, 1990]*

Variation	Pathologie	Commentaire
Diminution	Grossesse	déficit en Cofacteur
		Vitamine B6
	Dialyse	"
	Stade terminal affection hépatique	
	Prématurité	
	Asphyxie néonatale	
Augmentation	Atteinte hépatique secondaire	× 2 à × 3 valeurs usuelles
	Cirrhose	
	Tumeur foie	augmentation modérée
	Infarctus du Myocarde	dès 6e h, max 24-48 h
		Normalisation 4-5 jours
	Myopathies,	× 6 à × 100 valeurs usuelles
	Hépatite aiguë et toxique	

Tableau IV : *Valeur de référence de l'activité ASAT sérique*

	Homme	Femme
IFCC et DGKC (37 ˚C)	10-50	10-35
	10-50	10-35
SFBC (30 ˚C) moyenne	17,5	15,0
Extrêmes	(9,8-33,5)	(9,0-28)

Transaminases et **nécrose cardiaque**

Les principales variations pathologiques des **transaminases** sont rappelées dans le Tableau III. L'**ALAT** augmente surtout en cas d'hépatopathie. Elle varie peu pendant l'infarctus du myocarde (IM).

L'activité moyenne intracardiaque en **ASAT** est de 7,7 ± 4,9 U/g mais avec de larges variations interindividuelles. Jusqu'à 7 % des patients ont une activité moyenne au moins triple (21 ± 12 U/g) [Gliesen, 1989]. Dans le cas de **nécrose cardiaque**, l'activité **ASAT** sérique s'élève de 4 à 12 heures après le début de l'IM, atteint un maximum d'environ 5 fois la valeur usuelle (# 200 U/l) dans les 48 heures et se normalise en 3 à 6 jours. Cette augmentation est proportionnelle à l'importance des lésions cardiaques. L'activité **ASAT** sérique ne varie pas au cours de l'angor.

L'**ALAT** est aussi prescrite dans le cadre de complication hépatique lors d'une cardiopathie. Dans l'IM, l'augmentation de l'**ALAT** est inconstante et le rapport **ASAT**/**ALAT** toujours supérieur à 2. La sensibilité de l'**ASAT** est de l'ordre de 95 % dans les 24 premières heures. Les variations sont plus faibles en cas d'IM non-transmural. Les activités de l'**ALAT** les plus importantes sont retrouvées en cas d'IM associé à une complication hépatique.

En cas de myocardite ou de péricardite, l'**ASAT** peut augmenter modérément. En cas de chirurgie cardiaque, l'**ASAT**, la CK et la LDH sont augmentées.

Les **ASAT** peuvent être faussement augmentées dans le sérum. Dans ce cas, l'électrophorèse peut mettre en évidence un complexe IgG-**ASAT**, de migration intermédiaire entre les formes cytosolique et mitochondriale de l'**ASAT** [Stasia, 1994]. Les complexes IgA-**ASAT** ont aussi été décrits [Nagamie, 1983].

Il existe un décalage entre les cinétiques des isoenzymes cytosolique et mitochondriale de l'**ASAT** en cas d'I.M. La forme cytosolique augmente en moyenne 6,6 h et la mitochondriale 9,04 h après le début des douleurs. Le pic moyen est obtenu à 47,8 heures pour la mitochondriale soit 19,8 plus tard que la cytosolique. L'**ASAT** mitochondriale diminue plus lentement que la mitochondriale [Panteghini M., 1987].

I.1.5- Conclusion

L'évolution rapide des marqueurs cardiaques notamment en terme de spécificité diagnostique a relégué les marqueurs enzymatiques classiques à des rôles subalternes dans le diagnostic cardiologique. Ils figurent encore dans la nomenclature des actes biologiques mais doivent être considérés comme non prioritaires dans le diagnostic cardiologique.

BIBLIOGRAPHIE

GLIESEN P.L., PELTENBURG H.G., DE ZWAAN C., JASON P.C., FLENDRIG J.G., HERMENS W.T., Greater than expected alanine aminotransferase activities in plasma and in hearts of patients with acute myocardial infarction, Clin. Chem. 1989, 35, 279-283.

NAGAMIE M., OKOCHI K., Complexes of immunoglobulins A and G with aspartate aminotransferase isoenzymes in serum, Clin. Chem., 1983, 29, 379-81.

PANTEGHINI M., PAGANI F., CUCCIA C., Activity of serum aspartate aminotransferase isoenzymes in patients with acute myocardial infarction, Clin. Chem., 1987, 33, 67-71.

RUBRY S.G., REIBER N.E., LOUSER R.E., Pre-analytical variation of alanine aminotransferase, Clin. Chem., 1988, 34, 744-5.

STASIA M.J., SURLA A., RENVERSEZ J.C., PERE F., MOREL-FERRELEZ A., MAUL F., Aspartate aminotransferase macrœnzyme complex in serum indentified and characterized, Clin. Chem., 1994, 40, 1340-43.

THOMAS L., Alanine aminotransferase, Aspartate aminotransferase in : Clinical Laboratory Diagnostics, L. Thomas Ed., TH. Books, 1998, 55-65.

VINCENT-VIRY M., Aspartate aminotransférase in : Références en Biologie Clinique. Collection Option Bio. G. Siest, J. Henry, F. Schiele, Eds. Elsevier, 1990, 123-138.

BIOFORMA

I.2- La Lactate déshydrogénase : L.D.H. (A. DAUNIZEAU)

La **lactate déshydrogénase** (**LDH**) a pour dénomination officielle : « L-Lactate : NAD^+ oxidoreductase (E.C. 1.1.1.27) ».

I.2.1- Origine - Lieu de formation

C'est une enzyme cytoplasmique ubiquitaire retrouvée chez les microorganismes, les végétaux, de nombreux invertébrés et tous les vertébrés.

Elle est présente dans de nombreux organes de l'homme : reins, cœur, muscles, pancréas, rate, foie, poumons, placenta, par ordre de concentration décroissante.

On la retrouve également dans le sérum ou le plasma, dans toutes les cellules sanguines, dans l'urine et dans le L.C.R.

I.2.2- Structure - formes circulantes

La **LDH** est une protéine possédant une structure tétramérique et une masse moléculaire voisine de 134 000 d.

Elle est présente dans le sérum sous forme de 5 isoenzymes résultant de l'association de sous-unités de 2 types génétiquement distincts, portés par les chromosomes 11 et 12 : H (Heart) ou M (Muscle), d'une masse moléculaire d'environ 35 000 d chacune. L'association de ces sous-unités génère 5 isoenzymes numérotées selon leur mobilité électrophorétique, de la cathode vers l'anode : **LDH**-1 : (H4) ; **LDH**-2 : (H3M) ; **LDH**-3 : (H2M2) ; **LDH**-4 : (HM3) ; **LDH**-5 : (M4).

Leur répartition dans le sérum est la suivante :

LDH-1 : 23 % ; **LDH**-2 : 32 % ; **LDH**-3 : 27 % ; **LDH**-4 : 10 % ; **LDH**-5 : 8 %.

Les sous-unités H sont plus abondantes dans les organes riches en oxygène ; ainsi les isoenzymes 1 et 2 prédominent dans le muscle cardiaque, les reins et les érythrocytes. Les sous-unités M sont plus abondantes dans les tissus ayant un métabolisme anaérobie et qui produisent beaucoup d'acide lactique : les isoenzymes 4 et 5 sont prédominantes dans les muscles squelettiques, le foie, ainsi que dans les tissus néoplasiques. Les isoenzymes 2, 3 et 4 sont retrouvées principalement dans les leucocytes, les plaquettes, les tissus lymphoïdes et d'autres tissus : glandes endocrines, utérus non gravide, poumons.

I.2.3- Fonctions, demi-vie, régulation

La **LDH** est une oxydoréductase qui catalyse la transformation du pyruvate en lactate ou la réaction inverse, en présence de coenzyme NAD^+ / NADH.

C'est une enzyme indispensable au métabolisme des sucres : en anaérobiose, elle permet de produire de l'ATP et du NAD^+ ; en aérobiose, le pyruvate formé est utilisé dans la néoglucogénèse pour régénérer de l'ATP et du $NADH_2$.

Les **LDH**-1 et **LDH**-**2** admettent comme substrat alternatif l'α-cétobutarate à la place du pyruvate et l'α-hydroxybutyrate à la place du lactate (d'où le nom d'α-butyrate déshydrogénase : **αHBDH**).

Demi-vies : **LDH-1** : 110 à 115 heures ; **LDH-5** : 10 heures.

I.2.4- Méthode de dosage

I.2.4.1- Phase préanalytique

Un prélèvement veineux est conseillé, chez un patient à jeun, avec un temps de pose du garrot court. Il convient d'éviter les prélèvements capillaires où l'activité **LDH** est environ le double de celle du sérum.

Toute hémolyse même légère interdit une détermination correcte de l'activité **LDH**.

Le dosage doit être effectué sur sérum ou plasma hépariné. Les autres anticoagulants peuvent être inhibiteurs (EDTA, oxalate) ou entraîner une hémolyse (fluorures, iodacétate).

Les prélèvements doivent être décantés dès que possible pour éviter une contamination par la **LDH** présente dans les hématies. La **LDH** est alors stable environ 4 jours à température ambiante, et au maximum 48 heures à + 4 °C. La congélation est déconseillée, elle peut entraîner une baisse de 10 à 20 % de l'activité selon la composition en isoenzymes (Perrin, 1999).

I.2.4.2- Phase analytique

Les méthodes de mesure de l'activité de la **LDH** totale (tableau I) sont fondées sur la réaction :

$$\text{Pyruvate} + \text{NADH} + H^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Lactate} + NAD^+$$

Tableau I : *Principe des techniques recommandées pour la mesure de l'activité totale de la LDH (d'après Perrin, 1999)*

	Temp.	Tampons	Substrats	Additifs
1. Sens Lactate ❒ Pyruvate				
IFCC (1994)	30°C	N méthyl glucamine	Lactate + NAD	
DGKC (1992)	37°C	2-amino 2-méthyl propanol	Lactate + NAD	Imidazole
2. Sens Pyruvate ❒ Lactate				
SFBC (1982)	30°C	Tris	Pyruvate + NADH	NaCl
DGKC (1972)	25°C	Phosphate	Pyruvate + NADH	
SSCC (1974)	37°C	Tris	Pyruvate + NADH	EDTA

IFCC : International Federation of Clinical Chemistry
DGKC : Deutsche Gesellschaft für Klminische Chemie
SFBC : Société Française de Biologie Clinique
SSCC : Scandinavian Society of Clinical Chemistry

Les deux sens de la réaction sont utilisés mais le sens pyruvate → lactate est préférable [Mathieu, 1982].

Des méthodes colorimétriques à 580 nm après couplage du NADH à un formazan sont aujourd'hui abandonnées en raison de leur manque de spécificité.

L'activité catalytique de la **LDH** est déterminée en mesurant la vitesse de disparition (ou d'apparition) du NADH + H^+ par des techniques spectrophotométriques, à 340 nm. Plusieurs techniques ont été recommandées qui diffèrent par la température de la réaction, la

nature du substrat, celle du tampon, et l'addition ou non d'additifs destinés à améliorer la stabilité du cœnzyme NADH + H^+, ou à favoriser l'activité d'une isoenzyme (**LDH**-1).

En fonction des techniques, les domaines de mesure s'étendent de 10 à 1 000 UI/l ou plus. S'il y a lieu, il convient de diluer les échantillons dans une solution de NaCl (150 mmol/l) ou d'albumine (50 g/l).

Selon le protocole Valtec, pour être acceptable, une technique ne doit pas générer une erreur totale supérieure à ± 20 %.

Les isoenzymes ne sont pratiquement plus dosés pour le diagnostic ou le suivi d'infarctus. Leur séparation peut se faire par électrophorèse sur acétate de cellulose ou en gel d'agarose. La révélation se fait par fluorimétrie ou par formation d'un dérivé coloré par couplage du NADH avec un colorant approprié (Nitro bleu tétrazolium).

I.2.5- Indications principales

La **LDH** étant localisée dans le cytoplasme des cellules, toute cytolyse même modérée ou sans retentissement clinique évident, entraîne une libération de l'enzyme qui passe rapidement dans le sang où l'on observe une augmentation de son activité.

I.2.5.1- En cardiologie

La **LDH** totale, et la **LDH**-1, sont les derniers **marqueurs cardiaques** à augmenter lors d'un **infarctus du myocarde**. Leur élévation débute environ 12 à 16 heures après le début des dommages cellulaires, présente un maximum entre 30 et 40 heures environ, puis le retour à la normale peut être observé à partir du 6e jour.

De nombreux travaux montrent que sur des mesures effectuées environ 24 heures après le début des signes d'infarctus, la CKMB présente une sensibilité identique (95 %) et une spécificité supérieure (> 90 %) à celles observées pour la **LDH**.

Le calcul du rapport **LDH**-1 / **LDH**-2 montre des performances légèrement supérieures mais peut être facilement rendu ininterprétable en cas d'hémolyse même légère, compte tenu de la richesse des hématies en **LDH**-1.

Par ailleurs l'apparition sur le marché de nouveaux marqueurs comme les troponines, plus précoces, très spécifiques, et plus faciles à doser que les isœnzymes ont fait abandonner la détermination de ce rapport.

La diminution lente de l'activité sérique de la **LDH** peut lui conserver un intérêt relatif dans le diagnostic rétrospectif de l'infarctus lorsque les autres marqueurs sont revenus à leur taux de base, par exemple chez des patients hospitalisés tardivement ou en cas d'infarctus cliniquement muet.

I.2.6- Autres indications de la LDH

I.2.6.1- En hématologie

L'activité **LDH** est fortement augmentée dans les anémies hémolytiques ou les anémies mégaloblastiques en raison de la destruction cellulaire accrue.

Elle est également augmentée au cours des affections s'accompagnant de production cellulaire excessive :

- leucémies aiguës ou chroniques, touchant les lignées myéloïdes ou lymphoïdes ;

- maladie de Hodgkin et lymphomes, surtout dans les formes sévères ou évoluées.

Sa normalisation est un bon signe d'efficacité thérapeutique (chimiothérapie, greffe de moelle), et sa remontée constitue un bon signe de rechute.

La **LDH** est généralement augmentée au cours de la mononucléose infectieuse (**LDH**-5).

I.2.6.2- En oncologie

De nombreux cancers s'accompagnent d'une élévation de l'activité **LDH**, en particulier les tumeurs testiculaires, ou ovariennes, et les cancers pulmonaires à petites cellules.

I.2.6.3- Pathologies hépatiques

La plupart des affections hépatiques, cirrhose, hépatites, cholestases, métastases, peuvent s'accompagner d'une augmentation de l'activité **LDH**, mais de façon moins systématique que les transaminases.

I.2.6.4- Autres pathologies

On observe régulièrement des élévations de l'activité **LDH** au cours de diverses pathologies telles que : embolies pulmonaires, affections rénales, dialyse rénale, nécroses musculaires, états de choc, brûlures, traumatismes, interventions chirurgicales.

I.2.7- Résultats et interprétation

I.2.7.1- Valeurs usuelles normales

Les valeurs usuelles sanguines sont variables selon la technique utilisée. Quelques exemples chez l'adulte :

IFCC à 30˚C : 85 à 140 UI/l

DGKC à 37˚C : 155 à 300 UI/l

SFBC à 30˚C : 140 à 300 UI/l

SFBC à 37˚C : 210 à 450 UI/l

SSCC à 37˚C : 200 à 380 UI/l.

Mais, quelle que soit la technique, on peut retenir que :

- Les valeurs les plus élevées sont observées à la naissance, puis elles diminuent progressivement pour atteindre les valeurs de l'adulte vers 20 ans chez les garçons, et vers 15 ans chez les filles :

  - Nouveau-nés : 4 à 6 × valeurs adultes
  - 1 semaine à 3 mois : 3 à 4 × valeurs adultes
  - 1 mois à 3 ans : 2 à 3 × valeurs adultes
  - 4 à 13 ans : 1,5 à 2 × valeurs adultes

- Chez l'adulte, on observe une augmentation des valeurs usuelles de 10 à 15 % chez la femme à partir de 55 ans environ, mais pas de variation avec l'âge pour l'homme (Siest, 1990).

Pendant la grossesse, les activités sont plus élevées (+ 20 à 25 %), ainsi qu'au cours du post partum (+ 15 à 30 %).

L'activité **LDH** augmente après un effort violent (+ 30 à 45 %), ou après absorption de certains médicaments (antiépileptiques : + 25 % chez l'homme seulement).

I.2.7.2- Interférences

Toute hémolyse empêche une détermination correcte de l'activité **LDH** dans ls sang : celle-ci augmente de 17 % pour une quantité d'hémoglobine pouvant être détectée à l'œil (15 µmol/l), et de 60 % pour une concentration d'hémoglobine de 60 µmol/l.

La bilirubine et la lipémie ont des effets variables selon les appareils utilisés, et peuvent donner des résultats par défaut, de même que des agents clarifiants qui sont à proscrire, ou certains medicaments qui ont un effet inhibiteur tels que l'acide p-aminosalicylique ou la chloroquine.

I.2.8- Conclusion

Si la **LDH** a fait partie longtemps des **marqueurs cardiaques** conventionnels notamment chez les patients hospitalisés plus de 24 heures après le début des signes cliniques d'**infarctus du myocarde**, l'introduction en routine du dosage des troponines a fait abandonner l'utilisation en pathologie cardiaque de la détermination de l'activité de cette enzyme, de même que celle de l'αHBDH, ou celle des transaminases. Aujourd'hui, les recommandations des sociétés savantes indiquent de ne plus utiliser la **LDH** en cardiologie (Wu, 1999).

Dans les autres circonstances pathologiques, l'intérêt de la détermination de l'activité **LDH** dans le sang est discuté (MacQueen, 1979) : cette enzyme n'apporte de renseignements que comparativement à d'autres résultats biologiques, ou pour son suivi au cours du temps.

BIBLIOGRAPHIE

MACQUEEN M.J. Why measure total lactate deshydrogenase activity ? Clin. Chem., 1979, 25 : 1869.

MATHIEU M. Recommandations pour la mesure de la concentration catalytique de la lactate déshydrogénase dans le sérum humain à +30°C. Ann. Biol. Clin., 1982, 40 : 123-125.

PERRIN A., VASSAULT A. Lactate déshydrogénase. Cahier de Formation Biochimie, 1999, Tome IV : 109-119.

SIEST G., HENNY J., SCHIELE F. Lactate déshydrogénase. Références en Biologie Clinique, Collection Option Bio - Éd. Scientifiques Elsevier, 1990, 353-367.

WU A.H.B., APPLE F.S., GIBLER W.B., JESSE R.L., WARSHAW M.M., VALDES R. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice : Recommandations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin. Chem., 1999, 45 : 1104-1121.

MOTS CLÉS

Lactase déshydrogénase.

LDH.

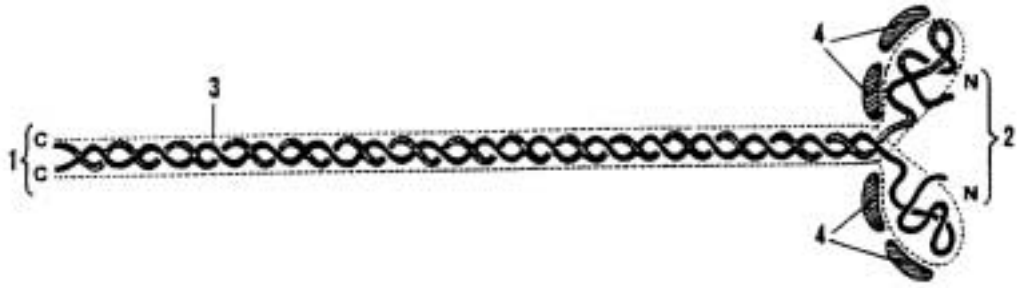
Marqueurs cardiaques.

Infarctus du myocarde.

I.3- La Myosine (M.J. BUGUGNANI)

I.3.1- Structure et fonction

La **myosine** est une protéine constitutive de la fibre musculaire squelettique ou cardiaque. C'est un hétéropolymère composé de chaînes lourdes (**MHC**),(poids moléculaire 220 kDa chacune) et de deux paires de chaînes légères (**MLC**). Les chaînes légères, selon leur structure et leur fonction, sont dites « essentielles » : **MLC**1 (environ 27 kDa) ou « de régulation » : **MLC**2 (environ 20 kDa) (figure 1).



*1 = extrémité C-Terminale, 2 = extrémité N-Terminale, 3 = double hélice de chaînes lourdes, 4 = chaînes légères **MLC**1 et **MLC**2.*

***Figure 1 :** Structure d'une molécule de **myosine** (D'après Panteghini M., 1999)*

Les **MLC**1 semblent avoir pour rôle de stabiliser les chaînes lourdes alors que les **MLC**2, grâce à l'énergie apportée par l'ATP en présence de calcium, semblent assurer la régulation de l'interaction actine-**myosine** au cours de la contraction musculaire.

Les deux chaînes lourdes forment une double hélice alpha, chacune est attachée à un type de chaîne légère.

Dans le myocarde, les chaînes lourdes sont deux isoformes α et β, produites par des gènes situés sur le chromosome 14.

Les chaînes β-**MHC** sont coexprimées avec les fibres squelettiques à contraction lente. L'isoforme cardiaque α-**MHC** est spécifique du myocarde (Mair J., 1994).

Les chaînes légères cardiaques et squelettiques ont une homologie de structure de 80 % . Les différences permettent cependant de préparer des anticorps monoclonaux spécifiquement dirigés contre les isoformes cardiaques.

Une petite quantité de chaînes légères, moins de 1 %, est sous forme libre dans le cytosol. C'est cette fraction qui paraît être libérée en circulation à la suite d'une lésion de la cellule, et

ensuite épurée par le rein (Samarel A.M., 1986). Par contre, le cytosol ne contient pas du tout de chaînes lourdes de la **myosine**.

L'interaction chaînes lourdes **MHC** et chaînes légères **MLC** est forte. Elle est dissociée à pH 6, ce qui se produit dans les cellules lors d'une ischémie.

I.3.2- Méthodes de dosage

Dosage des chaînes lourdes de **myosine MHC**

Le fait que les chaînes lourdes β-cardiaques sont cœxprimées avec les chaînes lourdes **MHC** squelettiques rend difficile la réalisation d'un dosage cardiospécifique (Erlacher P, 2001). De plus, après un **infarctus du myocarde**, il semble qu'on ne trouve pas de **MHC** entière mais seulement des fragments provenant de leur protéolyse aussitôt après leur libération par le myocarde lésé. Le poids moléculaire des fragments étant inconnu, les résultats sont exprimés en µU/l. Un test immunoradiométrique a été développé (Larue C., 1991) mais ce dosage n'est plus commercialisé.

Dosage des chaînes légères de **myosine MLC**

Les premiers dosages radioimmunologiques croisaient avec les chaînes légères squelettiques. Les techniques actuelles d'immunoradiométrie utilisent des anticorps monoclonaux dont les plus spécifiques sont ceux qui reconnaissent des épitopes situés sur la partie N-Terminale spécifique des **MLC** cardiaques (Katus H.A., 1982) ou contre un peptide de synthèse (Nicol P.D., 1993).

Le dosage de **MLC**2 paraît plus cardiospécifique que le **MLC**1 mais le **MLC**2 est plus labile (Hirayama A., 1990). On dispose également du dosage de **MLC**1 (Uji Y., 1991).

Mais aucun dosage n'est actuellement totalement spécifique des chaînes légères cardiaques.

I.3.3- Intérêt clinique

Le dosage de la **myosine** est intéressant pour le diagnostic de l'**infarctus du myocarde** (IDM), et la quantification de la masse de tissu nécrosé.

• **Les fragments de MHC** sont détectables dans le sang 24 à 36 heures après le début de l'**infarctus du myocarde**, et pendant 10 à 14 jours. Ce délai montre bien qu'il n'y a pas de pool cytosolique de chaînes lourdes. Ceci ne permet pas un diagnostic précoce, mais est utile pour un diagnostic rétrospectif d'IDM. L'évolution est monophasique, avec un pic 5 à 6 jours après l'IDM (Léger J., 1990, Mair J., 1994).

Au cours d'un traitement thrombolytique, on n'observe qu'une modification légère de cette cinétique, avec un pic un jour plus tôt.

La cinétique de libération entre J1 et J10 permet de calculer **l'intégrale de libération** et de quantifier la masse nécrosée, corrélée à la scintigraphie au thallium 201 (Facello A., 1990, Mair J., 1994).

• La libération **de chaînes légères de la myosine (MLC)** est biphasique après un IDM : une augmentation dans les 3 à 6 premières heures après la douleur correspond à la libération du pool cytosolique.

Cette augmentation persiste environ 10 jours, correspondant à la partie myofibrillaire (Katus H.A., 1984), avec un pic à J4.

La concentration de **MLC** à J6 est corrélée à la taille de tissu nécrosé (Isobe M., 1987 ; Mair J., Wagner I., 1994).

Au cours du suivi d'une thrombolyse, seule la cinétique de la partie cytosolique est modifiée (Panteghini M., 1992).

BIBLIOGRAPHIE

ERLACHER P., LERCHER A., FALKENSAMMER J., NASSONOV E.L., SAMSONOV M.I., SHTUTMAN V.Z., PUSCHENDORF B., MAIR J. (2001). Cardiac troponin and beta-type myosin heavy chain concentrations in patients with polymyositis or dermatomyositis. Clin. Chim. Acta. 306 : 27-33.

FACELLO A., GRIES P., DEMANGEAT C., BRUNOT B., ROUL G., DEMANGEAT J.L., MOULICHON M., BAREISS P., SACREZ A., CONSTANTINESCO A. (1990). Le dosage des chaînes lourdes bêta de la **myosine** sérique dans l'approche de la taille de l'**infarctus du myocarde** : corrélation avec la tomoscintigraphie myocardique au TI-201 et l'angioscintigraphie cardiaque. J. Med. Nucl. Biophy., 14, 4, 327-333.

HIRAYAMA A., ARITA M., TAKAGAKI Y., TSUJI A., KODAMA K., INOUE M. (1990) Clinical assessment of specific enzyme immunoassay for the human cardiac myosin light chain II (**MLC**II) with use of monoclonal antibodies. Clin. Biochem., 23 : 515-522.

ISOBE M., NAGAI R., UEDA S., TSUCHIMOCHI H., NAKAOTA H., TAKAKU F., YAMAGUCHI T., MACHII K., NOBUYOSHI M., YAZAKI Y. (1987) Quantitative relationship between left ventricular function and serum cardiac myosin light chain I levels after coronary reperfusion in patients with acute myocardial infarction. Circulation, 76 : 1251-1261.

KaTUS H.A., HURRELL J.G., MATSUEDA G.R., EHRLICH P., ZURAWSKI V.R., KHAW B.A., HABER E. (1982) Increased specificity in human cardiac-myosin radioimmunoassay utilizing two monoclonal antibodies in a double sandwich assay. Mol., Immunol., 19 : 451-455.

KATUS H.A., YASUDA T., GOLD H.K., LEINBACH R.C., STRAUSS H.W., WAKSMONSKI C., HABER E., KNAW B.A. (1984) Diagnosis of acute myocardial infarction by detection of circulating cardiac myosin light chains. Am. J. Cardiol., 54 : 964-970.

LARUE C., CALZOLARI C., LEGER J. LEGER J.J., PAU B. (1991) Immunoradiometric assay of myosin heavy chain fragments in plasma for investigation of myocardial infarction. Clin. Chem. ,37 : 78-82.

LEGER J., LARUE C., MING T., CALZOLARI C., GAUTIER P., MOUTON C., GROLLEAU R., LOUISOT P., PUECH P., PEPERSTRAETE B., STAROUKINE M., TELERMAN M., PAU B., LEGER J.J. (1990) Assay of serum cardiac myosin heavy chain fragments in patients with acute myocardial infarction : determination of infarct size and long-term follow-up. Am. Heart J., 120 : 781-790.

MAIR J., PUSCHENDORF B., MICHEL G. (1994) Clinical significance of cardiac contractile proteins for the diagnosis of myocardial injury. Adv. Clin. Chem., 31 : 63-98.

MAIR J., THOME-KROMER B., WAGNER I., LECHLEITNER P., DIENSTL F., PUSCHENDORF B., MICHEL G. (1994) Concentration time courses of troponin and myosin subunits after acute myocardial infarction. Coronary Artery Dis., 5 : 865-872.

MAIR J., WAGNER I., FRIDICH L., LECHLEITNER P., DIENSTL F., PUSCHENDORF B., MICHEL G. (1994) Cardiac myosin light chain-1 release in acute myocardial infarction is associated with scintigraphic estimates of myocardial scar. Clin. Chim. Acta., 229 : 153-159.

NICOL P.D., MATSUEDA G.R., HABER E., KHAW B.A. (1993) Synthetic peptide immunogens for the development of a cardiac myosin light chain-1 specific radioimmunoassay. J. Nucl. Med., 34 : 2144-2151.

PANTEGHINI M. (1992) Cardiac myosin light chains. Lab. Med., 23 : 318-322.

PANTEGHINI M. (1999) Myosin light an heavy chains. *in* Cardiac markers. ed. A.H.B. Wu – Humana Press inc. Totowa, N.J., p. 245-256.

SAMAREL A.M., FERGUSON A.G., VANDER HEIDE R.S., DAVISON R., GANOTE C.E. (1986) Release of unassembled rat cardiac myosin light chain 1 following the calcium paradox. Cir. Res., 58 : 166-171.

UJI Y., SUGIUCHI H., OKABE H. (1991) Measurement of human ventricular myosin light chain-1 by monoclonal solid-phase enzyme immunoassay in patients with acute myocardial infarction. J. Clin. Lab. Anal., 5 : 242-246.

II. CRÉATINE KINASE, CK MB ET ISOFORMES (M.J. BUGUGNANI)

II.1- Origine

La **Créatine kinase** (**CK**) (EC 2.7.3.2 ; adenosine triphosphate : creatine N-phosphotransférase) est présente essentiellement dans tous les muscles squelettiques et dans le muscle cardiaque, mais aussi dans d'autres organes, le rein, le foie, le pancréas en particulier. La **CK** existe principalement dans le cytosol des tissus, et aussi en moindre quantité dans les mitochondries. Elle passe dans le sang circulant après la lyse cellulaire. C'est une enzyme qui catalyse la phosphorylation réversible de la créatine en créatine-phosphate par le complexe Mg^{2+}-ATP. Elle joue ainsi un rôle important dans la contraction musculaire, grâce aux échanges de phosphate dans les tissus qui ont des besoins énergétiques élevés, échanges entre les mitochondries où la créatine phosphate est synthétisée et le cytoplasme où elle est stockée et utilisée au moment de la contraction musculaire, avec régénération d'ATP (figure 1) (Bessman S.P.,1985).

II.2- Structure - Formes moléculaires

La CK est une molécule de 360 acides aminés,. Son poids moléculaire est d'environ 86 kDa, elle n'est donc pas filtrée par le glomérule rénal, et sa concentration plasmatique n'est pas

Mitochondrie

CK mitochondriale
créatine + ATP → créatine-phosphate + ADP

Cytoplasme

Contraction musculaire
CK
créatine-phosphate + ADP → créatine + ATP

Figure 1 : *Réaction catalysée par la créatine-kinase dans le cytosol et les mitochondries au moment de la contraction musculaire*

affectée par une insuffisance rénale. Elle est probablement épurée par le système réticulo-endothélial, en particulier dans le foie (George S., 1984)

Elle est formée d'un dimère de deux sous-unités M (muscle) et B (brain), qui conduisent à trois **isoenzymes** différentes : la **CKMM** ou **CK**3, la **CKMB** ou **CK**2 et la **CKBB** ou **CK**1. La numérotation correspond à la migration électrophorétique par rapport à l'anode (figure 2).

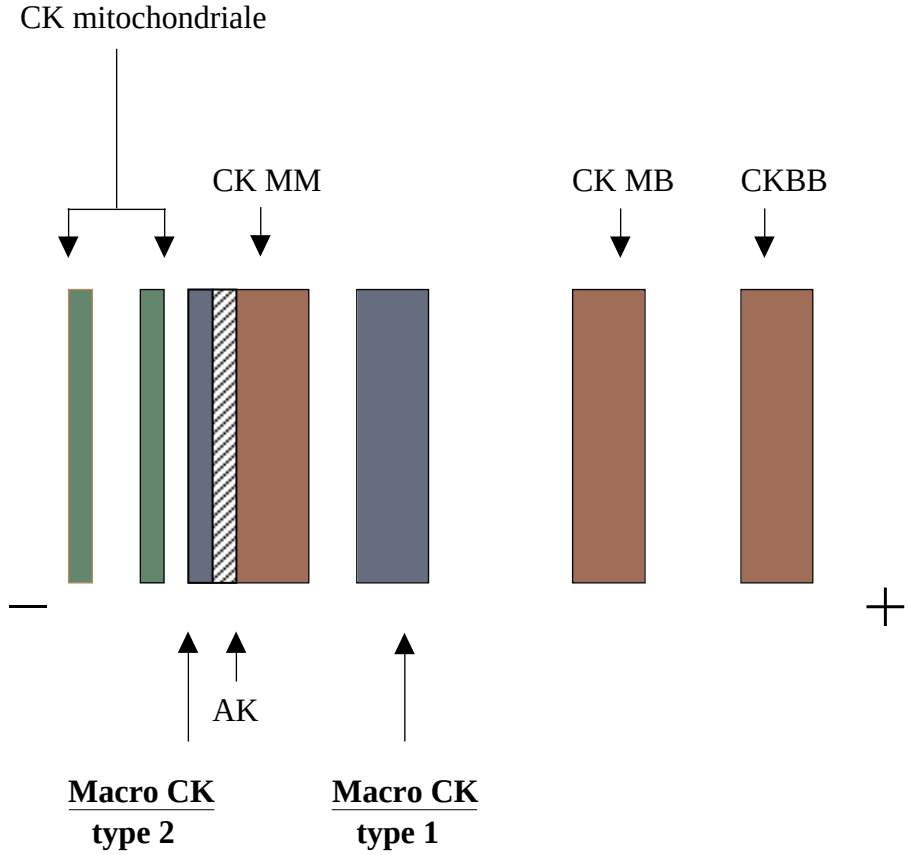


Figure 2 : *Migration électrophorétique des isoenzymes de la créatine kinase*

Le poids moléculaire des sous-unités est d'environ 43 kDa (Perryman M.B., 1983). Le muscle squelettique contient 99 % de **CK**MM et environ 1 % de **CKMB**. Celui d'un marathonien peut contenir jusqu'à 8 % de **CKMB** (Apple F.S., 1987). Le myocarde contient

15 à 40 % de **CKMB**, le reste étant de la CKMM. La **CK**BB est localisée essentiellement dans le cerveau, le colon, l'iléon, l'estomac et la vessie. La **CK**BB est la forme prédominante chez le fœtus. Dans le sérum d'un sujet normal, la **CK**MM représente plus de 95 % de la **CK** totale, la **CKMB** est inférieure à 5 % et la **CK**BB est indétectable. D'autres formes ont été trouvées : des **macroCK** dont le poids moléculaire est supérieur à 200 kDa : une **macroCK de type 1**, résultant de la formation d'un complexe **isoenzyme** – immunoglobuline IgG, plus rarement IgA (Stein W., 1985) ; ou une **macroCK de type 2**, polymère de CK mitochondriale . La **CK mitochondriale** est formée de deux sous-unités : sarcomérique (muscle squelettique) et non sarcomérique (Klein S.C., 1991). C'est une forme instable, difficile à mettre en évidence .Les caractéristiques de ces **macroCK** sont résumées dans le tableau I.

Tableau I : *Caractéristiques des **macro CK** de types 1 et 2*

	Type 1	Type 2
Forme de CK	CKBB ou CKMM	CK mitochondriale
Immunoglobuline liée	IgG (parfois IgA)	Aucune
Poids moléculaire	340 kDa	250 à 750 kDa
Présence dans le sérum	Persistante	Transitoire
Circonstances pathologiques	Aucune	Cirrhose du foie. Métastases

La synthèse de ces différentes formes de **CK** est codée par 4 gènes différents, un pour la sous-unité M, sur le chromosome 19, un pour la sous-unité B, sur le chromosome 14, et deux pour les sous-unités mitochondriales.

Les **isoenzymes** **CK**MM et **CKMB** existent dans le sang circulant sous plusieurs **isoformes** provenant de la dégradation progressive in vivo de leur forme tissulaire par une carboxypeptidase-N sérique, qui clive la lysine C-terminale des sous-unités M. Ainsi, la **CK**MM comporte trois **isoformes** : la **CKMM3** native, la **CKMM2** et la **CKMM1** ; la **CKMB** comporte deux **isoformes** : la **CKMB2** native et la **CKMB1** transformée.

La concentration de **CKMB** augmente au cours de l'infarctus aigu du myocarde, et elle est utilisée comme marqueur de diagnostic. La **CK**BB a été utilisée comme marqueur tumoral. La présence de **macroCK** de type 1 ne semble avoir aucune incidence clinique. Elles sont trouvées dans le sérum d'environ 4 % des patients hospitalisés, plus fréquemment chez la femme âgée (Paris M., 1979, Wu A.H.B., 1983).

II.3- Méthodes de dosage

II.3.1- Phase préanalytique

La **CK** peut être dosée dans le sérum ou le plasma recueilli sur héparine. On peut utiliser des tubes avec gel. Il faut éviter de prolonger le temps de pose du garrot. La centrifugation doit être faite dans les 2 à 3 h pour éviter un contact trop long avec les érythrocytes et le risque d'hémolyse (Hb $>$ 320 mg/l) qui entraîne une augmentation de la concentration.

Pour le dosage de la **CKMB**, l'hémolyse interfère dans les techniques par immunoinhibition mais pas dans les techniques massiques.

La **CK** se conserve 24 h à température ambiante, environ 10 jours à + 4˚C. La congélation est à éviter car les **isoenzymes** ont des stabilités différentes, la plus stable étant la **CK**MM (tableau II). La **macroCK** de type I est aussi extrêmement robuste.

Tableau II : *Stabilité des* **isoenzymes** *de la* **Créatine kinase**

	CKMM	CKMB	CKBB
25 ˚C	48 h	24 h	0
+ 4 ˚C	15 j	5 j	48 h
− 20 ˚C	1 mois	à éviter	à éviter

Cependant, la stabilité dépend des techniques utilisées. La **CKMB** est plus stable lorsqu'elle est dosée par technique immunométrique que par les autres méthodes (figure 3), ce qui semble signifier que des changements conformationnels affectent plus l'activité enzymatique que l'immuno-réactivité.

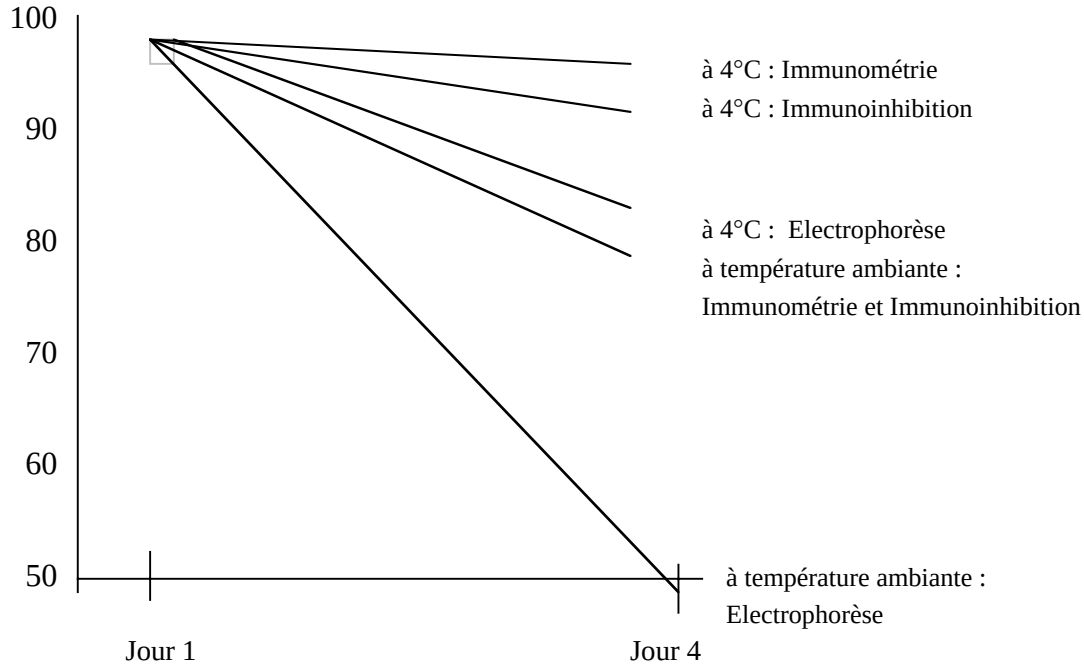


Figure 3 : *Effet des conditions de conservation de la CKMB selon la technique de dosage utilisée (d'après Buttery J.E., 1992)*

En ce qui concerne les **isoformes**, la **CK-MB2** est stable 6 h à 25 ˚C ou à 4 ˚C et un mois à −20 ˚C (Laurino J.P., 1996). La stabilité est meilleure en présence d'EDTA, qui agit en complexant le calcium nécessaire à l'action des protéases, en particulier de la carboxypeptidase-N (Davies J., 1992) (figure 3).

II.3.2- Dosage de la CK totale

Toutes les techniques de dosage sont basées sur le même principe de mesure, développé par Rosalki (Rosalki S.B., 1967), puis par Szaz (Szaz G., 1976) (tableau III).

Ces techniques de base ont été optimisées par l'introduction d'ion Mg^{2+} et la réactivation des groupes thiols de la **CK** par différents agents réducteurs tels que la N-acétyl-L-cystéine (NAC), le β mercapto-éthanol, le dithiothréitol, ou le glutathion. De l'EDTA est ajouté pour

Tableau III : *Principe de la réaction de dosage de la créatine-kinase*

$$\text{Phospho-créatine} + \text{ADP} \xrightarrow{CK} \text{créatine} + \text{ATP}$$

$$\text{ATP} + \text{glucose} \xrightarrow{HK} \text{ADP} + \text{glucose-6-phosphate}$$

$$\text{Glucose-6-phosphate} + \text{NADP}^+ \xrightarrow{G\text{-}6\text{-}PD} \text{6-phosphogluconate} + \text{NADPH}$$

prévenir l'auto-oxydation des activateurs et pour chélater les ions calcium et ferriques qui pourraient inhiber la réaction. De l'adénosine monophosphate (AMP) et du diadénosine-5-pentaphosphate (DAPP) sont ajoutés pour inhiber l'adénylate-kinase (AK) présente dans les érythrocytes et dans le foie, qui pourrait augmenter la réaction par production d'ATP. La production de NADPH par minute est mesurée par la cinétique de l'absorbance à 340 nm. Le pH optimum de la réaction est entre 6,5 et 6,7.

La technique de référence proposée par l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) (Hörder M. 1991) utilise comme activateur du NAC. Le tableau IV indique la composition du mélange réactionnel

Tableau IV : *Concentration finale des réactifs pour la méthode de référence IFCC de dosage de la* ***Créatine kinase***

Température	30 °C
Longueur d'onde	339 nm
pH	6.60
ADP	2.0 mmol/l
Acétate de magnésium	10 mmol/l
Tampon	Imidazole 100 mmol/l
D-Glucose	20 mmol/l
$NADP^+$	2.0 mml/l
AMP	5.0 mmol/l
DADP	10.0 µmol/l
NAC	20 mmol/l
Hexokinase	3 000 U/l (50 µkat/l)
G6PD	2 000 U/l (33 µkat/l)
EDTA	2.0 mmol/l
Rapport de dilution du sérum	0.0435
Phase de préincubation	5 minutes
Phosphocréatine	30 mmol/l
Phase de latence	120 secondes
Phase de mesure	> 60 secondes

Techniques recommandées

Les Sociétés nationales avaient recommandé des techniques très voisines : citons en particulier, la Société Allemande en 1977, la Société Scandinave en 1981, et la Société Française de Biologie Clinique (SFBC) en 1982.

Toutes ces techniques sont actuellement effectuées avec des réactifs prêts à l'emploi, selon des principes voisins des recommandations, sur des analyseurs automatiques. Les cœfficients de variation inter-laboratoires calculés pour le contrôle national de qualité en 1998 (tableau V) dépendent de la température utilisée.

Tableau V : *Coefficients de variation du dosage de **CK** totale observés au contrôle national de qualité en 1998*

	Moyenne (U/l)	CV %	Moyenne (U/l)	CV %
Techniques avec NAC à 25 ˚C	38,9	22,3	226,5	16,8
à 30 ˚C	64,9	12,7	339	8,9
à 37 ˚C	104,6	10,3	511,9	8,5

Une meilleure **standardisation** des techniques a été préparée par le Bureau Communautaire de référence (BCR, Bruxelles), grâce à un matériau de référence de **CK** MM, le BCR CRM 299 extrait du placenta humain pour la **CK** (Moss D.W., 1994). Ceci permet d'utiliser un « calibrateur validé d'enzyme » (Lessinger J.M., 1995).

Température de mesure

La différence essentielle entre les techniques actuellement commercialisées provient de la température utilisée : 30 ˚C pour la technique de référence IFCC, ainsi que pour celles de la SFBC et des Sociétés anglaise, suisse et hollandaise ; 37 ˚C pour la technique de la Société scandinave, 25 ˚C pour la Société allemande DGKC. Cependant, la plupart des analyseurs automatiques travaillent à 37˚C. Un facteur de conversion de 0,629 ± 0,042, de 37 à 30 ˚C pourrait être utilisé pour uniformiser les résultats par rapport à ceux de la technique de référence (Hennequin C., 1990).

II.3.3- Dosage de la CKMB

II.3.3.1- Techniques basées sur l'activité enzymatique

Les premières techniques utilisées étaient assez lourdes à mettre en œuvre et ne sont plus utilisées en pratique courante.

C'est le cas des techniques par chromatographie d'échange d'ions, ou par immunoprécipitation par des anticorps anti **CK**MM et anti **CK**MB.

• **L'électrophorèse sur gel d'agarose** est une technique semi-quantitative qui permet de visualiser les différentes formes présentes, **isoenzymes** ou **macro CK**, après révélation des fractions soit par fluorescence du NADPH formé dans la réaction enzymatique (cf. dosage de la **CK** totale), soit par technique colorimétrique. Cette méthode est peu utilisable dans le cadre de l'urgence. Elle est précieuse pour identifier des **isoenzymes** atypiques présentes dans le sérum étudié.

• **La technique d'immunoinhibition** a été largement utilisée : après inhibition de la sous-unité M par un anticorps spécifique, l'activité résiduelle B mesurée est multipliée par 2 pour quantifier l'activité **CKMB**. Cette méthode a l'avantage d'être automatisable, mais elle manque de sensibilité pour des concentrations normales de **CK** totale et elle est prise en défaut lorsqu'il existe d'autres formes que la **CKMB** dans le sérum dosé, essentiellement une **macroCK** (Bugugnani MJ, 1979).

II.3.3.2- Techniques de dosage « massiques » de la CKMB

Elles consistent à doser la **CKMB** en tant que protéine, en µg/l, par une méthode immunométrique grâce à un sandwich de 2 anticorps : un anti-**CKMB** et un anti **CK**M ou

anti-**CK**B. L'un des anticorps est fixé sur une phase solide et l'autre est marqué par une molécule fluorescente ou luminescente. On mesure la cinétique d'apparition du composé fluorescent ou luminescent, proportionnelle à la quantité de **CKMB** présente dans le sérum.

Une **standardisation** a été validée en 1999 par l'AACC (American Association for Clinical Chemistry (Christenson R.H.,1999). Le matériau de référence choisi est de la **CK-MB2** recombinante provenant de cœur humain, sous forme lyophilisée plus stable. Ceci permet de réduire de 40 % les différences entre les résultats des tests commercialisés.

II.3.3.3- Performances des techniques

La comparaison des performances des techniques utilisées tient compte de la rapidité de résultat, dans le cadre de l'urgence cardiologique, et de la sensibilité, permettant un diagnostic précoce (tableau VI).

Tableau VI : *Performances des différentes techniques de dosage de la **CKMB***

	Électrophorèse	Immunoinhibition (activité enzymatique)	Immunométrie (masse)
sensibilité	++	faible	+++
précision	semi-quantitatif	++	+++
spécificité analytique	++	faible	++
praticabilité	faible	automatisable	automatisable

Les techniques les plus sensibles sont incontestablement les techniques immunométriques. Elles ont aussi l'avantage d'être automatisables avec un résultat obtenu en moins de 30 minutes. Leur limite de détection est inférieure à1 µg/l.

II.3.4- Dosage des isoformes de la CKMM et de la CKMB

On peut utiliser une technique d'**électrophorèse en gel d'agarose à haut voltage**, 900V, 60mA, à 24 °C, pendant 6 minutes. Les **isoformes** sont ensuite révélées par réaction enzymatique avec quantification en fluorescence (figure 4). Le résultat est obtenu en 30 minutes. La limite de détection est de 1,2 U/L. Mais cette technique nécessite un équipement particulier pour l'automatiser.

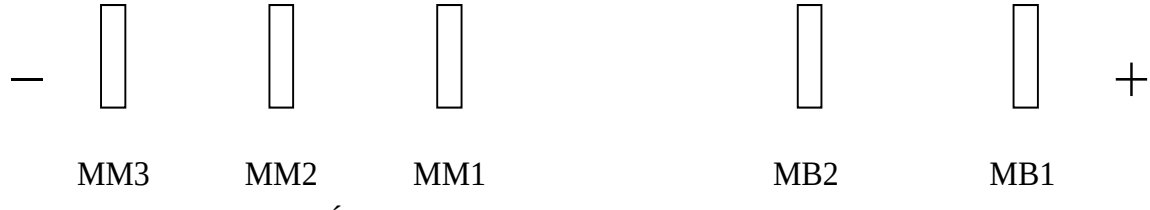


Figure 4 *: Électrophorèse des isoformes de la créatine kinase*

On peut également utiliser une **technique immunométrique de dosage de la CKMB2**, par inhibition de la **CKMB1** par un anticorps spécifique, puis mesure de la **CKMB2** résiduelle (Laurino J.P., 1995). Sa sensibilité analytique est de 0,2 µg/L.

II.4- Interprétation des résultats

II.4.1- Valeurs usuelles de CK totale et variations physiologiques

L'exercice physique au cours des trois jours précédant la prise de sang peut augmenter la concentration de **CK** jusqu'à 50 %, en fonction de l'intensité de l'effort et de l'entraînement du sujet.

La concentration peut être 4 fois plus forte chez le nouveau-né la première semaine. Chez les enfants, les valeurs sont plus fortes que celles de l'adulte, à cause d'une activité physique plus importante.

Les sujets noirs ou caucasiens ont des concentrations plus élevées de **CK** totale.

La concentration de **CK** totale varie selon l'âge et le sexe, en corrélation avec la masse musculaire. Les valeurs de référence varient selon la température utilisée (tableau VII).

Tableau VII : *Valeurs de référence de la **CK** totale*

• A 37°C (technique IFCC)	
Homme	80-200 U/l
Femme	60-140 U/l
• A 30°C (technique SFBC (Mathieu M. 1990))	
Homme	20-200 U/l
Femme	20-100 U/l
Naissance, sang de cordon	70-580 U/l
Nouveau-né	35-145 U/l
Nourrisson et enfant <10 ans	20-120 U/l

II.4.2- Valeurs usuelles des isoenzymes et des isoformes de la CK

La **CK**BB est la forme prépondérante chez le fœtus, c'est pourquoi elle est présente dans le sérum dans les 24 heures qui suivent la naissance. Elle est ensuite indétectable.

Un exercice physique intense, comme un marathon, provoque une augmentation de la proportion de **CKMB** dans le muscle squelettique et dans le sérum (Apple F.S., 1987).

Il n'y a pas de différence dans les proportions d'**isoenzymes** en fonction du sexe et de l'âge .

Valeurs usuelles de CKMB

Pour les méthodes basées sur l'activité enzymatique (chromatographie, électrophorèse, immunoinhibition), la limite de la normale de la **CKMB** est de 10 à 20 U/L. Mais on préfère tenir compte de la concentration de **CK** totale et calculer le **pourcentage** de **CKMB** : il est en général inférieur à 5 % .

Pour les techniques de dosage immunométrique de la **CKMB**, les valeurs physiologiques sont inférieures à 2 µg/l. On utilise un **Index Relatif** pour tenir compte de la concentration de CK totale, lors d'atteintes importantes du muscle squelettique. Cet index : **CKMB** ×100/CK totale varie selon la température de mesure de la **CK** totale. Il est normalement inférieur à 10 %.

Valeurs usuelles des isoformes

Le sérum d'un sujet sain contient 47 à 60 % de **CK**MM1 et 12 à 18 % de **CK**MM3 (Panteghini M., 1988), et environ 70 % de **CKMB2** par rapport à la **CKMB** totale (Laurino J.P., 1995).

II.4.3- Valeurs observées dans les syndromes coronaires aigus

Une ischémie aiguë avec nécrose du myocarde provoque une élévation de la **CK**, qui fait partie des critères de la définition de l'infarctus aigu du myocarde (IDM) selon l'OMS. La concentration de **CK** totale commence à s'élever entre 3 et 6 h après la douleur, le pic se situe entre 22 et 26 h, et le retour à la normale se fait en 72 h environ. La concentration peut être multipliée par 10 ou 20, corrélée à la masse de tissu nécrosé (Grande P., 1982). Mais une élévation de **CK** n'est pas spécifique, elle peut correspondre à une cause musculaire (tableau VIII). De plus, lors d'IDM sans onde Q et dans l'angor instable, la concentration de **CK** totale peut rester normale, surtout si la concentration basale du patient est basse en raison d'une masse musculaire faible (Rosalki S.B., 1998)

Tableau VIII : *Causes musculaires d'élévation de la concentration de **CK***

Aiguës	Chroniques
- Traumatisme	- Dystrophies musculaires
- Exercice physique intensif	- Polymyosite, dermatomyosite
- Injections IM	- Myocardite
- Alcoolisme aigu	- Hypothyroïdie
- Rhabdomyolyse	- Myopathies congénitales (maladie de Duchenne)
- Brûlures étendues	
- Hyperthermie maligne	
Infections graves	
Induites par un médicament ou un toxique	
- Cocaïne, héroïne, phénycyclidine	
- Hypnotiques, neuroleptiques, antidépresseurs	
- Monoxyde de carbone	
Inhalation d'anesthésique (halothane)	

Les dosages de **CKMB** et des **isoformes** de la **CK** sont utilisés en raison de leur meilleure spécificité cardiaque, pour le diagnostic d'un **infarctus du myocarde** ou le suivi de sa reperfusion. La concentration de **CKMB** devient détectable par les techniques massiques dans les 3 à 6 heures qui suivent le début d'un IDM, parallèlement à celle de la **CK** totale, avec un pic vers H 20 et un retour à la normale en environ 72 h (figure 5).

Cette cinétique est raccourcie en cas de thrombolyse réussie (Grande P., 1991). Elle est plus sensible que la concentration de **CK** totale ; une concentration de **CKMB** supérieure à 2 µg/l permet de repérer un syndrome coronaire aigü avec ou sans onde Q (Bugugnani M.J., 1990, Petterson T., 1992, Dewinter R.J., 1997).

Après une chirurgie cardiaque, la **CKMB** est naturellement déversée en circulation, ce qui rend difficile le diagnostic d'IDM dans les 48 h post-opératoires.

Cependant, la spécificité cardiaque de la **CKMB**, nettement meilleure que celle de la **CK** totale, n'est pas parfaite, malgré son amélioration par l'usage de l'Index Relatif.

Une meilleure spécificité semble apportée par le dosage des **isoformes** des **isoenzymes**, particulièrement les rapports MM3/MM1, et MB2/MB1 qui s'élèvent 1 à 2 h après la douleur, donc plus précocement que la **CKMB** (Jaffé A.S., 1986, Yang X.S., 1993). Dans les

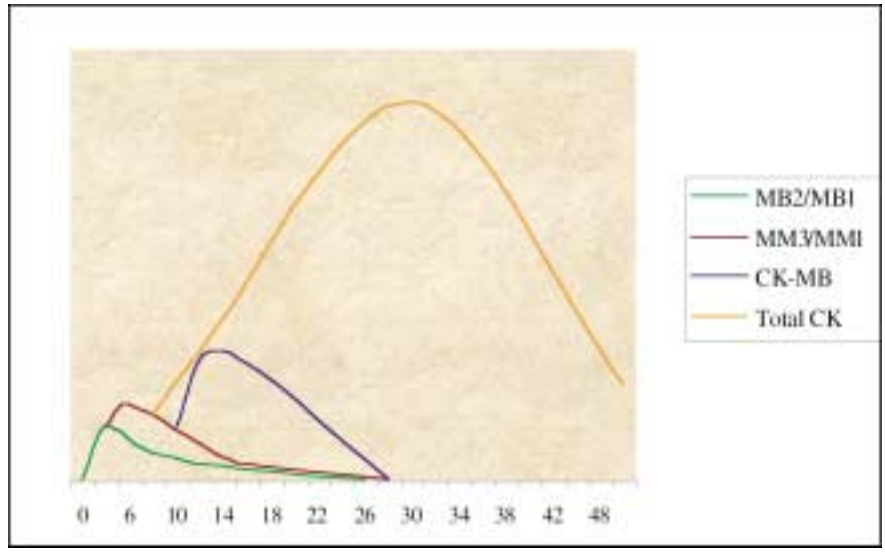


Figure 5 : *Cinétique des isoenzymes et des isoformes de la CK après un infarctus du myocarde*

15 premières heures après l'IDM, il y a prédominance des formes tissulaires MM3 et MB2. Un rapport **CKMB2**/**CKMB1** supérieur à 1,5 semble avoir une bonne sensibilité diagnostique dans les 6 premières heures de l'IDM (Laurino J.P., 1996). Entre H 15 et H 24, la CKMM2 prédomine, puis les formes natives sont transformées en MM1 et MB1, les rapports se normalisent et peuvent conduire à des résultats faussement négatifs si l'infarctus est plus ancien (Bhayana V., 1993). On observe aussi des résultats faussement positifs en cas de traumatismes des muscles squelettiques ou de myopathies (Wu A.H.B., 1992).

BIBLIOGRAPHIE

APPLE F.S., ANDERSON F.P., COLLINSON P., JESSE R.L., KONTOS M.C., LEVITT M.A., MILLER E.A., MURAKAMI M.A. (2000) Clinical evaluation of the first medical whole blood, point-of-care testing device for detection of myocardial infarction. Clin. Chem., 46 : 1604-1609.

APPLE F.S., ROGERS M.A., CASAL D.C., LEWIS L., IVY J.L., LAMPE J.W. (1987) Skeletal muscle **CKMB** alterations in women marathon runners. Eur. J. Appl. Physiol., 56 : 49-52.

BESSMAN S.P., CARPENTER C.L. (1985) The creatine-creatine phosphate energy shuttle. Ann. Rev. Histochem., 54 : 831-862.

BHAYANA V., COHOE S., LEUNG F., JABLANSKY G., HENDERSON R. (1993) Diagnostic evaluation of creatine-Kinase-2 mass and creatine kinase-3 and 2- isoform ratios in early diagnosis of acute myocardial infarction. Clin. Chem., 39 : 488-495.

BUGUGNANI M.J., FOUYÉ H., DESOUTTER P., HAÏAT R. (1979) **Isoenzyme** inhabituelle de la créatine-kinase au cours d'un infarctus myocardique. Nouv. Press. Méd., 8, 1689.

BUGUGNANI M.J., DEHLINGER S. (1990) Puissance diagnostique du dosage immunométrique de l'**isoenzyme** MB de la créatine-kinase (**CKMB**) au cours des premières heures de l'**infarctus du myocarde**. Information scientifique du Biologiste : 16, 297-299.

BUTTERY J.E., STUART S., PANNALL P.R. (1992) Stability of the **CK**-MB **isoenzyme** on routine storage, Clin. Biochem., 25 : 11-13.

CHRISTENSON R.H., VAIDYA H., LANDT Y., BAUER R.S., GREEN S.F., APPLE F.S., JACOB A., MAGNESON G., NAG S., WU A.H.B., AZZARY H.M.E. (1999) Standardization of creatine kinase MB (**CK**-MB) mass assays : the use of recombinant **CK**-MB as a reference materials. Clin. Chem., 45 : 1414-1423.

Commission Enzymologie de la Société Française de Biologie Clinique (1982). Recommandations pour la mesure de la concentration catalytique de la **Créatine kinase** dans le sérum humain à 30˚C. Ann. Biol. Clin., 40 : 91-129.

DAVIES J., REYNOLDS T., PENNEY M.D. (1992) Creatine kinase isoforms : investigation of inhibitors of *in vitro* degradation and establishment of a reference range. Ann. Clin. Biochem., 29 : 202-205.

DE WINTER R.J., KOSTER R.W., VAN STRAALEN J.P., GORGELS J.P., HOEK F.J., SANDERS G.T. (1997) Critical difference between serial measurements of **CK**-MB mass to detect myocardial damage. Clin. Chem., 43, 338-343.

GEORGE S., ISHIKAWA Y., PERRYMAN M.B., ROBERTS R. (1984) Purification and characterization of naturally occurring and in vitro induced multiple forms of MM creatine kinase. J. Biol. Chem., 259 : 2667-2674.

GRANDE P., GRANBORG J., CLEMMENSEN P., SEVILLA D.C., WAGNER N.B., WAGNER G.S. (1991) Indices of reperfusion in patients with acute myocardial infarction using characteristics of the **CK**-MB time activity curve. Am. Heart., 122 : 400-408.

GRANDE P., HANSEN B.F., CHRISTIANSEN C., NAESTOFT J. (1982) Estimation of acute myocardial infarct size in man by serum **CK**-MB measurements. Circulation, 65 : 756-764.

HENNEQUIN C., VASSAULT A., DUMONT G., BAILLY M. (1990) Validité des facteurs de conversion de temperature 30/37˚C en enzymologie clinique. Act. Pharm. Biol. Clin., 5 : 386-389.

HÖRDER M., ELSER R.C., GERHARDT W., MATHIEU M., SAMPSON E.J. (1991) Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes Part 7. IFCC method for creatine kinase. Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 29 : 435-456.

JAFFÉ A.S., SEROTA H., GRACE A., SOBEL B. (1986) Diagnostic changes in plasma creatine kinase isoforms early after the onset of acute myocardial infarction. Circulation, 74 : 105-109.

KLEIN S.C., HAAS R.C., PERRYMAN M.B., BILLADELLO J.J., STRAUSS A.W. (1991) Regulatory element analysis and structural characterisation of the human sarcomeric mitochondrial creatine kinase gene. J. Biol. Chem., 266 : 18, 058-18, 065.

LAURINO J.P., BENDER E.W., KESSIMIAN N., CHANG J., PELLETIER T., USATEGUI M. (1996) Comparative sensitivities and specificities of the mass measurements of **CK**-MB2, **CK**-MB and myoglobin for diagnosing acute myocardial infarction. Clin. Chem., 42 : 1454-1459.

LAURINO J.P., FISCHBERG-BENDER E., CHANG J. (1995) An immunochemical mass assay for the direct measurement of creatine kinase MB2. Ann. Clin. Lab. Sci., 25 : 252-263.

LESSINGER J.M., FÉRARD G., GRAFMEYER D., LABBÉ D., MAIRE I., SCHIELE F., VASSAULT A. (1995) Usefulness of reference materials in calibration of enzyme activities. Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 33 : 859-864.

MATHIEU M. (1990) Creatine kinase. in Références en Biologie Clinique. Coll. Option Bio, ed. Elsevier, 247-261.

MOSS D.W., MAIRE I., CALAM D.H., GAINES DAS R.E., LESSINGER J.M., GELLA F.J. (1994) Reference materials in clinical enzymology : preparation, requirements and practical interests. Ann. Biol. Clin., 52 : 189-198.

PANTEGHINI M. (1988) Serum isoforms of creatine-kinase **isoenzymes**. Clin. Biochem., 21 : 211-218.

PARIS M., BUGUGNANI M.J., GOULLÉ J.P., HAÏAT R., DESOUTTER P., FOUYÉ H. (1979) Les **isoenzymes** atypiques de la créatine-kinase. Cœur Med. Int., 18 : 521-525.

PERRYMAN M.B., STRAUSS A.W., BUETTNER T.L., ROBERTS R. (1983) Molecular heterogeneity of creatine kinase **isoenzymes**. Biochim. Biophys. Acta., 747 : 284-290.

PETTERSSON T., OHLSSON O., TRYDING N. (1992) Increased **CK**-MB (mass concentration) in patients without traditional evidence of acute myocardial infarction. A risk indicator of coronary death. Eur. Heart J., 13 : 1387-1392.

Recommendation of the German Society of the Clinical Chemistry (1977). Standard method for the determination of creatine kinase activity. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 15 : 255-260.

ROSALKI S.B. (1967) An improved procedure for serum creatine phosphokinase determination. J. Lab. Clin. Med : 69, 696-705.

ROSALKI S.B. (1998) Low serum creatine kinase activity. Clin. Chem., 44 : 905.

STEIN W., BOHNER J., RENN W., MAULBETSCH R. (1985) Macro creatine kinase type 2 : results of a prospective study in hospitalized patients. Clin. Chem., 31 : 1959-1964.

Scandinavian Committee on enzymes evaluation (1981). I. Creatine kinase (EC 2.7.3.2.) and creatine kinase B-subunit activity in serum in suspect myocardial infarction . The committee on enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology (SCE). The Nordic Clinical Chemistry Project (NORDKEM), Helsinki, Finland, ISBN,951-46-5203-5207.

SZAZ G., GRUBER W. (1976) Creatine kinase serum 1 : determination of optimum reaction conditions. Clin. Chem. : 22, 650-656.

WU A.H.B. (1992) Creatine kinase MM and MB isoforms. Lab. Med., 23 : 303-305.

WU A.H.B., HERSON V.C., BOWERS G.N. Jr (1983) Macro creatine kinase type 1 and 2 : clinical significance in neonates and children as compared with adults. Clin. Chem. 29 : 1411-1414.

YANG X.S., MENG Q.Y., (1993). Serum isoforms of creatine-Kinase MM **isoenzyme** in acute myocardial infarction. Clin. Med. J., 106 : 410-414.

III. La Myoglobine (A. Daunizeau)

La **myoglobine** est une protéine présente en grande quantité dans les cellules des muscles cardiaques et squelettiques auxquels elle apporte l'oxygène nécessaire à leur contraction.

Toute lyse de ces cellules entraîne une augmentation de la concentration de **myoglobine** dans la circulation, d'où l'intérêt du dosage plasmatique de cette molécule en pathologie cardiaque et musculaire.

Lors d'un **infarctus du myocarde** (IM), on observe une augmentation très précoce de la concentration plasmatique de la **myoglobine** et ceci apporte une aide au diagnostic précoce de l'IM. On peut également apprécier l'efficacité d'une reperfusion coronaire grâce au dosage de cette molécule dans le sang.

III.1- Origine - Lieu de formation

La **myoglobine** est synthétisée dans toutes les cellules musculaires. La globine est formée classiquement au niveau des ribosomes. La synthèse du groupement héminique est mitochondriale et se fait à partir du porphobilinogène. L'incorporation d'un atome de fer au noyau porphine sous l'action de l'hème synthétase, conduit au protohème qui, en se fixant à la globine, forme la **myoglobine**.

III.2- Distribution et catabolisme

La **myoglobine** constitue 1 à 2 % du poids total des muscles squelettiques.

Dans les cellules musculaires où elle se présente essentiellement (98 %) sous forme libre dans le cytosol, la **myoglobine** est retrouvée principalement dans 3 régions :

– les stries transversales des éléments contractiles,

– le sarcolemme,

– les structures intracellulaires membranaires et fibrillaires.

Le catabolisme du groupement héminique suit la même voie que pour l'hémoglobine.

La globine est catabolisée en grande partie dans les cellules musculaires sous l'action d'enzymes protéolytiques.

III.3- Structure - formes circulantes

C'est une hétéroprotéine en forme de sphéroïde aplati (diamètre : 4,4 nm), constituée d'une chaîne de globine de 153 acides aminés, sans pont disulfure, de masse moléculaire 17.500 d, et d'un groupement prosthétique héminique (« poche de l'hème ») entourant un atome de fer central sous forme de fer ferreux : Fe^{++}. L'atome de fer est uni par quatre liaisons de coordinance aux atomes d'azote du noyau prophine. Une cinquième liaison de coordinance l'unit à un résidu histidyl de la globine. Sa sixième liaison permet la fixation de l'oxygène [Louisot, 1983] (figure 1).

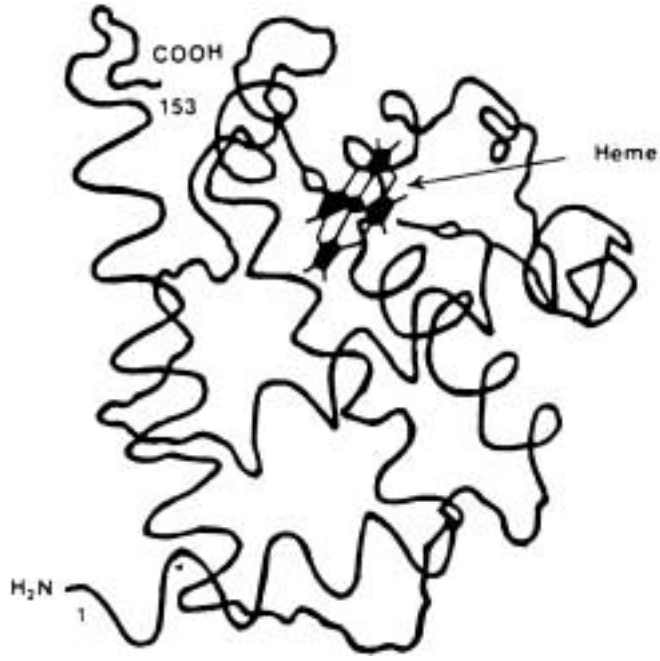


Figure 1 : *Schéma de la structure d'une molécule de* ***myoglobine*** *[d'après Louisot, 1983].*

III.3.1- Fonctions, demi-vie, régulation

III.3.2- Demi-vie

– dans les cellules musculaires, la demi-vie de la **myoglobine** est de 80 à 90 jours.

– dans la circulation, elle est estimée entre 1 et 3 heures.

La concentration normale de la **myoglobine** dans le plasma est de l'ordre de 20 à 70 µg/l.

L'élimination de la **myoglobine** plasmatique se fait par filtration par les glomérules rénaux.

III.3.3- Fonctions

La **myoglobine** possède une affinité pour l'oxygène très supérieure à celle de l'hémoglobine : à 37 °C et à pH 7,4, la **myoglobine** est saturée à 50 % sous une pression partielle en oxygène de 3 mm Hg, alors qu'il faut une pression de 26 mm Hg pour saturer 50 % de l'hémoglobine. Ainsi, au niveau musculaire, le passage de l'oxygène se fait sans difficulté de l'hémoglobine à la **myoglobine** qui peut alors le fournir au système mitochondrial au cours du travail musculaire.

La **myoglobine** sert aussi à stocker l'oxygène au niveau musculaire : de l'ordre de 10 % de l'oxygène total du corps humain.

III.3.4- Méthodes de dosage

Les premières méthodes décrites pour le dosage de la **myoglobine** reposaient sur les propriétés physicochimiques de cette molécule. Elles sont aujourd'hui abandonnées au profit des méthodes immunologiques compte tenu de leurs qualités médiocres.

III.3.5- Phase préanalytique

La **myoglobine** est une molécule stable qui se conserve plusieurs jours à + 4 °C [Wu, 1994]. Son dosage peut être fait sur sérum ou sur plasma, en évitant de changer de type d'anticoagulant d'un dosage à l'autre.

III.3.6- Phase analytique

Toutes les méthodes actuelles de dosage de la **myoglobine** font appel à des techniques immunologiques utilisant des anticorps polyclonaux ou monoclonaux.

On peut les classer en 3 groupes :

– Méthodes radioimmunologiques,

– Méthodes turbidimétriques et néphélémétriques,

– Méthodes immunochimiques avec marqueurs.

III.3.6.1- Méthodes radioimmunologiques

Ces techniques reposent sur la compétition pour un anticorps anti-**myoglobine** entre la **myoglobine** de l'échantillon et une **myoglobine** marquée à l'iode ^{125}I. Après séparation du complexe antigène – anticorps par précipitation, la radioactivité est mesurée qui est inversement proportionnelle à la concentration en **myoglobine** de l'échantillon.

Ces méthodes présentent de très bonnes qualités analytiques et sont souvent considérées comme méthodes de référence, mais elles possèdent les inconvénients habituels des techniques utilisant des isotopes : autorisations limitées, équipements spécifiques non adaptés à l'urgence.

III.3.6.2- Méthodes turbidimétriques et néphélémétriques

Elles sont fondées sur la mesure de l'absorption d'un faisceau lumineux par les complexes **myoglobine** – anti-**myoglobine** obtenus avec un anticorps spécifique généralement fixé sur un support particulaire (particules de latex, ou de polystyrène).

Il a ainsi été développé des tests rapides semiquantitatifs, et des techniques quantitatives turbidimétriques et néphélémétriques.

Test rapide semiquantitatif (Rapitex Myoglobin, Dade Behring)

Dans les trois minutes qui suivent le mélange de l'échantillon avec des particules de latex recouvertes d'anticorps anti-**myoglobine**, on observe l'apparition d'une agglutination de ces particules qui atteste de la présence de **myoglobine** dans l'échantillon.

Cette technique permet de détecter très rapidement des concentrations égales ou supérieures à 90 µg/l, mais la mesure par l'œil de l'observateur reste très subjective.

De fausses réactions sont possibles :

– positives, par exemple en présence de facteurs rhumatoïdes à forte concentration, ou en présence de sérums hyperlipémiques ou troubles qui peuvent conduire à des agglutinations non spécifiques, ou en cas d'autoagglutination de la suspension de particules ; il est nécessaire de traiter un témoin négatif et un témoin positif lors de chaque détermination ;

– négatives, en présence d'excès d'antigène (concentration > 1000 µg/l), ou lorsque les réactifs ne sont pas revenus à la température ambiante.

Techniques quantitatives

La formation d'un immun complexe spécifique se traduit par l'agglutination de particules revêtues de l'anticorps anti-**myoglobine**. On peut déterminer la quantité de complexe formé par la mesure de l'absorption d'un faisceau lumineux par les agglutinats (turbidimétrie), ou par la mesure de la lumière diffusée par les particules agglutinées (néphélémétrie). Ces mesures peuvent être faites après un temps déterminé (mesures en point final), ou régulièrement pendant la formation du complexe (mesures en cinétique).

Ces techniques peuvent être très rapides, quelques minutes, et donc très bien adaptées à l'urgence.

Leur domaine de mesure se situe entre 50 et 600 µg/l environ. Il est relativement fréquent de devoir diluer les échantillons.

La précision de ces méthodes est bonne : CV inter-séries inférieurs à 6 %.

Des échantillons trop hyperlipémiques peuvent être indosables, même après centrifugation prolongée. La présence de facteurs rhumatoïdes, ou des phénomènes d'autoagglutination des particules peuvent conduire à de faux résultats positifs. Il semble que les techniques utilisant une mesure en cinétique soient moins affectées par ces phénomènes.

III.3.6.3- Méthodes immunochimiques avec marqueurs

1. Marqueurs enzymatiques

La plupart des techniques font appel au principe de l'ELISA de type sandwich où la **myoglobine** de l'échantillon est captée par un premier anticorps fixé sur le support. Sur ce complexe se fixe un deuxième anticorps marqué par une enzyme, qui est pratiquement toujours la phosphatase alcaline.

Les techniques diffèrent par le principe de révélation de l'enzyme :

– réaction avec un substrat comme le paranitrophényl phosphate et mesure du paranitrophénol formé par spectrophotométrie [Immuno I, Bayer] ;

– révélation en fluorimétrie avec un substrat fluorescent, le 4-méthyl-ombelliféryl phosphate (Opus, Stratus, Dade Behring) ;

– mesure d'émission de photons (luminométrie) en présence de dioxétane phosphate (Access, Beckman Coulter).

2. Marqueurs directement fluorescents ou luminescents

Le même type de technique est utilisé, sandwich ELISA, mais dans ce cas le deuxième anticorps est marqué avec une molécule intervenant directement dans la production du signal fluorescent ou luminescent :

– marquage luminescent avec des esters d'acridinium (ACS 180, Bayer), ou avec des sels de ruthénium (Elecsys, Roche) par exemple.

– marquage fluorescent (Kryptor, Brahms).

Toutes ces techniques immunochimiques sont proposées sur des appareils adaptés à l'urgence, les résultats peuvent être obtenus en 10 à 20 minutes environ. Elles sont nettement plus sensibles que la turbidimétrie ou la néphélémétrie, avec une gamme de dosage large, de quelques µg/l à plus de 1000 µg/l.

Le risque d'effet crochet (faux résultat négatif en présence de grande quantité d'antigène) n'apparaît que pour des concentrations de **myoglobine** très élevées, jusqu'à 200.000 µg/l.

La précision inter-séries est variable d'un type d'appareil à l'autre, mais généralement satisfaisante, de l'ordre de 4 à 8 % pour des concentrations de l'ordre de 70 µg/l. À comparer avec la variation biologique du marqueur qui, pour la **myoglobine** a été établie inférieure à 5,6 % [Panteghini, 1997] (tableau I).

Tableau I : *Quelques caractéristiques des techniques les plus utilisées.*

	Principe		Fournisseur	Instrument
Support	Marquage	Mesure		
Partic. polystyrène		Néphélémétrie	Dade Behring	BN II
Partic. latex		Turbidimétrie	Dade Behring	Turbitimer
Partic. latex		Turbidimétrie	Roche Diagnostics	Intégra
		Turbidimétrie	ABX	Unimate 3
Partic. magnétiques	PAL	Spectrophotométrie	Bayer Diagnostics	Immuno I
Partic. magnétiques	PAL	Spectrophotométrie	Biotrol	Magia
Fibre de verre	PAL	Fluorimétrie	Dade Behring	Opus
	PAL	Fluorimétrie	Dade Behring	Stratus
	PAL + dioxétane	Luminométrie	Beckman-Coulter	Access
Fibre de verre	PAL + 4 MOP	Fluorimétrie	Abbott	Axsym
Partic. magnétiques	Acridinium	Luminométrie	Bayer Diagnostics	ACS 180
Partic. magnétiques	Ruthénium	Luminométrie	Roche Diagnostics	Elecsys

III.4- Indications principales : la myoglobine en cardiologie

D'une façon générale, dans un contexte d'**infarctus du myocarde** lorsque le tableau clinique est suffisamment évocateur, le besoin de résultats d'analyses biologiques en urgence n'est pas

primordial. À l'inverse, en particulier lorsque l'ECG n'est pas significatif, les marqueurs biologiques prennent tout leur intérêt. Les plus intéressants sont alors la **myoglobine**, la CK MB et les Troponines, et cela dans plusieurs circonstances.

III.4.1- Diagnostic précoce d'infarctus

À un stade très précoce, aucun de ces marqueurs n'a d'intérêt car, pour que l'on puisse observer une augmentation significative de leur concentration sérique, il faut attendre que se déclare une cytolyse des cellules myocardiques, elle-même conséquence d'une ischémie qui se prolonge et qui marque le début des signes cliniques.

Aujourd'hui, la **myoglobine** est le marqueur cardiaque qui répond le mieux à la définition de marqueur précoce car sa sensibilité est très supérieure à celles de la CK MB ou des troponines dès la 2e ou 3e heure après le début des symptômes, et son dosage peut être très rapide (figure 2).

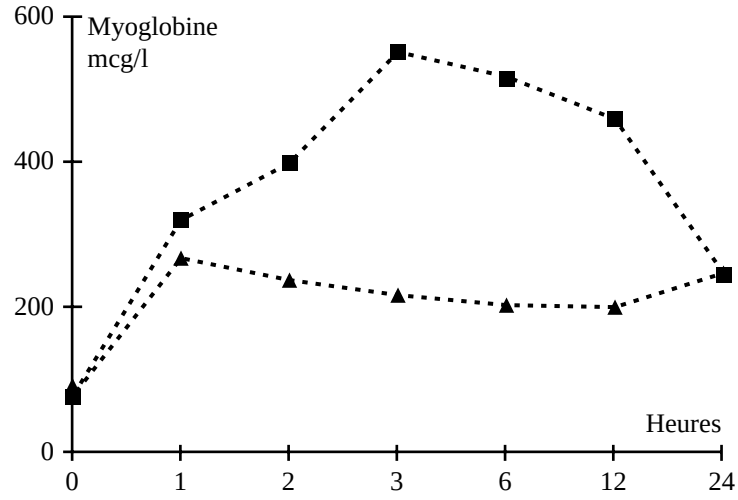


Figure 2 : *Évolution de la concentration sérique de **myoglobine** dans les heures qui suivent le début d'un **infarctus du myocarde** [d'après Bonnefoy, 1994].*

Si la nécrose est très récente, la concentration sérique de ces marqueurs peut n'avoir pas encore augmenté au moment du prélèvement. Pour cette raison, un résultat négatif ne permet pas d'exclure le diagnostic d'infarctus et il faut savoir répéter ces tests. Une étude multicentrique en 1994 [Grand, 1994] a montré que si la sensibilité diagnostique de la **myoglobine** était de 49 % à l'admission des patients, elle atteignait 82 % pour des prélèvements fait 90 minutes plus tard.

Par ailleurs il a été montré que quand 2 résultats sont négatifs à 4 heures d'intervalle, le taux de complication était pratiquement nul.

La **myoglobine** peut également présenter un intérêt dans la recherche d'une récidive précoce. Si une récidive se produit avant que la concentration sérique du marqueur soit redescendue à son niveau de base, elle peut passer inaperçue. Un marqueur à cinétique rapide comme la **myoglobine**, ou les isoformes de la CK MB, dont le retour à la normale se fait généralement en moins de 24 heures, prend alors tout son sens.

III.4.2- Diagnostic de certitude

Ce qui importe au clinicien est de disposer d'un marqueur spécifique du myocarde.

Soit parce que l'ECG est ininterprétable ou insuffsamment contributif, ce qui se produit régulièrement, soit lorsque la nécrose cardiaque n'est pas liée à l'ischémie mais à des pathologies telles que des atteintes infectieuses ou inflammatoires du myocarde, des contusions myocardiques, ou des méthodes thérapeutiques pouvant léser le myocarde (circulation extra-corporelle, angioplastie coronaire…) [Bugugnani, 1998], soit encore lorsque d'autres causes de lyse musculaire cœxistent : traumatismes, infarctus péri-opératoires par exemple.

Dans ces cas, la **myoglobine** ne présente pas d'intérêt. Un test spécifique est nécessaire comme le dosage des CK MB ou celui des troponines.

III.4.3- Suivi de reperfusion

L'intérêt du contrôle de la reperfusion coronaire après infarctus, qui peut comporter 10 à 15 % d'échecs, est double :

– proposer au patient une angioplastie de sauvetage en urgence en cas d'échec du traitement fibrinolytique ;

– établir un pronostic qui est d'autant moins favorable que la reperméabilité vasculaire est faible.

Pour cela, il a été proposé la coronarographie à 90 minutes après le début du traitement. Il s'agit d'un geste invasif, complexe et nécessitant des équipements et des ressources humaines suffisantes.

Le dosage de la **myoglobine** peut constituer un moyen non invasif et facile à utiliser d'apprécier la qualité d'une reperfusion, sachant que plus celle-ci est rapide et de bonne qualité, plus la concentration sérique du marqueur augmente rapidement au cours du traitement.

Après désobstruction par angioplastie, on observe une ascension rapide du marqueur et un pic sérique atteint en 1 heure environ. Ceci est expliqué par le « lavage » des tissus lésés par le redémarrage de la circulation sanguine, ou par des lésions induites par la reperfusion. [Bonnefoy, 1994] (figure 3).

Selon Apple [Apple, 1992], des taux moyens d'élévation de la **myoglobine** de 30 µg/l/mn au cours des 30 premières minutes qui suivent la fibrinolyse attestent de l'efficacité du traitement, des taux inférieurs à 5 µg/l/mn signent un échec.

On peut aussi mesurer le temps nécessaire pour atteindre le pic après fibrinolyse qui est inférieur à 2 heures chez les patients reperfusés. [Ellis, 1998].

Les recommandations récentes du National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) [Wu, 1999] indiquent que pour un bon suivi de reperfusion, au moins deux concentrations doivent être mesurées, l'une juste avant le début du trraitement : T0, l'autre après 90 minutes : T90. Il convient ensuite de calculer le rapport T90 / T0, ou la pente de l'augmentation de concentration : (T90 – T0) / T 90.

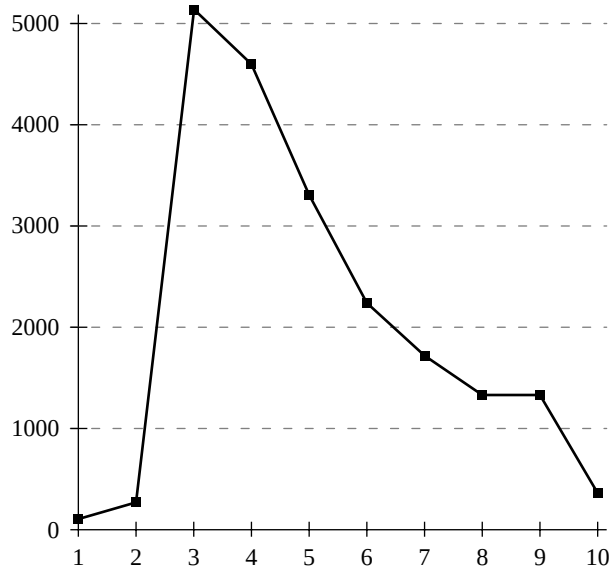


Figure 3 : *Évolution de la concentration sérique de* ***myoglobine*** *après reperfusion par angioplastie [d'après Bonnefoy, 1994 (2)].*

III.4.4- Estimation de la taille de l'infarctus

L'appréciation de la taille de l'infarctus constitue un élément important de pronostic. Les marqueurs enzymatiques ont été un moment utilisés, nécessitant plusieurs prélèvements et l'utilisation de calculs fondés sur des données pharmacocinétiques du marqueur, de sa distribution tissulaire et de son élimination.

En 1993, Yamashita et coll. [Yamashita, 1993] ont proposé une méthode qui permet, sur des prélèvements réalisés dans les 4 premières heures de prise en charge, de quantifier la **myoglobine** de façon bien corrélée à l'importance de la nécrose.

Cela étant, les recommandations du NACB indiquent que les **marqueurs cardiaques** ne devraient pas être utilisés en routine pour déterminer la taille d'un infarctus, car leur dosage ne donne pas une idée exacte du volume de la zone infarcie en présence d'une reperfusion spontanée, médicamenteuse ou chirurgicale [Vatner, 1977].

III.4.5- Diagnostic rétrospectif d'infarctus

Ce cas peut se rencontrer chez des patients vus tardivement ou porteurs de signes cliniques ou électriques plus ou moins évocateurs.

Le dosage de la **myoglobine** n'est alors d'aucune utilité, contrairement à celui des troponines dont l'élimination prolongée et la cardiospécificité autorisent le diagnostic plus sûrement que celui de la LDH.

III.4.6- Lésions cardiaques minimes

Dans ces cas, la **myoglobine** ne présente pas beaucoup d'intérêt, en raison principalement de son manque de spécificité, très gênant lorsqu'il faut mesurer de faibles variations du marqueur à des concentrations basses.

III.4.6.1- Résultats et interprétation

Valeurs usuelles normales

Les valeurs usuelles retenues pour la myoglobinémie sont pratiquement les mêmes quelle que soit la technique. Au sein d'une population indemne de toute pathologie cardiaque ou musculaire, on observe des concentrations sériques inférieures à 70 µg/l, la médiane se situant vers 30 µg/l.

On peut observer une légère augmentation des valeurs de référence avec l'âge, ainsi que des valeurs un peu plus élevées chez l'homme que chez la femme [Pelsers, 1999).

Valeurs pathologiques

Pour des marqueurs non spécifiques comme les CK ou la **myoglobine**, les valeurs limites doivent uniquement servir de repère, en aucun cas de limite de décision.

On admet généralement qu'une concentration supérieure à 90 µg/l est le signe d'une lésion musculaire pouvant être d'origine cardiaque.

En cas d'**infarctus du myocarde**, on peut voir des concentrations atteindre jusqu'à 1000 µg/l, et dépasser ce chiffre en cas de complication ou de pronostic défavorable.

Au cours d'une reperfusion la myoglobinémie peut s'élever très fortement, 5 000 µg/l ou plus, en cas de succès (tableau II).

Tableau II : *Concentrations en **myoglobine** sérique (µg/l) observées chez des patients hospitalisés pour douleurs thoraciques, à l'admission et 15 heures après [d'après Roxin, 1984].*

	À l'admission	15 heures après
Infarctus confirmé	412 ± 50	923 ± 65
Douleurs thoraciques avec ECG atypique	156 ± 34	283 ± 50
Douleurs thoraciques avec ECG normal	66 ± 6	107 ± 13
Infarctus exclus	67 ± 6	76 ± 6

Différentes pathologies non cardiaques s'accompagnent d'une élévation de la **myoglobine** plasmatique : insuffisance rénale, embolie pulmonaire, brûlures, traumatismes, myopathies, rhabdomyolyses, injections intramusculaires.

Des taux très élevés peuvent être observés au cours des rhabdomyolyses des muscles squelettiques qui peuvent être consécutives à des lésions musculaires d'origines diverses : traumatique, ischémique, toxique.

Il est nécessaire en cas de concentration en **myoglobine** élevée, d'éliminer ces causes avant d'envisager le diagnostic d'**infarctus du myocarde**, et de répéter le dosage dans les deux heures.

CONCLUSION

Aujourd'hui, le dosage de la **myoglobine** est facile et accessible à tous les laboratoires, et on peut mesurer sa concentration très rapidement en situation d'urgence et avec une bonne précision dans le sang et dans les urines. Et si l'on peut constater l'intérêt majeur des marqueurs tels que les troponines en cardiologie, la détermination de la myoglobinémie peut continuer d'apporter une aide certaine aux cardiologues lorsqu'il s'agit soit d'identifier très précocément une nécrose myocardique, soit pour diagnostiquer une forme fruste d'un **infarctus du myocarde**, une extension secondaire ou une récidive de nécrose, soit encore pour suivre et apprécier les résultats d'un traitement thrombolytique.

RÉFÉRENCES

APPLE F.S., Acute myocardial infarction and coronary reperfusion : serum cardiac markers for the 1990s., Am. J. Clin. Pathol., 1992, 97 : 217 – 226.

(1) BONNEFOY E., GINON I., GUIDOLLET J., FILLEY S., OVIZE M., GIRARD C., ANDRÉ FOUET X., Diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde, Immunoanal. Biol. Spec., 1994, 9 : 345 – 349.

(2) BONNEFOY E., FILLEY S., GUIDOLLET J., GIRARD C., Troponine T, myoglobine, CPK-MB pour le diagnostic périopératoire de l'infarctus du myocarde après pontages aorto-coronaires, Immunoanal. Biol. Spec., 1994, 9 : 360-364.

BUGUGNANI M.J., LAPERCHE T., Stratégie d'utilisation des nouveaux marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde, Lundis de l'ACORATA, 1998.

ELLIS A.K., LITTLE T., ZAKI MASUD A.R., LIBERMAN., MORRIS D.C., KLOCKE F.J., Early non-invasive detection of successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction, Circulation, 1988, 78 : 1352-1357.

GRAND A., LAPERCHE T., FRUCHAUD J., FOURNIS Y., BENASSIANO J., SAUSER E., Intérêt des dosages précoces de la concentration sérique de myoglobine pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde en voie de constitution, Arch. Mal. Cœur, 1994, 87 : 729-735.

LOUISOT P., In Biochimie générale et médicale, Éd. SIMEP, Paris, 1983, p. 395.

PANTEGHINI M., PAGANI F., Biological variation of myoglobin in serum (letter), Clin. Chem., 1997, 42 : 2435.

PELSERS M., CHAPELLE J.P., KNAPEN M., VERMEER C., MUIJTJENS A., HERMENS W., GLATZ J., Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects, Clin. Chem., 1999, 45 : 441-443.

ROXIN L.E., CULLHED I., GROTH T., HALLGREN T., VENGE P., The value of serum myoglobin determinations in the early diagnosis of acute myocardial infarction, Acta. Med. Scand., 1984, 215 : 417-425.

VATNER S.F., BAIG H., MANDERS W.T., MAROKO P.R., Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase, J. Clin. Investig., 1977, 61 : 1048-1056.

WU A.H.B., APPLE F.S., GIBLER W.B., JESSE R.L., WARSHAW M.M., VALDES R., National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice : Recommandations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases, Clin. Chem., 1999, 45 : 1104-1121.

WU A.H.B., LAIOS I., GREEN S., GORNET T.G., WONG S.S., PARMLEY L., TONNESEN A.S., PLAISIER B., ORLANDO R., Immunoassays for serum and urine myoglobin : myoglobin clearance assessed as a risk factor for acute renal failure, Clin. Chem., 1994, 40 : 796-802.

YAMASHITA T., ABE S., ARIMA S., NOMOTO K., MIYATA M., MARUYAMA I., TODA H., OKINO H., ATSUCHI Y., TAHARA M., NAKAO S., TANAKA H., Myocardial infarct size can be estimated from serial plasma myoglobin measurements within 4 hours of reperfusion, Circulation, 1993, 87 : 1840-1849.

MOTS CLÉS

Myoglobine

Marqueurs cardiaques

Infarctus du myocarde

IV. LA PROTÉINE C-RÉACTIVE (C-REACTIVE PROTEIN :CRP) (A. DAUNIZEAU)

En 1930, Tillet et Francis décrivent la précipitation du polysaccharide C du pneumocoque en présence d'un facteur sérique inconnu appelé alors « précipitine » [Tillet, 1930]. Mac Leod et Avery, en 1941, purifient une protéine qui réagit avec le polysaccharide C et l'appellent « C Reactive Protein » [Mac Leod, 1941]. Oliviera et coll. en déterminent la structure primaire en 1979 [Oliviera, 1979].

La protéine C-réactive (**CRP**) est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation normalement présente à des concentrations inférieures à 10 mg/l. Sa demi-vie courte, et une large amplitude de variation (élévation jusqu'à plus de 1 000 fois sa concentration de base) en font un marqueur très utile pour le diagnostic, le pronostic et le suivi thérapeutique de diverses pathologies infectieuses, inflammatoires ou s'accompagnant de nécrose tissulaire.

Des études récentes, tant aux États-Unis qu'en Europe, montrent que la **CRP** est aussi un bon indicateur de risque de pathologie coronarienne : des niveaux de concentration bien qu'à

l'intérieur des limites de référence habituelles peuvent indiquer un risque d'accident coronarien futur chez des sujets apparemment en bonne santé.

IV.1- Origine - Lieu de formation

En réponse à un stimulus inflammatoire quelconque, la **CRP** est synthétisée dans les hépatocytes puis secrétée dans le plasma.

La régulation de l'expression des gènes des protéines inflammatoires dans le foie, montre que l'IL-6, une des principales cytokines libérées avec l'IL-1 et le TNF-**α** par l'activation des macrophages au cours de la réponse inflammatoire, est le plus puissant inducteur de la synthèse de **CRP** par les hépatocytes. En même temps, ces cytokines régulent cette synthèse en stimulant la surproduction d'hormones comme le cortisol, l'insuline, ou encore l'hormone de croissance [Engler, 1988].

IV.2- Demi-vie, régulation

Après stimulation, la concentration plasmatique de la **CRP** croît pour atteindre un maximum entre la 24^{e} et la 48^{e} heure. En l'absence de nouveau stimulus sa secrétion décroît vers la 72^{e} heure.

Dans le plasma, sa demi-vie est d'environ 8 à 12 heures.

Le mécanisme de son catabolisme n'est pas élucidé ; on n'observe pas de perturbation des résultats de son dosage en cas d'insuffisance rénale.

IV.3- Structure - formes circulantes

La **CRP** est une protéine non glycosylée (holoprotéine), de constante de sédimentation comprise entre 6,6 et 7,5 s, qui migre en position gamma à l'électrophorèse [Kushner, 1970]. Elle comporte 5 ou 6 sous-unités identiques rassemblées par des liaisons non covalentes, en forme de disque, avec une symétrie pentamérique [Gotschlich, 1967]. Chaque sous-unité est une chaîne polypeptidique de 187 acides aminés, d'un poids moléculaire proche de 21.000 d, et d'un diamètre de 3,8 nm [Gotschlich, 1965].

La **CRP** peut revêtir une forme hexamérique, mais la disposition de loin la plus courante est celle d'une molécule pentamérique. Le poids moléculaire de l'ensemble est de 115.000 d pour la forme pentamérique, 144.000 d pour la forme hexamérique, et le diamètre du pentamère est de 11 nm [Laurent, 1981].

Cette structure n'est retrouvée chez aucune autre protéine, à l'exception de la Serum Amyloid Protein.

IV.4- Fonctions

La molécule de **CRP** est capable de se lier à de nombreux ligands, et de former des complexes qui peuvent précipiter ; sa fixation aux polysaccharides C de pneumocoques est à l'origine de sa découverte. En présence de calcium, la **CRP** se fixe à des lipides, des phospholipides (lécithine, sphingomyéline, autres lipides complexes) présents chez divers microorganismes ou des membranes cellulaires, ou à des polyanions tels que l'héparine, ou à des acides nucléiques. En l'absence de calcium, elle peut aussi se fixer à des polycations, (histones, myéline, protamine, par exemple).

Une fois formés, ces complexes sont de puissants activateurs de la voie classique du complément ce qui permet d'induire des effets de chimiotactisme ou d'immunoadhérence, et qui aboutit à la lyse des cellules porteuses de ces ligands.

Indépendamment de la présence de complément, ces complexes favorisent également la phagocytose par les leucocytes de microorganismes ou de débris cellulaires issus de dommages cellulaires, qui sont ainsi détruits et éliminés.

La **CRP** interagit avec les lymphocytes, notamment les lymphocytes T. Cela entraîne une réduction voire une inhibition de la transformation lymphoblastique en réponse à une agression antigénique par des microorganismes ou des cellules, et une inhibition de la production de cytokines.

En outre, il a été montré que la **CRP** peut, in vitro, inhiber la secrétion et l'aggrégation plaquettaire.

Depuis quelques années, grâce au développement de techniques de dosage permettant d'apprécier des concentrations plasmatiques très faibles, moins de 0,1 mg/l, de nombreux travaux suggèrent fortement une participation de la **CRP** au processus d'**athérosclérose**. La **CRP** peut être vue comme un marqueur d'un processus inflammatoire dépendant des cytokines, et il y a maintenant de fortes présomptions que ces molécules soient directement impliquées dans différents processus d'**athérosclérose**. Au total, la **CRP** pourrait agir comme un procoagulant, et avoir des effets directs sur l'endothélium vasculaire.

IV.5- Méthodes de dosage

IV.5.1- Dosage de la CRP

IV.5.1.1- Phase préanalytique

Il est conseillé de conserver les échantillons au maximum quatre heures à température ambiante.

La **CRP** se conserve bien pendant 3 jours à + 4 °C, et quelques mois à − 20 °C.

Il est préférable de recueillir du sérum plutôt que du plasma, mais on peut utiliser du plasma hépariné, et selon les techniques du plasma citraté ou recueilli sur E.D.T.A.

Il n'y a pas de variation circadienne de la concentration en **CRP** et le prélèvement peut être fait à n'importe quelle heure de la journée.

IV.5.1.2- Phase analytique

Décrite pour la première fois en 1957 [Singer, 1957] l'agglutination sur lame de particules de latex est encore parfois utilisée aujourd'hui. Ce n'est qu'un test semi-quantitatif, peu sensible et peu corrélé à l'état clinique du patient, qui ne doit pas être utilisé pour un dosage de la **CRP**.

Les méthodes actuellement les plus utilisées peuvent être classées en 2 groupes :

– méthodes d'immunoprécipitation : turbidimétrie, néphélémétrie ;

– méthodes immunologiques avec traceur : réflectométrie, radio-immunologie, immunofluorescence.

En avril 1999, la participation au Contrôle National de Qualité montrait une répartition des techniques comme suit :

– agglutination : 159 participants

– néphélémétrie : 371 "

– turbidimétrie : 2 746 "

– réflectométrie : 182 "

Méthodes utilisant un traceur : la réflectométrie

C'est la seule méthode de dosage de la **CRP** faisant appel à un traceur utilisée couramment dans les laboratoires.

La **CRP** présente dans l'échantillon se lie au support et à l'anticorps anti-**CRP** marqué à la peroxydase de raifort pour former un complexe insoluble. Après lavage, la peroxydase est révélée par une réaction colorimétrique mesurée à 670 nm par réflectométrie.

Durée du dosage : environ 8 minutes.

Limite de détection : 7 mg/l

Immunoprécipitation

Aujourd'hui les méthodes d'immunoprécipitation en gel (immunodiffusion radiale et électro-immunodiffusion) sont abandonnées car peu sensibles, consommatrices de temps et nécessitant un délai de réponse pouvant atteindre 48 heures.

Les méthodes d'immunoprécipitation en milieu liquide, turbidimétrie et néphélémétrie, sont à l'inverse très utilisées. Elles consistent à mesurer l'intensité du trouble obtenu par la précipitation du complexe **CRP** – anticorps spécifique. Cette mesure peut se faire en point final, ou en cinétique, avec ou sans mesure de blanc.

Leur limite de détection est de l'ordre de 2 à 5 mg/l, elles peuvent être entièrement automatisées et les délais de réponse sont de l'ordre de quelques minutes.

Les méthodes de précipitation en milieu liquide peuvent être prises en défaut à cause du risque de voir se développer une précipitation non spécifique de protéines faiblement solubles contenues dans l'échantillon (lipoprotéines, facteurs rhumatoïdes, alpha-2 macroglobuline, IgM, immunoglobulines monoclonales, etc) en même temps que se produit la précipitation spécifique du complexe **CRP** – anti-**CRP**.

Pour limiter ce risque, il est recommandé :

– de bien choisir les réactifs, et en particulier le tampon de dilution dont le pH et la concentration en accélérateur (PEG) sont déterminants ;

– d'effectuer une mesure de blanc sur chaque échantillon ;

– d'éviter autant que possible les sérums ou plasmas congelés ;

– de travailler en cinétique plutôt qu'en point final ;

– d'être attentif à toute discordance avec les données cliniques.

Le dosage de la **CRP** n'est pas aussi simple qu'il n'y paraît. Les résultats du Contrôle National de Qualité [Agence du Médicament, 1998] montrent des dispersions importantes des résultats, qui ne s'améliorent pas beaucoup avec le temps.

Chaque laboratoire doit déterminer et connaître la précision de sa technique à la concentration de 15 mg/l qui est considérée comme le seuil de décision clinique. Un CV supérieur à 10 % à cette concentration n'est pas acceptable. De plus les techniques qui s'écartent de plus de 10 à 15 % des valeurs cibles doivent faire l'objet de vérifications.

IV.5.2- Dosage de la CRP « ultrasensible » (CRPus)

Il s'agit en fait d'un dosage ultrasensible de la **CRP**, pour des concentrations comprises entre 0,01 mg/l et quelques dizaines de mg/l.

IV.5.2.1- Préanalytique

Il existe une différence entre les résultats selon que le dosage est fait sur sérum ou sur plasma recueilli sur EDTA pour les techniques turbidimétriques, surtout pour les valeurs basses, inférieures à 20 mg/l : - 8 % à – 12 % pour une **CRP** à 0,97 mg/l dans le sérum. Cette différence vient probablement du contenu en eau du sérum, à cause de l'effet osmotique de l'EDTA sur les hématies qui est directement lié à la concentration finale en EDTA dans le tube de prélèvement.

En revanche, il ne semble pas y avoir de différence entre sérum et plasma hépariné.

Il n'y a pas de différence non plus entre un prélèvement fait à jeun ou 3 heures après un repas.

IV.5.2.2- Phénomène de prozone

Avec ces méthodes ultrasensibles, du fait que la **CRP** peut augmenter jusqu'à + de 1 000 fois sa valeur normale, le risque d'un phénomène de prozone par excès d'antigène est réel et a pu être observé pour des concentrations de 12 à 200 mg/l.

Pour minimiser ce risque, on peut utiliser des mélanges de particules de différentes tailles et recouvertes d'anticorps monoclonaux de réactivité différente. D'autres fabricants proposent deux trousses différentes, une pour la **CRP** « classique », une pour la **CRP ultrasensible**. Il faut alors à chaque fois doser la **CRP** par les 2 techniques. On peut aussi doser systématiquement la **CRP**us à 2 dilutions différentes.

IV.5.2.3- Dosage ultrasensible de la CRP (CRPus)

Compte tenu de l'intérêt récemment montré pour le dosage de la **CRP ultrasensible**, notamment en cardiologie, de nombreuses techniques apparaissent reprenant les mêmes principes que pour le dosage de divers antigènes, la plupart des fabricants cherchant à ajouter le dosage de la **CRP**us au répertoire d'analyses qu'ils ont déjà développé (tableau I).

De nouvelles méthodes apparaissent visant à obtenir une bonne précision des résultats à des concentrations comprises entre 0,15 et 10 mg/l.

Elles font appel soit à l'agglutination de particules sensibilisées par un anticorps anti-**CRP** (turbidimétrie, néphélémétrie). Ce sont des techniques dérivées des précédentes, dites sensibilisées par l'utilisation d'anticorps fixés sur des microparticules (latex, polystyrène) et qui permettent de détecter la **CRP** à des concentrations de 0,2 mg/l. On mesure dans ce cas le trouble consécutif à l'agglutination de ces particules en présence de **CRP**.

Tableau I : *Quelques exemples de méthodes de dosage ultrasensible de la CRP (CRPus) [d'après Robert, 2001]*

Fabricant	Principe	Appareil	Limite de détection (mg/l)	Limite de dosage (mg/l)
Abbott	fluorescence	IMX	0,10	0,30
Dade Behring	néphélémétrie	BN II	0,02	0,15
DPC	luminométrie	Immulite 2000	0,02	0,19
Olympus	turbidimétrie	AU 640	0,08	0,26
Roche	turbidimétrie	Hitachi 911 - 917	0,15	0,19

N.B. : Ce tableau n'est peut-être pas complet, car plusieurs fabricants développent ce dosage et de nouvelles techniques sont apparues très récemment ou devraient être disponibles prochainement. Afin de pouvoir utiliser ces méthodes en cardiologie, il est nécessaire que la technique choisie permette de mesurer des concentrations aussi basses que 0,2 mg/l avec une incertitude inférieure à 10 % [Roberts, 2001].

Il se développe aussi des techniques d'immunofluorescence ou d'immunoluminescence, déjà connues pour la **CRP** « classique », et adaptées pour la **CRP**us à une gamme de dosage de l'ordre de 0,02 à 20 mg/l.

Pour toutes ces techniques, les résultats sont acquis en une dizaine de minutes.

IV.6- Indications principales

IV.6.1- CRP et pathologies infectieuses

Au cours de l'inflammation aiguë d'origine bactérienne, la **CRP** augmente rapidement et peut atteindre des concentrations élevées. Ceci permet de soupçonner l'existence d'une infection bactérienne, et d'en suivre l'évolution : grâce à sa demi-vie courte, la diminution rapide de la **CRP** informe très rapidement de l'efficacité d'une antibiothérapie.

Les infections virales ne sont en général à l'origine que d'une faible élévation de la **CRP**. Une augmentation importante doit évoquer une infection bactérienne surajoutée.

Dans les infections parasitaires, l'élévation de la **CRP** n'est rencontrée que lorsque le parasite induit une destruction cellulaire.

Chez des patients hospitalisés en réanimation, ou en phase post-chirurgicale, ou porteurs de pathologies chroniques (cancers, leucémies), la **CRP** est très souvent un peu augmentée du fait de l'inflammation liée à la pathologie. Une élévation importante de la **CRP** évoque chez ces patients une complication infectieuse et, dans ce cas également, le retour rapide de la **CRP** à son niveau de départ signe l'efficacité de l'antibiothérapie.

Dans les maladies inflammatoires, la **CRP** est élevée dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, et les affections malignes. Elle l'est nettement moins dans le lupus érythémateux disséminé, la rectocolite hémorragique, la sclérodermie ou la dermatomyosite. Dans ces cas, une augmentation élevée de la **CRP** suggère fortement l'existence d'une infection. Dans le lupus, une **CRP** supérieure à 60 mg/l évoque une infection, une **CRP** inférieure à 30 mg/l en écarte le diagnostic.

IV.6.2- La CRP marqueur de risque cardiovasculaire

L'**athérosclérose**, principale cause des pathologies coronariennes, est un processus qui débute très tôt dans la vie et progresse lentement et silencieusement pendant des décades. Sa manifestation clinique se révèle habituellement sous la forme d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral, d'angor ou de mort subite, entre 50 et 60 ans chez l'homme, et entre 60 et 70 ans chez la femme [Rifai, 2001 (1)].

Pendant longtemps, on a admis que le développement de l'**athérosclérose** dépendait de plusieurs facteurs dont l'accumulation de lipides, l'interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire et la prolifération de cellules musculaires. Classiquement, c'est le dosage du cholestérol qui est utilisé pour identifier les personnes ayant un risque accru de faire un accident coronarien. Bien qu'utile, cette approche est en défaut pour presque la moitié des personnes qui font un infarctus du myocarde chaque année aux États-Unis et qui ont un cholestérol normal ou modérément élevé.

La recherche et les études cliniques ont démontré que l'**athérosclérose** n'est pas seulement une maladie due au dépôt des lipides. L'inflammation systémique joue aussi un rôle essentiel dans l'initiation et la progression des lésions athéromateuses [Libby, 1999].

Des cellules impliquées dans la réaction inflammatoire (lymphocytes, monocytes, macrophages, polynucléaires) sont retrouvées dans la plaque d'athérome à tous les stades de son développement, particulièrement au bord de la plaque qui est le principal site de sa rupture [Navab, 1994].

Les cytokines, qui induisent la production hépatique des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, comme la **CRP**, augmentent au cours des syndromes coronariens aigus, même en l'absence de nécrose myocardique.

Chez la souris, on a montré que la progression de l'athérome est fortement ralentie en l'absence des médiateurs habituels de l'inflammation.

Chez l'homme, des traitements qui diminuent la réaction inflammatoire, réduisent également le risque d'événements coronariens.

Quant à la **CRP**, plusieurs travaux montrent qu'elle a des effets qui contribuent à la progression de l'**athérosclérose** et de ses complications.

Elle peut agir comme un procoagulant en induisant l'expression de facteurs tissulaires par les monocytes.

Elle est retrouvée dans les parois vasculaires à un stade très précoce de la formation de la plaque d'athérome [Torzewski, 1998].

Elle active le chimiotactisme des monocytes et se lie fortement aux polynucléaires [Torzewski, 2000].

Elle facilite l'incorporation de LDL natives ou peu modifiées par les macrophages [Bhakdi, 1999].

Elle active le système du complément et peut ainsi aggraver des lésions tissulaires [Griselli, 1999].

Enfin, il a été montré une forte corrélation entre une augmentation de la **CRP** et une fonction endothéliale perturbée [Fichtischerer, 2000].

On peut donc penser, et de nombreuses études tendent à le confirmer, que la **CRP** pourrait être un bon marqueur de **risque cardiovasculaire**, tant comme élément de pronostic au cours des accidents coronariens aigus, que pour évaluer le risque de leur survenue chez des personnes apparemment en bonne santé. À condition pour cela d'utiliser les nouvelles techniques ultrasensibles de dosage, permettant de déterminer la concentration plasmatique de ce qu'il est convenu d'appeler la **CRP ultrasensible** (**CRP**us).

IV.6.2.1- La CRP comme indicateur pronostique

Dès 1994, Liuzzo et coll. (figure 1) ont montré que des concentrations de **CRP** > 3 mg/l à l'admission à l'hôpital était associée à une incidence accrue d'accidents coronariens (infarctus du myocarde, décès) chez des patients hospitalisés pour **angor instable** sévère sans infarctus [Liuzzo, 1994]. Les mêmes auteurs montrent qu'une **CRP** > 3mg/l à la sortie de l'hôpital est associée à un taux plus élevé de réadmission pour rechute d'**angor instable** ou pour infarctus.

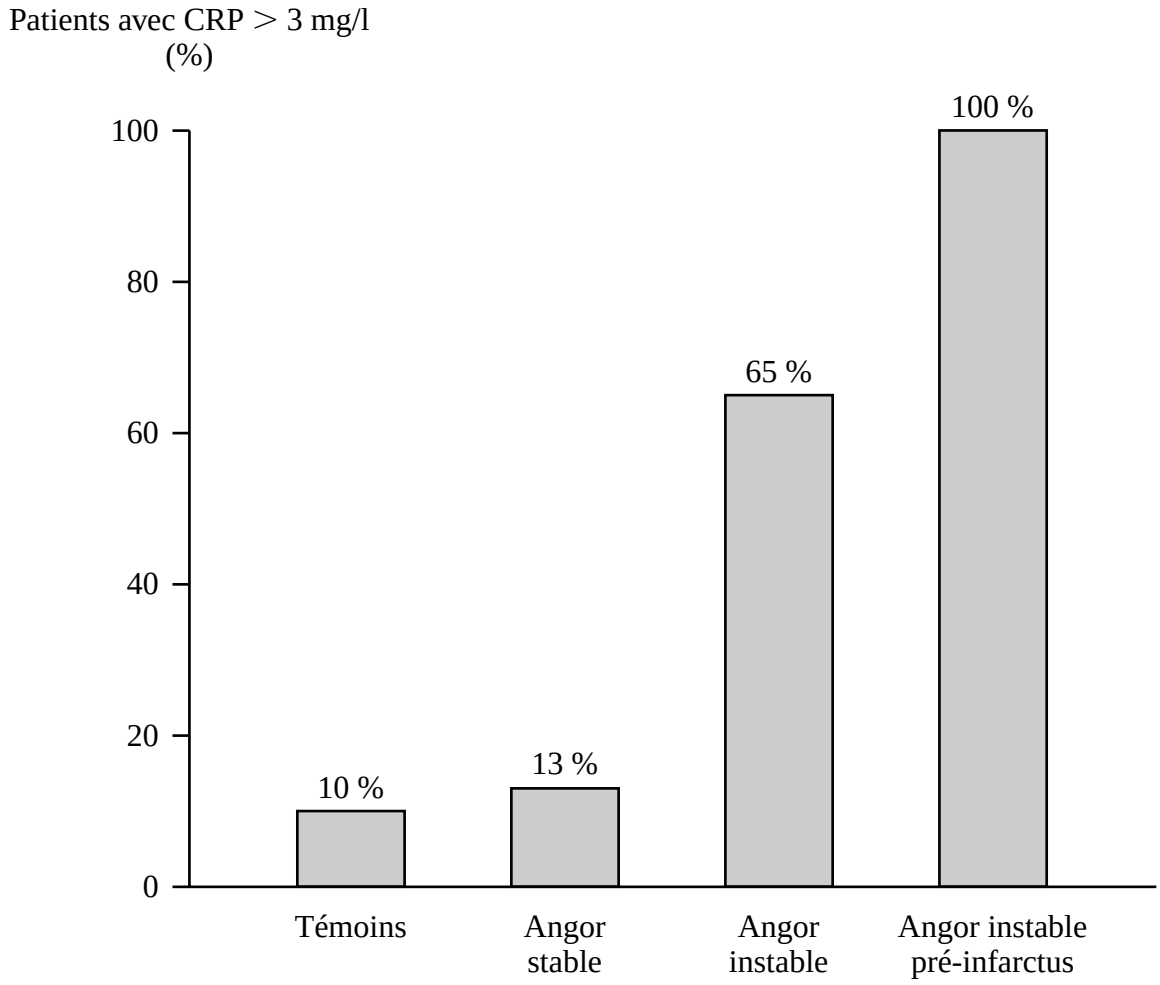


Figure 1 : *Valeur pronostique de la CRP dans l'angor [d'après Liuzzo, 1994]*

Les résultats d'une étude sur l'**angor instable** indiquent qu'une élévation nette de la **CRP** (15,5 mg/l) à l'admission des patients est un bon élément de prédiction de mortalité au 14e jour [Morrow, 1998].

Récemment, de Winter et coll. ont montré qu'une **CRP** > 5 mg/l à l'admission pour syndrome coronarien aigu sans élévation de ST est associée à une incidence accrue d'événement cardiaque majeur dans les six mois indépendamment des valeurs de troponine [de Winter, 1999].

D'autre travaux chez des patients ayant fait un infarctus du myocarde mettent également en évidence la relation entre la concentration en **CRP** et la fréquence d'accidents à venir. Chez des patients à faible risque de complication post-infarctus (fraction d'éjection > 50 %), il a été montré que des valeurs de **CRP** supérieures à 25 mg/l à l'admission correspondaient à un risque 3,3 fois plus élevé de récidive ou de décès que si la **CRP** est inférieure à 4,5 mg/l [Tomasi, 1999].

IV.6.2.2- CRP et prévision d'accident coronarien futur

Cette relation entre **CRP** augmentée et risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire à venir semble également confirmée par plusieurs études prospectives aux États-Unis et en Europe chez des sujets apparemment en bonne santé (figure 2).

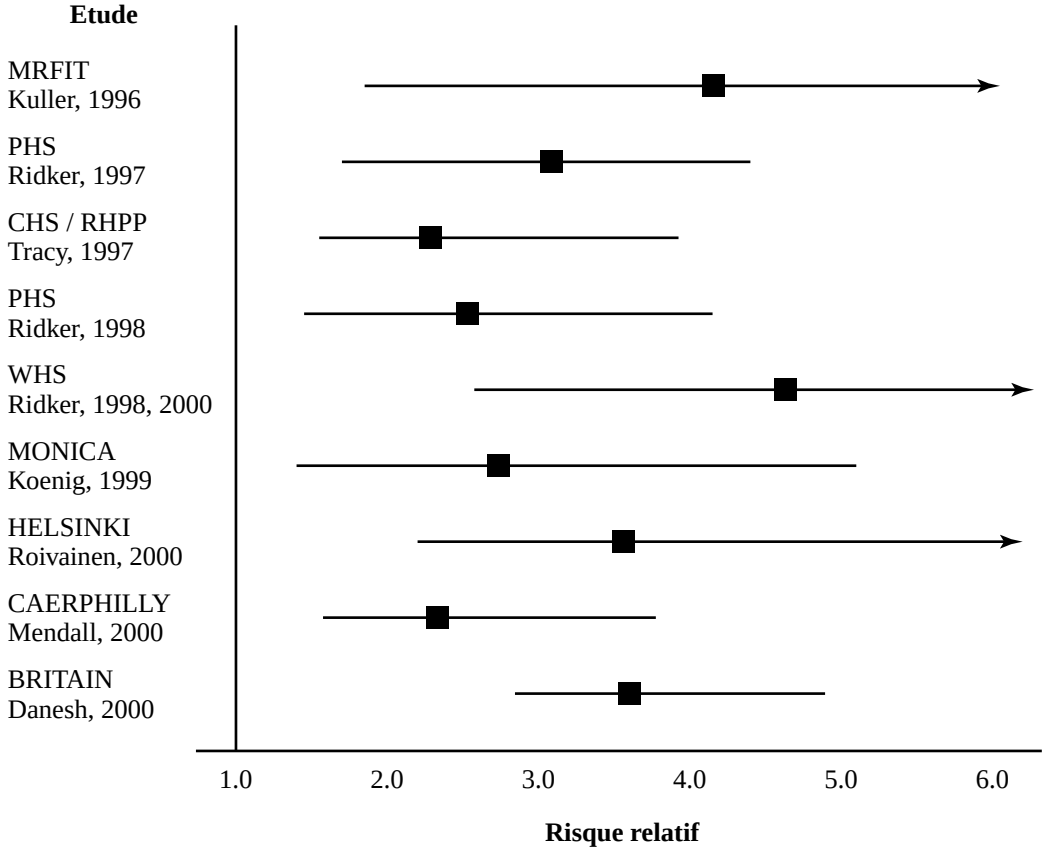


Figure 2 : *Risque relatif d'événement coronarien futur chez des personnes apparemment en bonne santé dans différentes études [d'après Rifai, 2001(2)].*
Le carré noir indique le risque relatif, la ligne représente le 95e percentile.
Dans chaque population, les valeurs de CRP sont rangées par ordre croissant et classées en quartiles ou en quintiles. Le risque relatif est le rapport du nombre d'évènements du quartile (ou du quintile) le plus élevé au nombre d'évènement du quartile (ou du quintile) le plus bas.

Dans toutes ces études, après avoir rangé les patients en quartiles ou en quintiles selon leur concentration plasmatique en **CRP**, on observe un risque relatif (RR) d'événement cardiaque qui s'accroît systématiquement avec la concentration en **CRP**.

(Le risque relatif correspond au nombre d'événements pour les patients du quartile le plus élevé rapporté à celui du quartile le plus bas).

Le schéma ci-dessus montre que ce risque accru est retrouvé dans toutes les études.

Les résultats issus de l'étude Multiple Risk Factors Intervention Trial montrent une corrélation entre la concentration en **CRP** plasmatique et la mortalité par maladie coronarienne parmi une population d'hommes fumeurs suivis pendant une période de 17 ans [Kuller, 1996].

Une relation étroite entre la **CRP** et des évènemments coronariens à venir a été observée dans l'étude Cardiovascular Health Study and Rural Health Promotion Project sur des hommes et des femmes jeunes porteurs de pathologies coronaires infra-cliniques [Tracy, 1997].

Enfin, il a également été montré que la concentration en **CRP** est un facteur de risque d'événement cardiovasculaire futur plus élevé que la plupart des facteurs de risque classiques tels que le taux de cholestérol, ou la Lp(a), l'apo B ou même le rapport cholestérol total / cholestérol-HDL (figure 3).

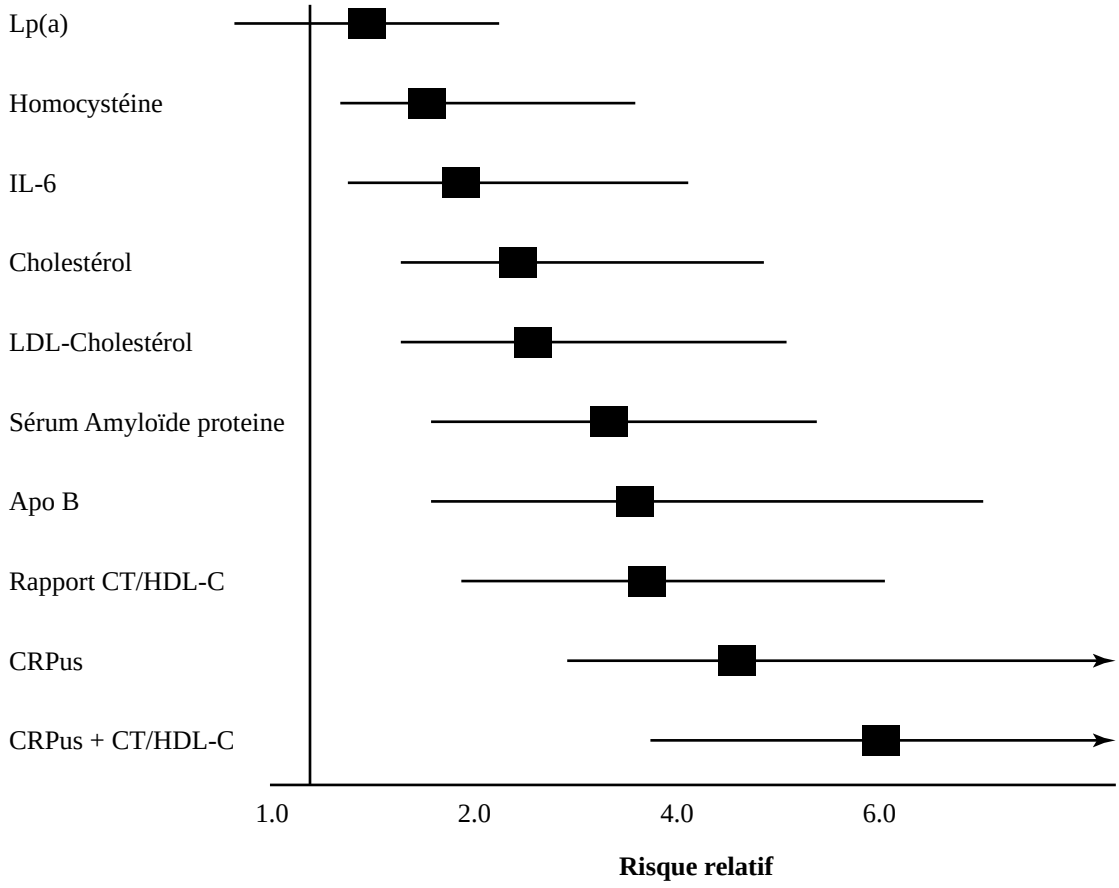


Figure 3 : *Risque relatif d'événement cardiovasculaire futur pour quelques facteurs de risques comparés à la CRP [d'après Rifai, 2001 (2)]*

Il ressort de toutes ces études que des valeurs de **CRP** supérieures à 10 mg/l chez des patients porteurs de pathologies cardiaques signent un risque accru de complications futures, ou chez des patients apparemment en bonne santé un risque d'événement cardiovasculaire. En revanche, des concentrations inférieures à 3 mg/l sont associées à un faible niveau de risque.

IV.6.3- Résultats et interprétation

IV.6.3.1- Valeurs de référence

Habituellement, on considère comme révélatrices d'un processus pathologique des valeurs de concentration de **CRP** plasmatique supérieures à 10 mg/l, bien que dès 1981, il avait été proposé des valeurs de référence plus basses après dosages par radio-immunologie : de l'ordre de 1 mg/l pour des sujets âgés de 25 à 34 ans, 2 mg/l entre 65 et 74 ans [Shine, 1981].

L'utilisation récente de techniques ultrasensibles de dosage indique que cette limite de 10 mg/l doit être révisée.

Les valeurs de référence de la **CRP** sont distribuées de façon logarithmique au sein d'une population de référence [Chenillot, 2000] (figure 4).

Chenillot et coll. [Chenillot, 2000] ont montré récemment que plus de 45 % de la population de référence présente une **CRP** inférieure à 0,175 mg/l, et 97,5 % un taux inférieur à 5 mg/l [Chenillot, 2000].

On observe une variation des valeurs de référence en fonction de l'âge et du sexe (tableau II).

Contrairement à l'IL-6, la **CRP** ne montre pas de variation diurne [Ewert, 2001]. On peut donc la doser sur un prélèvement fait à n'importe quelle heure de la journée, et 2 mesures indépendantes sont suffisantes pour déterminer la concentration habituelle pour un patient donné.

On n'observe pratiquement pas de variation intra-individuelle de la **CRP** chez les sujets en bonne santé, et elle varie très peu en 5 ans. Connaissant la concentration habituelle d'un sujet, on peut alors aisément détecter un processus pathologique devant une faible augmentation, ou évaluer le risque cardiaque, même si la concentration reste inférieure aux valeurs limites supérieures.

IV.6.3.2- Facteurs de variation

L'obésité est directement associée à une augmentation de la **CRP**. Un taux supérieur à 10 mg/l est présent chez 4,4 % des hommes et 8,9 % des femmes obèses. Chez l'enfant, l'adiposité est le principal facteur d'augmentation de la **CRP** [Cook, 2000].

La consommation de tabac augmente sensiblement la **CRP**.

Des médicaments comme les antibiotiques, des antipyrétiques, des médicaments agissant sur le système respiratoire, des anti-inflammatoires accroissent significativement le taux plasmatique de **CRP**, de même les contraceptifs oraux (tableau III).

CONCLUSION

Le grand nombre de travaux récents tend à prouver que la concentration sérique en **CRP** constitue un marqueur pronostique intéressant pour la prise en charge des coronaropathies, à condition que cette concentration ait été mesurée avec des techniques dites ultrasensibles. Il reste cependant à mieux connaître les critères d'interprétation pour que ce dosage soit utile en routine dans les services d'admission ou dans les unités de soins intensifs, ou dans la population générale, pour définir les limites à utiliser pour la mise en place éventuelle d'un traitement face à un risque accru d'accident cardiaque.

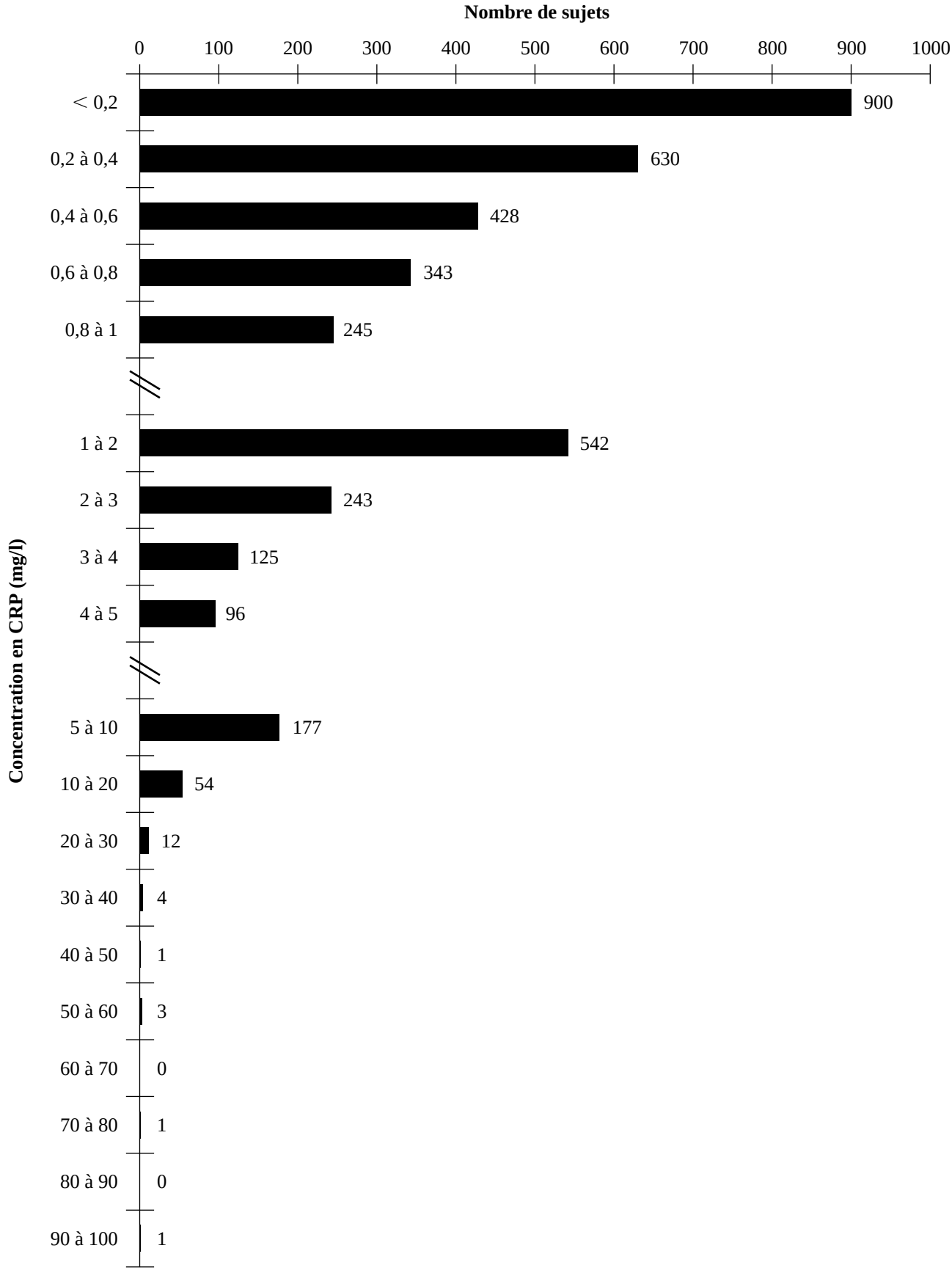


Figure 4 : *Distribution de la CRP dans une population de référence [d'après Chenillot, 2000]*

Tableau II : *Limites de référence de la CRP (mg/l) (95^{e} percentile) [d'après Chenillot, 2000]*

Classes d'âge	5-13 ans	14 – 18 ans	19 – 39 ans	40 – 49 ans
Hommes	1,45	2,13	2,68	4,80
Femmes	1,90		3,33	

Tableau III : *Principaux facteurs de variation de la concentration sérique en CRP. [d'après Chenillot, 2000]*

Facteurs de variation	Variations	observées
	Hommes	Femmes
Taux de leucocytes > 10.10^{6} /ml	+ 117 à + 140 %	+ 137 à + 270 %
Indice de masse corporelle *	+ 90 à + 121 %	+ 80 à + 171 %
Taux d'hémoglobine > 130 g/l > 120 g/l		+ 156 %
Consommation de tabac	+ 16 à + 52 %	
Contraceptifs oraux		+ 88 %
Antibiotiques		+ 356 %
Antipyrétiques	+ 400 %	
Médicaments du système respiratoire	+ 331 %	+ 190 %

** : Limites retenues pour l'indice de masse corporelle : 30 kg/m^{2} pour les adultes, 26 kg/m^{2} pour les adolescents, 24 kg/m^{2} pour les enfants).*

RÉFÉRENCES

Agence du Médicament (AFSSAPS), Annales du Contrôle National de Qualité, 1998, 14, 71-75.

BHAKDI S., TORZEWSKI M., KLOUCHE M., HEMMES M., Complement and atherogenesis : binding of CRP to degraded, non-oxidized LDL enhances complement activation, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1999, 19 : 2348 - 2354.

CHENILLOT O., HENNY J., STEINMETZ J., HERBETH B., WAGNER C., SIEST G., High sensitivity C-reactive protein : biological variations and reference limits, Clin. Chem. Lab. Med., 2000, 38 : 1003-1011.

COOK D.G., MENDALL M.A., WHINCUP P.H., CAREY I.M., BALLAM L., MORRIS J.E., C-reactive protein concentration in children : relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors, Atherosclerosis 2000, 149 : 139-150.

DE WINTER R.J., BHOLASINGH C.P., LIJMER J.G., KOSTER R.W., GOEGELS J.P., SCHOUTEN Y., Independant prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction, Cardiovasc. Res., 1999, 42 : 240 – 245.

ENGLER R., Protéines de la réaction inflammatoire, Ann. Biol. Clin., 1988, 46 : 336-342.

EWERT H.K., RIDKER P.M., RIFAI N., PRICE N., DINGES D.F., MULLINGTON J.M., Absence of diurnal variation of C-reactive protein levels in healthy human subjects, Clin. Chem., 2001, 47 : 426-430.

FICHTISCHERER S., ROSENBERGER G., WALTER D.H., BREUER S., DIMMELER S., ZEIHER A., Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease, Circulation, 2000, 102 : 1000-1006.

GOTSCHLICH E.C., EDELMAN G.H., Binding properties and specificity of C-reactive protein, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1967, 57 : 706-712.

GOTSCHLICH E.C., EDELMAN G.H., C-reactive protein : a molecule composed of subunits, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1965, 54 : 558 – 565.

GRISELLI M., HERBERT J., HUTCHINSON W.L., TAYLOR K.M., SOHAIL M., KRAUSZ T., C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction, J. Exp. Med., 1999, 190 : 1733 - 1739.

KULLER L.H., TRACY R.P., SHATEN J., MEILHAN E.N., Relationship of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study, Am. J. Epidemiol., 1996, 144 : 537-547.

KUSHNER I., SOMMERVILLE J.E., Estimation of the molecular size of the C Reactive Protein in serum, Biochem. Biophys. Acta, 1970, 207 : 105-114.

LAURENT P., La protéine C-réactive : sa place dans la réponse inflammatoire, Nouv. Presse Med., 1981, 10, 2817-2820.

LIBBY P., RIDKER P.M., Novel inflammatory markers of coronary risk : theory versus practice, Circulation, 1999, 100 : 1148-1150.

LIUZZO G., BIASUCCI L.M., GALLIMORE J.R., GRILLO R.L., REBUZZI A.G., PEPYS M.B., MASERI A., The prognosis value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina, N. Engl. J. Med., 1994, 331 : 417-424.

MAC LEOD C.M., AVERY O.T., The occurrence during acute infections of a protein not normally in the blood. II : Isolation and properties of C Reactive Protein, J. Exp. Med., 1941, 73 : 183-190.

MORROW D.A., RIFAI N., ANTMAN E.M., WEINER D.L., MACCABE C.H., CANNON C.P., BRAUNWALD E., C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes : a TIMI 11A substudy, J. Am. Coll. Cardiol., 1998, 31 : 1460-1465.

NAVAB M., HAMA S.Y., NGUYEN T.B., FOGELMAN A.M., Monocyte adhesion and transmigration in atherosclerosis, Coron. Artery. Dis., 1994, 5 : 198-204.

OLIVIERA E., GOTSCHLICH E.C., THE YUNG LIU, Primary structure of C Reactive Protein, J. Biol. Chem., 1979, 254 : 489-502.

RIFAI N., RIDKER P.M., High-sensitivity C-reactive protein : a novel and promising marker of coronary heart disease, Clin. Chem., 2001, 47 : 403-411.

RIFAI N., RIDKER P.M., Proposed cardiovascular risk assessement algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening, Clin. Chem., 2001, 47 : 28-30.

ROBERTS W.L., MOULTON L., LAW T.C., FARROW G., COOPER-ANDERSON M., SAVORY J., RIFAI N., Evaluation of nine automated High-sensitivity C-Reactive protein methods : implications for clinical and epidemiological applications. Part 2, Clin. Chem., 2001, 47 : 418-425.

SINGER J.M., PLOTZ C.M., PADER E., ELSTER S.K., The latex fixation test. III : Agglutination test for C reactive protein and comparison with the capillary precipitin method, Am. J. Clin. Pathol., 1957, 28, 611-617.

SHINE B., DE BEER F.C., PEPYS M.B., Solid phase radioimmunoassays for C-reactive protein, Clin. Chim. Acta., 1981, 117 : 13-23.

TILLET W.S., FRANCIS T.Jr., Serological reaction in pneumoniae with a non protein fraction from pneumococcus, J. Exp. Med., 1930, 53 : 561-571.

TOMASI S., CARLUCCIO E., BENTIVOGLIO M., BUCCOLIERI M., MARIOTTI M., POLITANO M., C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a fisrt, uncomplicated myocardial infarction, Am. J. Cardiol., 1999, 83 : 1595-1599.

TORZEWSKI J., TORZEWSKI M., BOWYER D.E., FRÖHLICH M., KŒNIG W., WALTENBERGER J., C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1998, 18 : 1386-1392.

TORZEWSKI M., RIST C., MORTENSEN R.F., ZWAKA T.P., BIENEK M., WALTENBERGER J., C-reactive protein receptor-dependant monocyte recruitement in atherogenesis, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2000, 20 : 2094-2099.

TRACY R.P., LEMAITRE R.N., PSATY B.M., IVES D.G., EVANS R.W., CUSHMAN M., MEILHAN E.N. et coll., Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997, 17 : 1121-1127.

V. LES TROPONINES (G. LEFÈVRE)

V.1- Structure et fonction

Les **troponines** cardiaques représentent un ensemble de protéines contractiles, qui appartiennent au complexe **troponine**-**tropomyosine** (figure 1). Ce complexe qui régule la contraction musculaire est commun à tous les muscles striés et absent des muscles lisses [Dean K.J., 1998]. Il est localisé au niveau du sarcoplasme du myocyte. Les **troponines** comprennent trois protéines non enzymatiques : la **troponine** C (TnC), la **troponine** I (TnI) et la **troponine** T (**TnT**) (tableau I). L'ensemble du complexe ressemble à un têtard, avec la

tête en forme de cloche composée de la TnC et de la partie globulaire de la TnI et la queue formée de la région N terminale de **TnT** (figure 1A).

Tableau I : *Structure biochimique des troponines*

	MM (KDa)	pHi	Gènes	Fonction	Interaction
Troponine I	22	9,87	3	inhibitrice	actine tropomyosine TnT, TnC
Troponine T	37	5,1	3	structurale	TnI
Troponine C	18	4,1	1	liaison Ca^{2+}	TnT

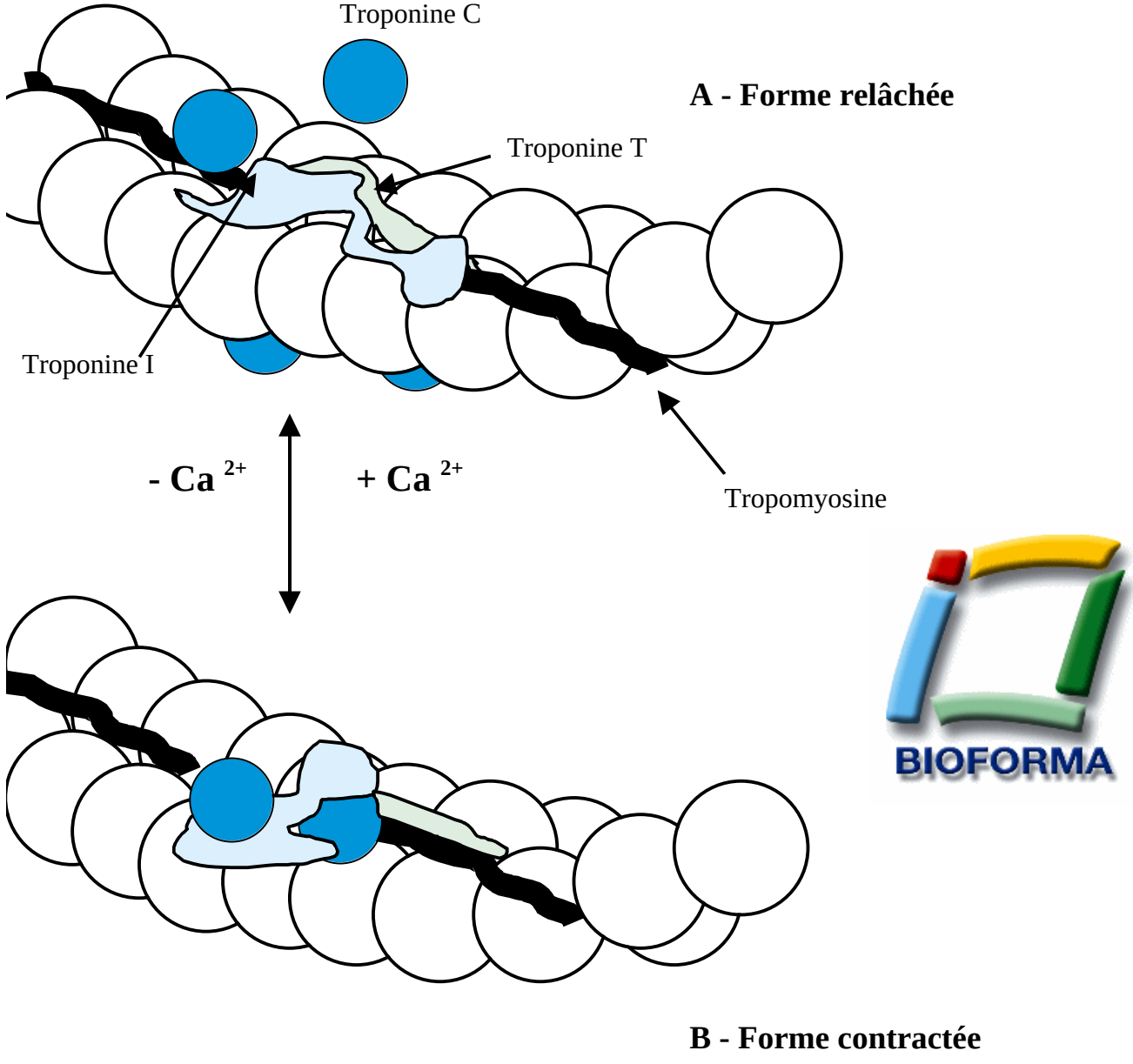


Figure 1 : *Structure du complexe troponine-tropomyosine*

La **TnT** possède une fonction structurale. Elle lie la **tropomyosine** et la TnC. Lors de la dépolarisation du sarcoplasme, il y a une augmentation de la concentration en **calcium** ionisé cytoplasmique, qui se lie à la TnC et provoque une modification de conformation du complexe, augmentant l'affinité entre la TnC et la TnI. La TnI quitte alors le complexe **actine**-**tropomyosine**, ce qui entraîne une diminution de l'inhibition de l'ATPase liée à l'actomyosine. Il en résulte une hydrolyse de l'ATP et une contraction du complexe (figure 1B) [Collinson P.O., 2001]. Un complexe **troponine**-**tropomyosine** inhibe 7 monomères d'**actine**. Lorsque le Ca^{2+} retourne au sarcoplasme, le complexe **actine tropomyosine** retrouve sa configuration initiale et inhibe à nouveau l'ATPase, entraînant la relaxation musculaire (figure 1B).

La **troponine** C possède, 2 sites de fixation pour le **calcium** et le magnésium dans sa partie C terminale et 2 sites pour le **calcium** dans sa partie N terminale [Zot AS, 1987].

La Tn I n'a pas une forme globulaire mais est grossièrement linéaire avec 5 hélices α. Elle interagit avec de nombreuses protéines. Elle se fixe à l'**actine**, à la **tropomyosine**, à la **TnT** et à la TnC par 2 sites. L'affinité entre TnI et TnC dépend de la saturation de la TnC en **calcium**. Dans la molécule de TnI, il existe de nombreux sites de **phosphorylation** qui régulent l'interaction avec le **calcium** et l'interaction avec l'actomyosine. Une protéine kinase AMPc dépendante et une protéine kinase C peuvent phosphoryler la TnI sur 2 sites différents (Sérine 23 et 24). Ces modifications post traductionnelles contribuent à l'hétérogénéité des dosages de la TnI au niveau des reconnaissances antigéniques (voir plus loin) [Katrukha A., 1996].

Les **troponines** I et T possèdent chacune 3 **isoformes**. Elles sont retrouvées dans le muscle cardiaque, le muscle strié à contraction lente et celui à contraction rapide. Ces 3 **isoformes** sont codées par 3 **gènes** différents. Une seule isoforme de la TnC, commune à tous les muscles striés a été décrite. Il existe une relative homologie de séquence entre la **TnT** cardiaque et celle du muscle squelettique adulte. Chez l'adulte, la **TnT** du muscle squelettique rapide et la **TnT** cardiaque différent de 125 acides aminés (homologie 56,6 %) et il y a 120 acides aminés différents entre la **TnT** du muscle squelettique lent et la **TnT** cardiaque (homologie 58,3 %). Pour la **troponine** I, il existe 123 acides aminés de différence entre la TnI du muscle du squelettique rapide de l'adulte et la TnI cardiaque (homologie 41,4 %), et 113 acides aminés différents quand on compare la TnI du muscle squelettique lent et la TnI cardiaque (46,2 % homologie) [Collinson P.O., 2001]. Les zones de plus grande homologie sont retrouvées du côté C terminal des molécules à la fois pour la TnI et la **TnT**. De plus, la TnI cardiaque possède une structure N terminale unique, d'environ 30 acides aminés. La séquence entière de la TnI est antigénique avec 2 zones préférentielles d'élaboration des anticorps en N et C terminal [Ferrières G., 1998].

V.2- Expression moléculaire des troponines

Les **isoformes** cardiaques de la **TnT** et de la TnI sont codés par des **gènes** localisés respectivement sur le chromosome 1 (q 32) et le chromosome 19 (q 13.3). De nombreuses **isoformes** de la **troponine** T squelettique sont possibles par l'épissage alternatif des mRNA. Cependant, l'**expression** des différents exons est très finement régulée et seulement quelques variants sont retrouvés.

Durant le développement fœtal, il existe une co-**expression** des 3 **gènes** de la **troponine** T. La **TnT** fœtale cardiaque est exprimée transitoirement mais n'est plus retrouvée chez l'adulte

[Anderson P.A.W., 1991]. Dans le muscle squelettique fœtal, la **TnT** squelettique fœtale est exprimée, associée une faible proportion de **TnT** cardiaque fœtale. Cinq **isoformes** de la **TnT** cardiaque sont exprimés dans le tissu cardiaque du fœtus sans co-**expression** de **TnT** cardiaque.

Chez l'adulte, la composition en **TnT** du cœur peut varier, notamment lors de la défaillance cardiaque [Anderson P.A.W., 1991].

Dans le cas de la TnI, il n'y a pas d'**expression** de la TnI cardiaque dans le muscle pendant le développement musculaire squelettique. Dans le cœur, l'isoforme de la TnI du muscle squelettique lent est retrouvée en majorité pendant le développement fœtal et pendant la période néonatale. Pendant les 9 premiers mois de la vie, au niveau du myocyte cardiaque, la TnI squelettique est progressivement remplacée par la TnI cardiaque [Sasse S., 1993].

En ce qui concerne les ré**expressions** de **troponine** dans les muscles nécrosés ou en régénération, les études chez l'animal (Rat) ont montré que les mRNA de la **TnT** cardiaque, de la **TnT** du muscle squelettique lent et rapide étaient exprimés. L'**expression** de la **TnT** squelettique est constamment retrouvée, quel que soit le type de muscle et correspond à la proportion retrouvée chez le fœtus [Sutherland C.J., 1993]. Cependant, chez le Rat, au contraire de l'Homme, la c**TnT** représente jusqu'à 30 % de la **TnT** du muscle squelettique fœtal. Chez l'Homme, les études immunohistochimiques montrent que la c**TnT** cardiaque est retrouvée à la fois dans le muscle normal et pathologique. Cependant, il n'a pas été possible de confirmer par Western Blot ce résultat concernant la c**TnT**. D'autre part, l'anti c**TnT** utilisé pourrait reconnaître à la fois la c**TnT** et l'isoforme fœtale.

V.3- Réexpression et transformations post traductionnelles

L'isoforme TnI cardiaque est retrouvée uniquement au niveau du cœur. Cependant, dans la période néonatale, la TnI squelettique est exprimée dans le myocarde ce qui pénalise l'appréciation des dommages cardiaque par le dosage de la TnIc en période néonatale. La TnI possède 2 sites de **phosphorylation** possible. Il n'est pas connu si les **formes circulantes** sont phosphorylées ou non. D'autre part, l'oxydation des groupements thiols (Cystéine 80 et 97) in vitro induit une transformation de la conformation de la protéine. Les conséquences in vivo de cette transformation ne sont pas connues.

V.4- Distribution intracardiaque des troponines

La composition et la **distribution intracardiaque** des différents marqueurs de **nécrose** sont indiquées dans le tableau II. Il existerait deux pools, l'un cytoplasmique l'autre sarcoplasmique. La libération des **troponine**s résulte pour une large part de la **protéolyse** puis du passage transmembranaire. Cependant, on ignore précisément si les **troponines** cytosoliques sont libérées dès l'ischémie plutôt que pendant la **nécrose** [Katus H.A., 1991 ; Bleir J., 1998].

La répartition intracardiaque de la **troponine** a été étudiée au cours de différents travaux qui différaient en terme d'origine de l'organe, du traitement post-mortem des échantillons, de la partie du tissu cardiaque étudiée. La lyse des protéines contractiles est un phénomène rapide, débutant dès l'ischémie, et pourrait produire une augmentation artéfactuelle du pool cytosolique [Wu A.H., 1999].

Tableau II : *Distribution intracardiaque des marqueurs de nécrose.*

Marqueur	mg/g de tissu	% dans le cytosol
Troponine T	10,8	6-8
Troponine I	4-6	3-8
CK-MB	1-4	100
Myoglobine	24	100

V.5- Formes circulantes de la troponine et métabolisme

Plusieurs **formes circulantes** de la **TnT** sont retrouvées après **nécrose** : **TnT** libre et complexée (complexe ternaire T-I-C) et fragments protéolysés de **TnT**. Immédiatement après **nécrose**, la forme prédominante est la **TnT** est la forme libre puis les formes complexées apparaissent (figures 2 et 3).

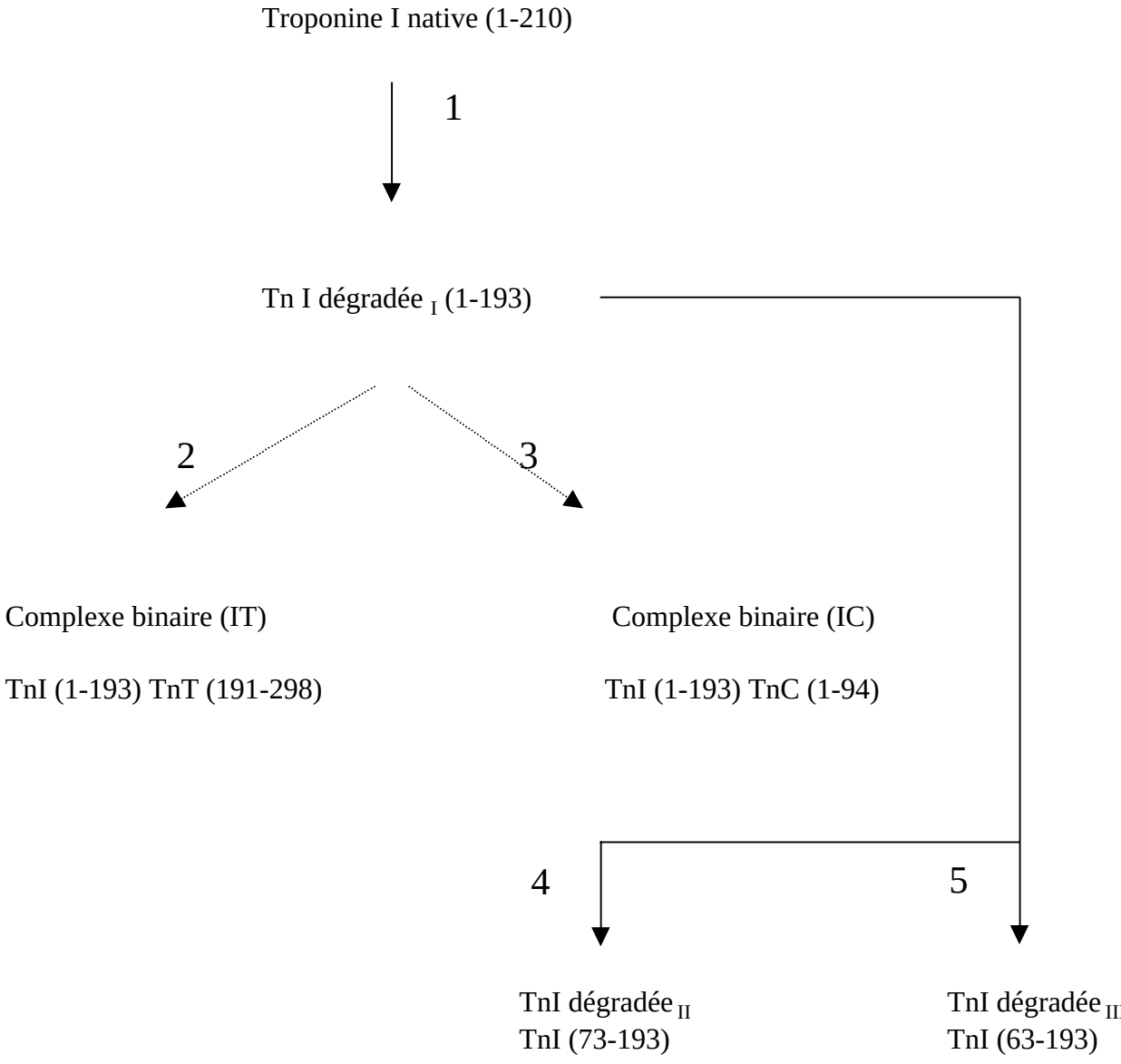


Figure 2 : *Dégradation intra cardiaque de la troponine I [d'après McDonough, 2001]*

La forme majoritaire circulante de la TnI est le complexe binaire (IC). Immédiatement après **nécrose**, la forme libre de la TnI est prédominante avec un rapport TnI libre/TnI complexée voisin de 12, puis les formes complexées apparaissent (figure 2 et 3) . Les formes complexées (IC) et (TIC) sont alors majoritaires. La plus grande partie de la TnI complexée circulante serait sous forme du complexe IC, le complexe TIC se dégradant en **TnT** libre et IC [Wu A.H.B., 1998].

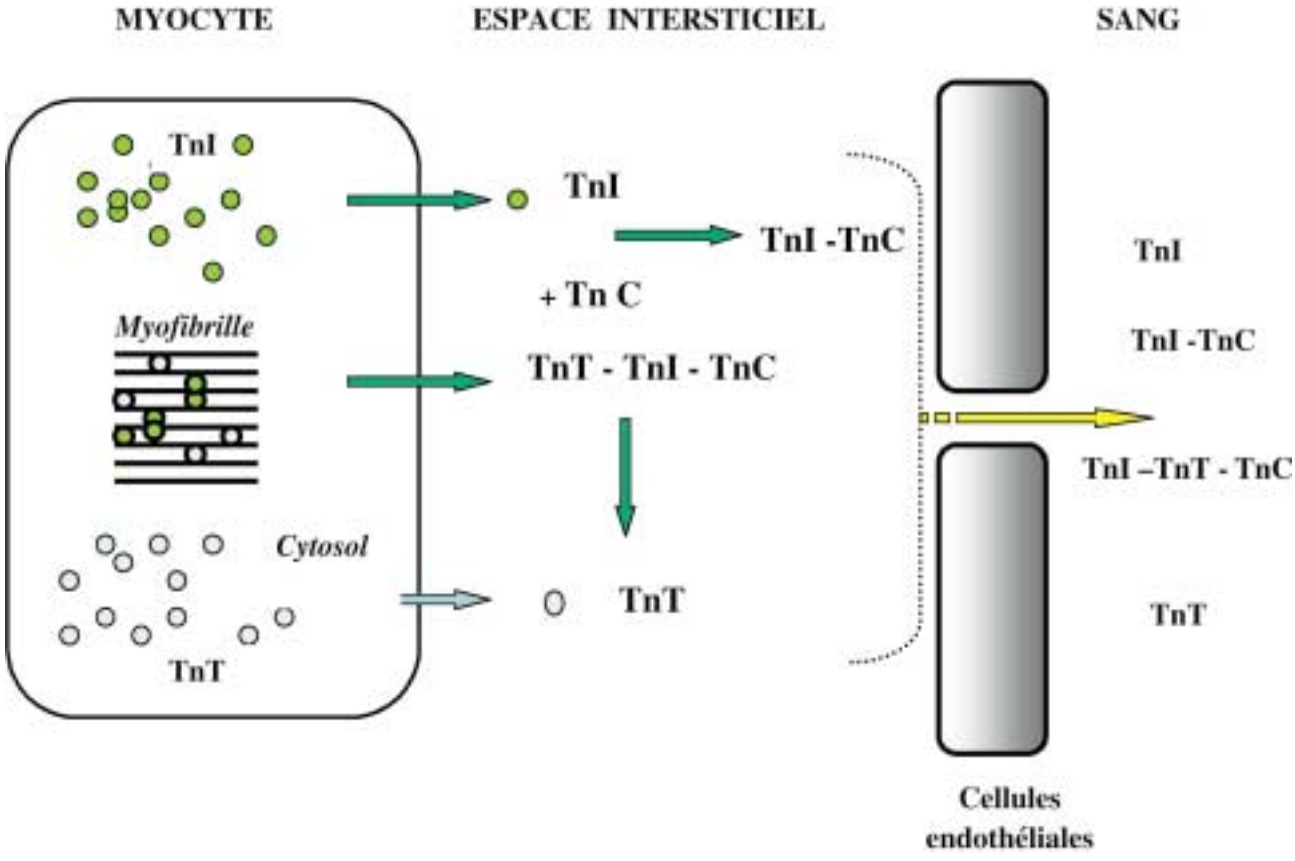


Figure 3 : *Passages transcellulaires et formes circulantes de la troponine*

Les **troponines** I sont susceptibles d'être **protéolysées** (figures 3 et 4). La partie centrale (résidu 30-110) est la plus stable : cette région peut lier le **calcium** et la **troponine** C. La partie N terminale de la TnI serait plus stable que la partie C terminale. La dégradation des complexes de TnI semble plus lente que celle de la TnI isolée [Katrukha A.G., 1998].

Après **nécrose**, la libération de la **TnT** est biphasique avec un premier maximum environ 12 h après le début de la **nécrose**. Il est suivi d'un plateau durant environ 48 heures, puis d'une diminution progressive avec normalisation en 10 jours. La durée de l'élévation est proportionnelle à la taille de l'infarctus. Dans les **nécroses** peu étendues, le retour à la normale peut s'effectuer en 7 jours alors que dans les formes étendues, la **TnT** peut rester élevée jusqu'à 21 jours après le début de la **nécrose**. La **cinétique** et l'importance du pic de la c**TnT** dépendent de la qualité de la reperfusion. Si celle-ci est spontanée ou réalisée suite à une thrombolyse, le pic de **TnT** est plus important et plus rapide. En cas d'absence de reperfusion, la **cinétique** de décroissance est longue et la normalisation des valeurs est tardive [Katus H.A., 1991] (figure 5 B).

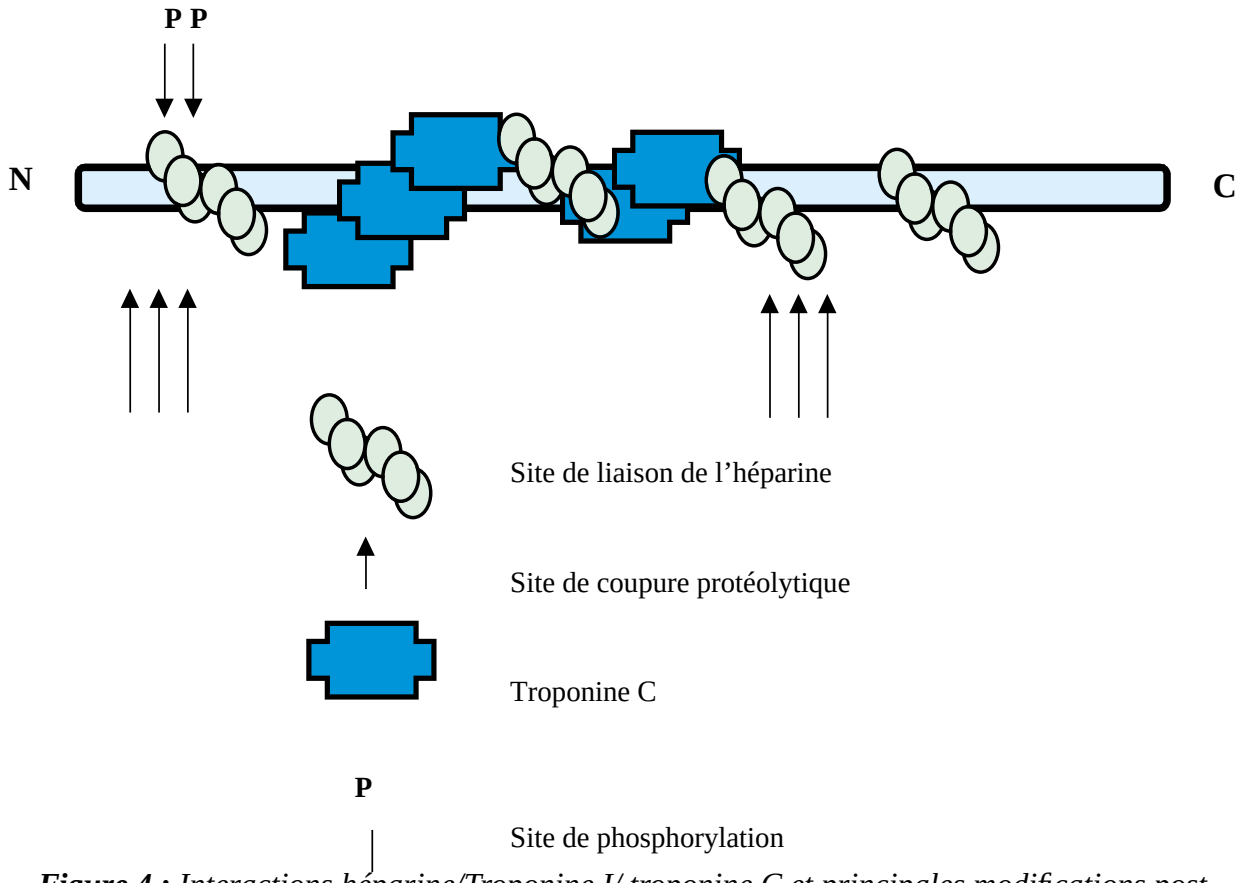


Figure 4 : *Interactions héparine/Troponine I/ troponine C et principales modifications post traductionnelles de la troponine I*

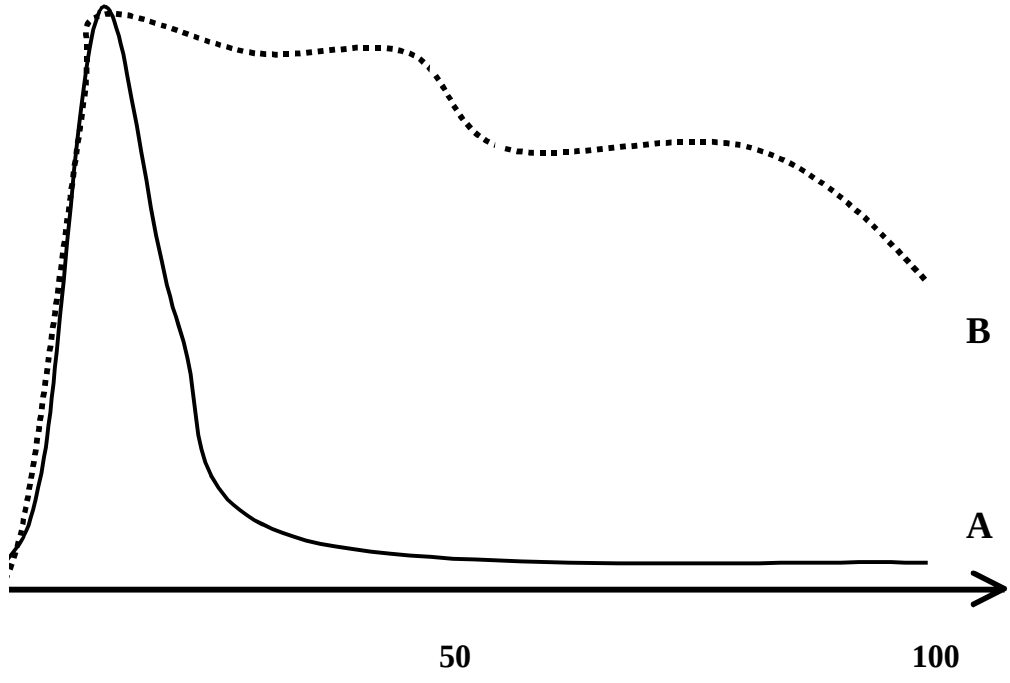
La **cinétique** de la TnI est aussi globalement similaire bien que certains auteurs décrivent une **cinétique** monophasique avec absence d'un pic initial. L'importance de l'élévation de la TnIc semble inférieure à celle de la **TnT**c. Cependant, la durée de l'élévation de TnIc varie aussi comme pour la **TnT**c avec l'importance de la **nécrose** [Bertinchant J.P., 1996].

L'élimination et le métabolisme des **troponines** sont mal connus. Des travaux récents suggèrent que le rein ne jouerait pas de rôle dans l'élimination des **troponines** circulantes. La demi-vie de la **TnT** est de 120 minutes et le maintien de concentration sanguine importante peut être attribuée à la dégradation cellulaire continue.

V.6- Méthodes de dosages de la troponine

Les études comparatives des différents dosages ont montré une grande hétérogénéité des résultats des dosages, surtout en ce qui concerne la **troponine I**. Il existe un développement important des systèmes de dosage des tests **troponines** amenant différentes sociétés à développer une ou plusieurs variantes de ces systèmes. À l'hétérogénéité des solutions rencontrées pour la TnI s'oppose l'homogénéité de la **TnT** présentée par une seule société [Lefèvre, 2001]. Les dosages de la **troponine** peuvent être réalisés par des **automates** d'immunoanalyse classique, des **automates** mixtes Biochimie-Immunoanalyse ou des dispositifs destinés à la biologie délocalisée : selon les **automates**, le panel complet des marqueurs cardiaques (CKMBm, **Troponine**, Myoglobine) est plus ou moins accessible.

ng/L)



A : réussite de la thrombolyse ; B : échec de la thrombolyse

Figure 5 : *Exemples de cinétiques de la troponine post-reperfusion*

V.6.1- Troponine T

La première génération de **TnT** utilisait un dosage ELISA avec 2 **anticorps monoclonaux**, l'anticorps de capture (M7) conjugué à la biotine et l'anticorps de révélation (1 B10) conjugué à une peroxydase. Ce dosage a été développé sur ES22 puis ES300. C'est le prototype des dosages de **TnT** de 1re génération [Collinson P.O., 1993].

Le premier anticorps est totalement **cardiospécifique** (réactivité croisée < 0,5 % avec le muscle squelettique). Le 2e anticorps de révélation n'est **cardiospécifique** qu'à 80 %. Comme l'élimination de la **troponine** non liée après la 1re étape de dosage s'est révélée incomplète, les faux positifs de **TnT** ont été trouvés chez les patients présentant des pathologies musculaires comme la rhabdomyolyse où la **TnT** d'origine squelettique adhérait aux tubes de dosage. De plus, le dosage était réalisé en 90 minutes ce qui le rendait inapplicable dans le diagnostic d'urgence.

La deuxième génération de **TnT** utilise 2 **anticorps monoclonaux cardiospécifique**s M7M (reconnaissant la séquence 125-131) et M11-7 (reconnaissant la séquence 136-147). Le dosage était réalisable en 45 minutes sur ES 300/700. Cet essai a été adapté sur la série des

analyseurs Elecsys M (1010 et 2010) avec l'anticorps M11-7 comme anticorps de capture et M7M comme anticorps de révélation. Le dosage est réalisable en 20 minutes. Cet essai a été recalibré avec une **TnT recombinante** [Oschatz E., 1999].

Seule la **TnT** cardiaque de l'adulte est totalement **cardiospécifique**. Bien qu'initialement, les anticorps utilisés montraient des réactions croisées avec la **troponine** T squelettique, la dernière génération montre une **réaction croisée** négligeable avec l'isoforme squelettique de la **troponine** T. Le dosage actuel utilisant les 2 anticorps (M7) et (M11.7) reconnaît une séquence qui n'est retrouvée ni sur la **TnT** fœtale ni sur la **TnT** squelettique.

V.6.2- Troponine I

Il existe de multiples **automates** capables de réaliser le dosage de la TnI. Le recul sur les tests TnI est moins important que celui sur la **TnT**. De plus, l'absence de **standardisation** gène les extrapolations possibles entre les tests. Enfin, les performances analytiques sont différentes selon les trousses (tableau IV).

Tableau IV : *Structure des principaux dosages de la Troponine : Anticorps capture/Anticorps révélation*

Monoclonal (souris)/Monoclonal (souris)	
Roche TnTc	
Stratus II	
Access Beckman	
Eurogenetics AIA (Tosoh)	
Alfa DX (First Medical)	
Polyclonal (chèvre)/Monoclonal (souris)	
Abbot Ax Sym	
Bayer ACS180, Centaur, Immuno I	
Biosite Triage	
OCD Vitros	
Autre structure	
Spectral Status	(polyclonal murin/polyclonal lapin)
Dade Opus	(polyclonal chèvre/polyclonal chèvre)
DPC Immulite	(monoclonal/polyclonal bovin)

Les principales différences entre les tests **troponine** et leur origine sont détaillées dans les paragraphes V.8 et V.9.

V.7- Répartition des utilisateurs

Une enquête réalisée en France par ASQUALAB a montré sur un échantillon de 75 laboratoires hospitaliers et privés qu'environ 95 % des laboratoires utilisaient la TnI avec un total de 8 techniques différentes. Les techniques les plus répandues en 2001 sont celles commercialisées par le groupe Dade Behring (60 % de la participation) (tableau III).

Aux USA, une étude rétrospective a montré qu'entre 1995 et 1999, il y a une diminution de l'utilisation des marqueurs enzymatiques (CK, LDH, AST, CKMB) une augmentation de l'utilisation de la CKMB masse et une très forte augmentation de la **troponine** I (7 laboratoires utilisateurs en 1995 et 62 en 1999) et de la **troponine** T. Dans tous les cas, la grande majorité des tests sont réalisés dans les laboratoires centraux [Wu, 1999].

Tableau III : *Répartition des analyseurs dans les laboratoires utilisateurs de la Troponine.*

Société	Analyseurs	France[1] (2000)	USA[2] (1999)	International[2] (1999)
Troponine I				
Dade	RxL HM,			
Behring	Stratus CS,Opus	46 %	23 %	24 %
AxSym	Abbott	17 %	36 %	23 %
ACS 180	Bayer	9 %	18 %	6 %
Vitros EcI	Ortho Clinical			
Diagnostics	4 %	4 %	2 %	
Immulite	DPC	4 %	-	4 %
Access	Beckman Coulter	4 %	10 %	6 %
Troponine T				
Elecsys	Roche	5 %	8 %	37 %

1. Morin C et al., ACORATA, 2001
2. Apple et al., Clin Chem 2001 ; 47 : 587-8.

En terme de marché, la **troponine** (T et I) a augmenté de 55 % de 1999 à 2000, celui de la myoglobine de 25 %. Les marqueurs enzymatiques classiques diminuent tous pour la même période de 3 % pour la CK à 10 % pour la CKMB activité et la CKMB masse.

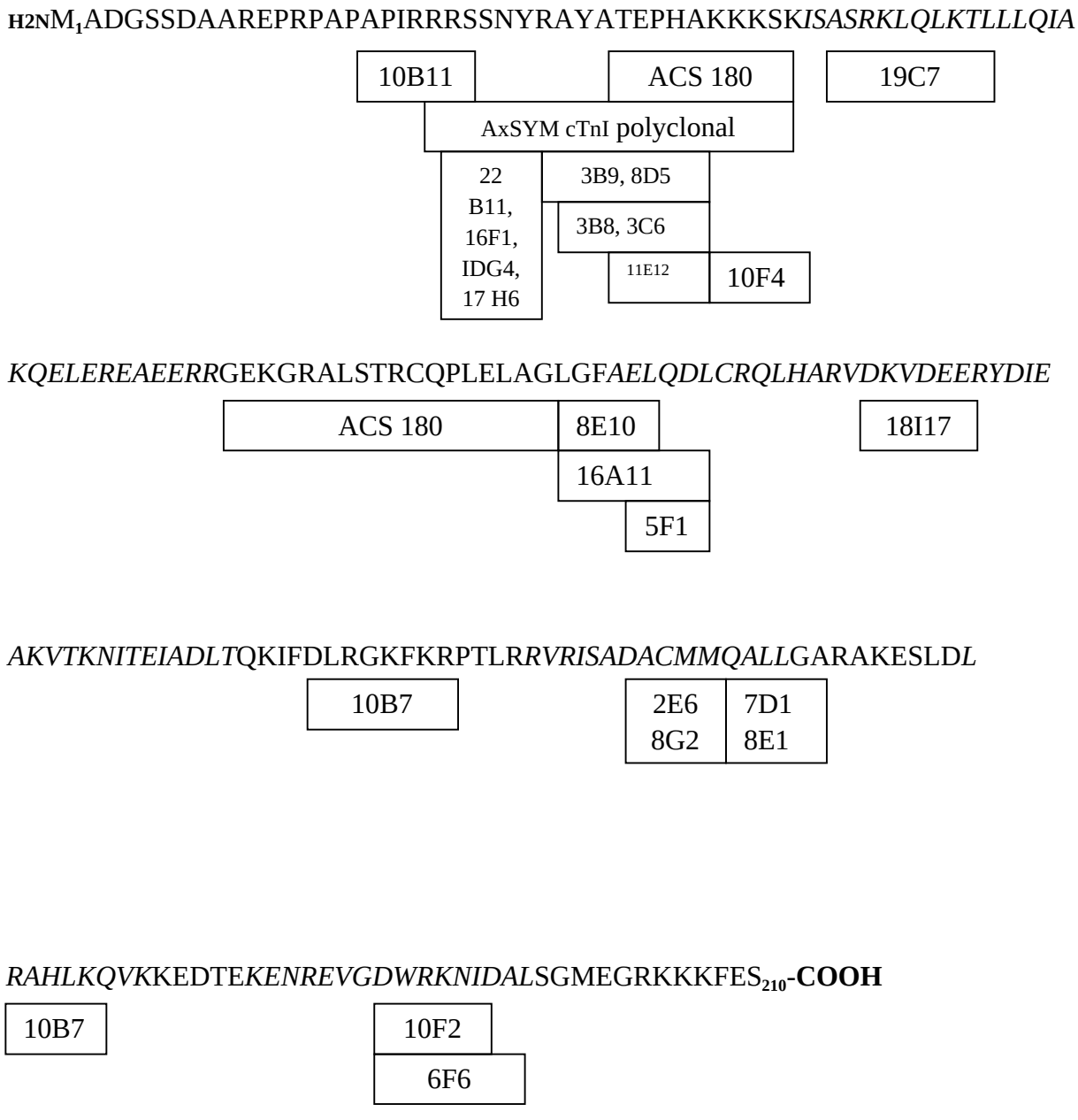
V.8- Épitopes de la troponine reconnus par les immunodosages

L'existence d'une seule TnI cardiaque fait de ce marqueur le plus **cardiospécifique**. Cependant, les épitopes sélectionnés pour son dosage sont très variable d'un fournisseur à l'autre (figure 6). Certains épitopes peuvent être sujets à la **protéolyse**, ce qui contribue à diminuer la concentration apparente retrouvée en TnI. Ces sites sont situés dans les parties N et C terminales, ce qui rend la région centrale de la TnI (30-110) la plus stable. Cependant, cette région peut être masquée par la liaison de la TnC.

V.9- Calibration des tests

La comparaison des valeurs de la TnI pour un même échantillon dans différents systèmes a montré des valeurs très différentes, allant jusqu'à un rapport de 10. Les calibrants utilisés par les fournisseurs peuvent être de la TnI libre native ou **recombinante** ou des formes complexées. Cette hétérogénéité se traduit par une non-équivalence des valeurs de la **troponine** I selon la technique de dosage utilisée (figure 7) [Collinson, 2001].

Si un étalon unique est utilisé (ex : complexe ternaire TIC), l'hétérogénéité des résultats est moins grande (rapport de 3). La **standardisation** du test **Troponine** I passe par la définition d'un étalon qui pourrait être une forme complexée de la **Troponine**. Le complexe binaire I-C avec ou sans adjonction de **troponine** T libre pourrait limiter les divergences observées entre les différents dosages.



ITALIQUES : structures en hélice

: Anticorps

Figure 6 : *Séquence troponine I et localisation des épitopes utilisés dans les différents dosages [d'après Ferrieres et al., 1998 et Collinson et al 2001]*

V.10- Cause d'inexactitude possibles

V.10.1- Effets des anticoagulants

La plupart des tests **troponine** peuvent être réalisés à partir du sérum. Des problèmes pré-analytiques dues à des coagulations incomplètes (microcaillots de fibrine) ou de microparticules (lipoprotéines) ont été décrits. Les coagulations incomplètes ont été décrites chez les patients

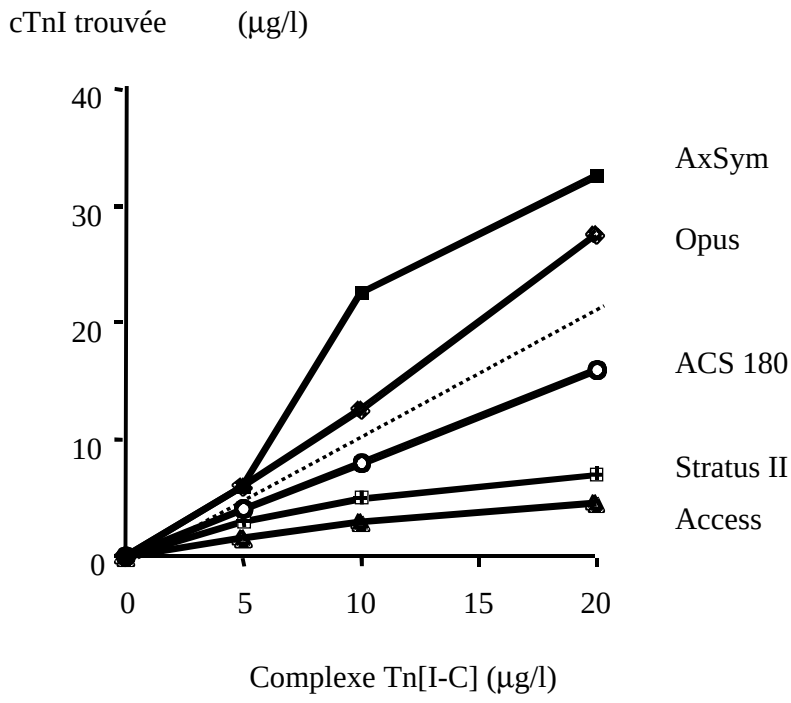


Figure 7 : *Reconnaissance du complexe binaire [I-C] par différents dosages de la TnI. (d'après Datta 1999)*

traités par **héparine** et les microparticules sont fréquemment retrouvés lors du traitement d'échantillons congelés. Il est apparu des problèmes analytiques liés aux coagulations incomplètes, plus ou moins associées à des prélèvements réalisés chez des patients traités par **héparine**. C'est pour cela que les essais des **troponine** I ont été également réalisés pour pouvoir utiliser les prélèvements héparinés. Comme la molécule de TnI est chargée positivement (pHi = 9,87), dans les prélèvements héparinés, il peut y avoir formation de complexes qui peuvent masquer certains sites de reconnaissance des anticorps utilisés pour les dosages. Les régions (190-198) et (133-140) semblent être particulièrement touchées par cette interaction (figure 4). Les prélèvements héparinés seraient les prélèvements de choix dans le cadre de l'Urgence et utilisables pour la majorité des tests à l'exception du dosage de la TnI sur Access I [Collinson, 2001].

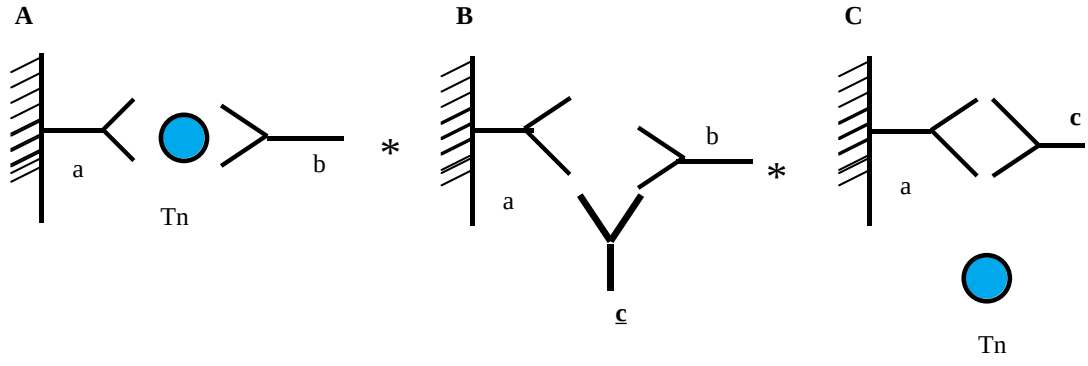
L'**héparine** pouvait également entraîner des modifications stériques de la TnI, gênant certains dosages. Des travaux récents ont montré que pour la TnI la différence plasma/sérum est d'environ 20 % [Katrukla A., 1999]. Les valeurs de la **TnT** sur plasma hépariné sont en moyenne inférieures de 15 % à celle du sérum. Selon Gerhardt, cette différence ne serait pas constante selon les heures des prélèvements après le début des douleurs, variant de 33 à 7 % selon que l'on est dans les 12 premières heures ou plus tard. Ces résultats suggèrent que la différence plasma/sérum varie en fonction des **formes circulantes** des **troponine**s [Gerhardt W., 2000].

Le rôle du **calcium** dans la stabilisation des complexes de **Troponine** soulève le problème des anticoagulants chélateurs. L'**EDTA** ne semble pas interférer dans le dosage de la **TnT** mais semble important dans les dosages de la TnI. Seul un test (Access I) préconise l'utilisation des prélèvements sur **EDTA** pour le dosage de la TnI. L'ajout d'**EDTA** à un sérum, modifie la liaison TnI-TnC et entraîne des différences dans les concentrations

apparentes en TnI. L'effet **EDTA** semble plus important dans le dosage de la **TnT** que celui de la TnI [Collinson, 2001]. Cet effet semble également inconstant, et décrit avec le plus de détail pour le dosage Access I. Les prélèvements sur **EDTA** ou sur citrate ne sont pas recommandés pour la majorité des tests [Wu A.H.B., 1998].

V.10.2- Faux positifs et faux négatifs

Dans les conditions pré analytiques, l'interférence de la fibrine, lorsque le sérum est utilisé comme prélèvement, a été décrit avec le Stratus II [Nosanchuk J.S., 1999, Roberts W.L., 1997]. Il a été démontré que l'ajoût de phosphatase alcaline entraînait une interférence positive pour les tests TnI dosés sur le Stratus II, qui utilise cette enzyme dans son système de détection [Dasgupta, 2001]. Il a été également décrit des interférences liées à la présence de **facteur rhumatoïde** ou d'anticorps dirigé contre des **anticorps hétérophiles** pour l'AxSYM. Ces mêmes anticorps pourraient entraîner un **faux négatif** (figure 8) [Dasgupta A., 1999, Fitzmaurice T.F., 1998]. Enfin, une équipe a décrit un **faux négatif** pour la TnI cardiaque observé chez un patient présentant des **anticorps anti TnI** [Bohner, 1996].



A) Déroulement normal du dosage : a : anticorps de capture
b : anticorps de révélation
* : signal
Le signal est directement proportionnel à la troponine reconnue

B) Déroulement anormal du dosage :
Les **anticorps hétérophiles** ou les anticorps humain antimurins (AHAM) (c) lient ensemble l'anticorps de capture et l'anticorps de révélation, produisant un faux-positif.

C) Déroulement anormal du dosage :
Les **anticorps hétérophiles** (c) entraînent un faux-négatif, lorsque ils se fixent directement sur l'anticorps de capture et gêne la reconnaissance de la troponine.

Figure 8 : *Effets des anticorps hétérophiles dans le dosage des troponines*

V.11- Valeurs usuelles

Quel que soit le test, la valeur de la **troponine** circulante sanguine chez le sujet sain semble être très basse, à la limite de la détection des différents systèmes. Dans une étude utilisant un test très sensible (limite de détection 3 ng/L), une concentration moyenne de 1,75 ng/L a été trouvé

[Collinson P.O., 2001]. Les médianes des valeurs de référence de la population normale pour la TnI et la **TnT** sont inférieures à la limite de détection des systèmes, et les valeurs ont progressivement diminué avec les progrès des tests. Une valeur seuil de 40 à 60 ng/L pour la **TnT** et une valeur de 100 ng/L pour la TnI peuvent être envisagées pour la majorité des tests.

V.12- Contrôle de qualité

Le contrôle de qualité des **troponines** peut être réalisé par des contrôles fournis par les industriels eux-mêmes ou par des sociétés savantes (type ASQUALAB).

En France, une étude réalisée par l'ASQUALAB sur 75 laboratoires d'hospitalisation publique et privée a montré pour 3 niveaux de contrôle que 21 % des laboratoires obtenaient des résultats satisfaisants (limite d'acceptabilité ± 20 % de la valeur moyenne de la même technique) [Morin C., 2000].

Cependant, il importe de noter à la fois une grande hétérogénéité des valeurs absolues des contrôles et avec une dispersion des valeurs variant entre 3 et 13 % selon les niveaux et les appareils (tableau V).

Tableau V : *Contrôle de Qualité Externe ASQUALAB (France). Comparaison des moyennes de la Troponine observées pour différents systèmes et différents niveaux de contrôle [Morin C. et al., Corata 2001]*

Troponine (µg/L)			
Analyseurs	Niveau I	Niveau II	Niveau III
Access	0,02	0,24	1,90
Vitros	0,09	0,39	5,50
RxL	0,30	1,91	10,6
Stratus CS	0,60	1,73	6,30
ACS 180	0,63	1,94	14,3
Immulite	0,65	2,20	19,7
Opus	0,93	2,88	13,7
AxSYM	2,24	9,89	107,00

V.13- Indications du dosage des troponines

V.13.1- Appréciation de l'atteinte myocardique

Les excellentes qualités diagnostiques de la **troponine** ont conduit de nombreuses sociétés savantes à proposer des recommandations destinées à encadrer l'utilisation diagnostique de ce paramètre. **Ces recommandations seront regroupées dans le chapitre 5**.

V.13.2- Autres utilisations du dosage de la troponine

La grande **cardiospécificité** de la **troponine** permet son utilisation dans la détection précoce de toute **nécrose cardiaque** avec ou sans contexte ischémique. La **troponine** peut être retrouvée augmentée dans un choc électrique, dans les **myocardites** et les **myopéricardites**, les contusions cardiaques d'origine traumatique, l'insuffisance cardiaque congestive où son

augmentation est modérée, le **choc septique** ou l'infection grave, les atteintes cardiaques d'origine toxique (**intoxication par le monoxyde de carbone**, intoxication par la cocaïne, traitement anticancéreux cardiotoxiques (anthracycline ou doxorubicine)) [Missov E., 1996].

Au contraire des marqueurs classiques, la spécificité de la **troponine** rend son utilisation possible pour vérifier l'origine cardiaque d'une affection. Ainsi, au contraire de la CK, la **troponine** n'augmente pas en cas d'**hypothyroïdie**, de **myopathie** ou d'agression ischémique musculaire.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON P.A.W., GREIG A., MARK T.M., MALOUF N.N., OAKLEY A.E., PAGANI E.D., et al., Troponin isoform expression in humans : a comparison among normal and failing adult heart, fetal heart and adult and fetal skeletal muscle, Circ. Res., 1991 ; 69 : 1226-33.

APPLE F.S., MURAKAMI M., PANTEGHINI M., CHRISTENSON R.H., DATI F., MAIR J., WU A.H.B., International survey on the use of cardiac markers, Clin. Chem., 2001 47 : 587-588.

BERTINCHANT J.P., LARUE C., PERNEL I., LEDERMANN B., FABBRO-PERAY P., BECK L., et al., Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury, Clin. Biochem., 1996 ; 29 : 587-94.

BLEIER J., VORDERWINKLER K.P., FALKENSAMMER J., MAIR P., DAPUNT O., PUSCHENDORF B., et al., Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains : a causal connection to their different early release after myocardial damage, Clin. Chem., 1998 ; 44 : 1912-8.

BOHNER J., UA PAPE K.W., HANNES W., Stigmann To False-negative immuno assay results for cardiac Troponin I probably due to circulating Troponin I auto antibodies, Clin. Chem., 1996 ; 43, 2046.

BRAUNWALD E., ANTMAN E.M., BEASLEY J.W., CALIFF R.M., CHEITLIN M.D., HOCHMAN J.S., KEREIAKES D., KUPERSMITH J., LEVIN T.N., PEPINE C.J., SCHAEFFER J.W., SMITH E.E. III, STEWARD D.E., THEROUX P., ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction : executive summary and recommendations : a report of the american college of Cardiology/American Heart Association Task Force on Pratice Guidelines (Committee on Management of Patients With Unstable Angina). Circulation, 2000 ;102 :1193-1209.

COLLINSON P.O., BOA F.G., GAZE D.C., Measurement of cardiac troponin. Ann. Clin. Biochem., 2001 ; 38 ; 423-449.

COLLINSON P.O., MOSELEY D., STUBBS P.J., CARTER G.D. ; Troponin T for the differential diagnosis of ischaemic myocardial damage. Ann. Clin. Biochem., 1993 ; 30 : 11-6.

DASGUPTA A., BANERJEE S.K., DATTA P., False-positive troponin I in the MEIA due to presence of rheumatoid factors in serum. Elimination of this interference by using a polyclonal antisera against rheumatoid factors, Am. J. Clin. Pathol., 1999 ; 112 : 753-6.

DATTA P., FOSTER K., AND DASGUPTA A. ; Comparison of immunoreactivity of five human cardiac Troponin I assays toward free and complexed forms of the antigen : Implications for assay discordance, Clin. Chem., 1999, 45 : 2266-2269.

DEAN K.J. ; Biochemistry and molecular biology of troponins T and I. In : Wu AHB, editor. Cardiac Markers. Totowa NJ : Humana Press, 1998 : 193-204.

FERRIERES G., CALZOLARI C., MANI J.C., LAUNE D., TRINQUIER S., LAPRADE M., et al., Human cardiac troponin I : precise identification of antigenic epitopes and prediction of secondary structure, Clin. Chem., 1998 ; 44 : 487-93.

FITZMAURICE T.F., BROWN C., RIFAI N., WU A.H.B., YEO K.T.J., False increase of cardiac troponin I with heterophilic antibodies, Clin. Chem., 1998 ; 44 : 2212-4.

GERHARDT W., NORDIN G., HERBERT A.K., BURZELL B.L., ISAKSSON A., GUSTAVSSON E., et al. ; Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum : lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury, Clin. Chem., 2000 ; 46 : 817-821.

KATRUKHA A., BEREZNIKOVA A., FILATOV V., ESAKOVA T., Biochemical factors influencing measurement of cardiac tropinin I, Clin. Chem. Lab. Invest., 1999 ; 37 : 1091-5.

KATRUKHA A.G., BEREZNIKOVA A.V., FILATOV V.L., ESAKOVA T.V., KOLOSOVA O.V., PETTERSSON K., et al., Degradation of cardiac troponin I : implication for reliable immunodetection, Clin. Chem., 1998 ; 44 : 2433-40.

KATRUKHA T., SEVERINA M., BEREZNIKOVA A., ESAKOVA T., GUSEV N., PETTERSSON K., et al., Phosphorylation of human cardiac troponin I by protein kinase A affects its immunological activity. In : Proceedings, International Congress of Clinical Enzymology, 13-16 July 1996, Cambridge, UK, p.24.

KATUS H.A., REMPPIS A., SCHEFFOLD T., DIEDERICH K.W., KUEBLER W., Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction, Am. J. Cardiol., 1991 ; 67 : 1360-7.

MISSOV E, PAU B, CALZOLARI C., Increase circulating levels of cardiac troponin I in anthracyline treated patients, Circulation, 1996 ; 94 : I-732.

MORIN C., ANGLARD I., BUGUGNANI M.J., CAPOLAGHI B., FIEVET P., DAUNIZEAU A., LEFÈVRE G., MESGUICH M., RICHARD L., VASSAULT A., Évaluation externe de la qualité : dosage des marqueurs cardiaques. Colloque CORATA 2001 (Nantes).

NOSANCHUK J.S., False increases of troponin I attributable to incomplete separation of serum, Clin. Chem., 1999 ; 45 : 714.

OSCHATZ E., MULLNER M., KOFLER J., HERKNER H., NIKFARDJAM M., LAGGNER A.N, et al., Comparison of two methods for measurement of cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction, Ann. Clin. Biochem., 1999 ; 36 : 242-3.

Recommandations of a Joint Committee :

Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction, Eur. Heart. J., 2000 ; 21 :1502-1513.

ROBERTS W.L., CALCOTE C.B., DE BK, HOLMSTROM V., NARLOCK C., APPLE F.S., et al., Prevention of analytical false-positive increases of cardiac troponin I on the Stratus II analyzer, Clin. Chem., 1997 ; 43 : 860-1.

SASSE S., BRAND N.J., KYPRIANOU P., DHOOT G.K., WADE R., ARAI M., et al., Troponin I gene expression during human cardiac development and in end-stage heart failure, Circ. Res., 1993 ; 72 : 932-38.

SUTHERLAND C.J., ESSER K.A., ELSOM V.L., GORDON M.L., HARDEMAN E.C., Identification of a program of contractile protein gene expression initiated upon skeletal muscle differentiation, Dev. Dyn., 1993 ; 196 :25-36.

WU A.H., APPLE F.S., GIBLER W.B., JESSE R.L., WARSHAW M.M., VALDES R. Jr., National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice : recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases, Clin. Chem., 1999 ; 45 : 1104-21.

WU AH, FORD L., Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes : ischemia or necrosis ?, Clin. Chim. Acta., 1999 ; 284 : 161-74.

WU A.H.B., FENG Y.J., MOORE R., APPLE F.S., MCPHERSON P.H., BUECHLER K.F., et al. for the American Association for, and Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I, Clin. Chem., 1998 ; 44 : 1198-208.

ZOT A.S., POTTER J.D., Structural aspects of troponin-tropomyosin regulation of skeletal muscle contraction, Annu. Rev. Biophys. Chem., 1987 ; 16 : 535-59.

VI. Le peptide natriuretique de type B (BNP) (M.J. Bugugnani)

VI.1- Origine

Le **BNP**, **peptide natriurétique** de type B, est une « neuro-hormone » cardiaque découverte en 1988 dans le cerveau de porc, d'où sa première appellation de Brain natriuretic peptide. Il a été mis en évidence dans le cœur humain [Mukoyama M., 1991] où il est synthétisé essentiellement dans les myocytes du ventricule gauche.

VI.2- Structure - Formes moléculaires

Il existe plusieurs peptides natriurétiques, de structure moléculaire voisine (figure 1), essentiellement l'**ANP** (atrial ou **peptide natriurétique** de type A), le **BNP** et le CNP (**peptide natriurétique** de type C) ; ce dernier n'est pas sécrété par les myocytes cardiaques mais par l'endothélium vasculaire et n'est pas considéré comme un **peptide natriurétique** cardiaque. Un DNP a été également mis en évidence. Tous ont comme structure commune un anneau de 17 acides aminés dont 11 sont identiques. Cet anneau est essentiel pour la fixation au récepteur et l'activité biologique (figure 1).

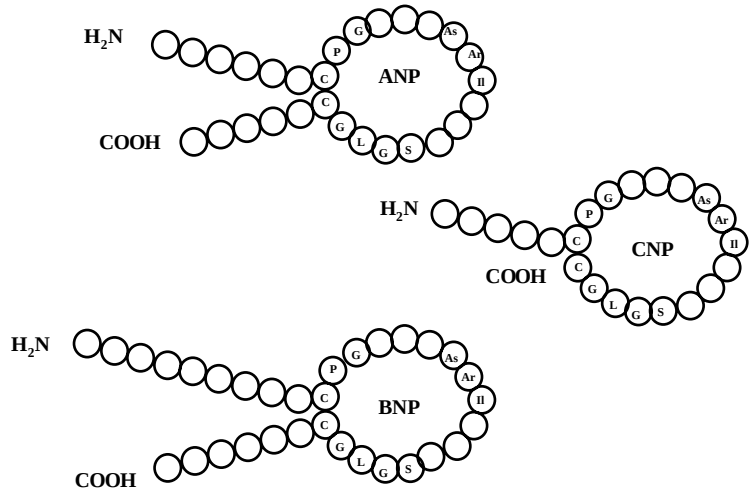


Figure 1 : *Structure des* ***peptides natriurétiques***

L'**ANP** et le **BNP** sont synthétisés sous la dépendance de gènes différents, localisés sur le chromosome 1. Le CNP est sous la dépendance de gènes localisés sur le chromosome 4.

L'ANP est un peptide de 28 acides aminés sécrété dans l'oreillette sous forme de proANP (126 acides aminés), qui se clive en N-terminal proANP (98aa) biologiquement inactif et en ANP.

Le BNP est un peptide de 32 acides aminés, produit sous forme d'un précurseur, le proBNP (108 aa), lui même clivé avant sa sécrétion par les granules des membranes des cardiomyocytes en N-terminal-pro-BNP (76 aa) biologiquement inactif et en BNP (figure 2).

VI.3- Rôle physiologique

L'**ANP** et le **BNP** ont une action antagoniste du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Ils ont aussi une action diurétique, natriurétique, et vasodilatatrice, et permettent ainsi de compenser en partie la surcharge hydrique et l'hypertension artérielle induites par l'**insuffisance cardiaque**. C'est pourquoi on peut observer une élévation de leur taux alors que la maladie est encore asymptomatique.

VI.4- Mécanisme d'action

L'**ANP** et le **BNP** ne peuvent agir que s'ils sont d'abord fixés sur un récepteur localisé dans l'endothélium vasculaire et les cellules musculaires lisses de différents tissus-cibles. La liaison se fait par leur pont disulfure. On connaît 3 récepteurs différents, le NPR-A, B, et C

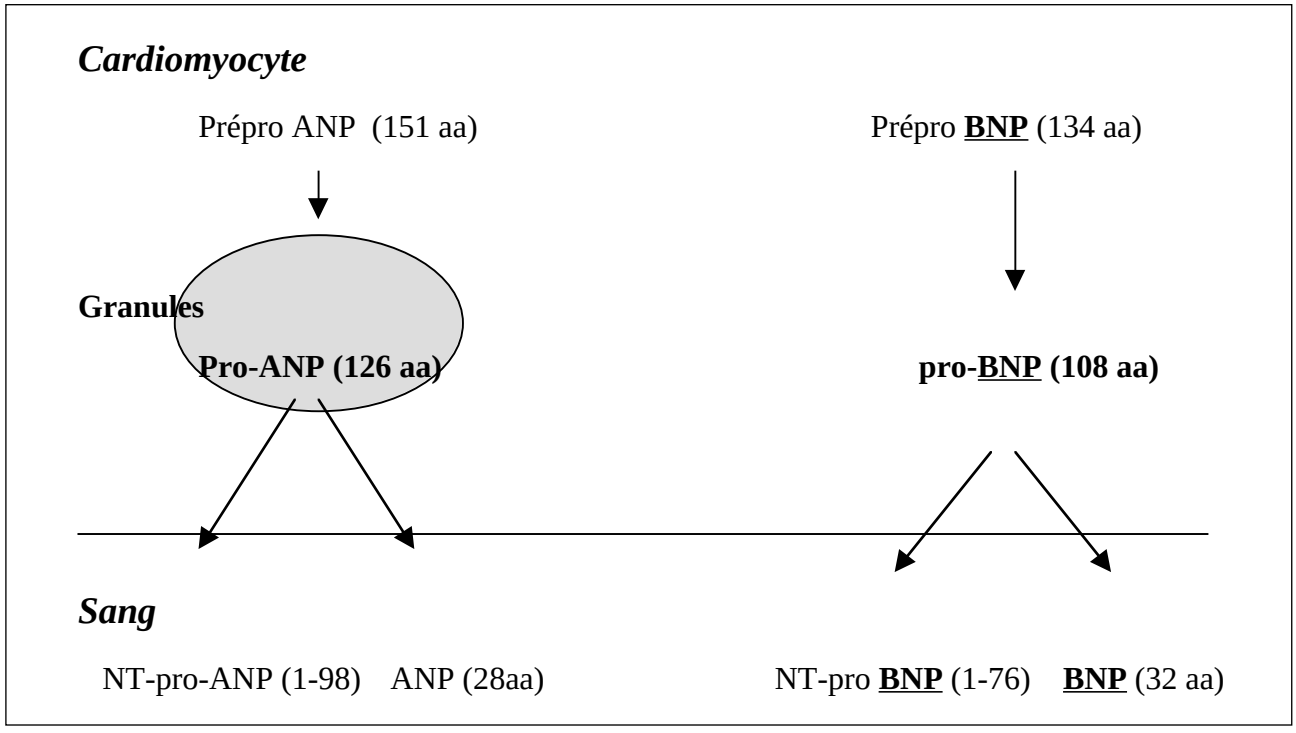


Figure 2 : *Sécrétion des* ***peptides natriurétiques***

[Mair J., 2001]. Les 3 fixent les différents peptides natriurétiques, mais avec des affinités différentes : le NPR-A, le plus abondant, lie l'**ANP** et 10 fois moins le **BNP**. Ce sont des protéines transmembranaires comportant un site de liaison extracellulaire et une partie intracellulaire. Le **BNP**, pour exercer son action vasodilatatrice, doit d'abord s'attacher au récepteur sur la paroi artérielle. Une fois lié au NPR, il peut traverser la membrane cellulaire et agir sur la cellule musculaire après activation de la guanylate-kinase à laquelle elle est liée, qui transforme le guanosine triphosphate en guanosine monophosphate sous forme cyclique (cGMP). Le cGMP, puissant vasodilatateur, agit comme un second messager du **BNP** [Stein B., 1998]. Ensuite, un autre récepteur, le NPR-C, localisé surtout dans les reins et les vaisseaux, assure la clairance du **BNP** circulant, ce qui permet la régulation de sa disponibilité pour les tissus-cibles. L'**ANP** et le **BNP** sont ainsi dégradés, soit par des enzymes lysosomiales soit par une endopeptidase neutre (NEP) liée à la membrane cellulaire, qui ouvrent la structure annulaire et inactivent la molécule [Levin E.R., 1998]. Le NPR-C et le NEP ont une plus grande affinité pour l'**ANP** que pour le **BNP**, ce qui engendre une **demi-vie de l'ANP d'environ 3 minutes**, alors que celle du **BNP est de 22 minutes** et celle du **N-terminal proBNP est de 2 heures**. Cette notion est importante pour expliquer que le **BNP** est préféré pour la stabilité de son taux au cours d'une atteinte aiguë et également pour vérifier suffisamment vite l'efficacité du traitement.

On peut doser l'**ANP** et le **BNP**, et une technique de dosage du N-terminal pro**BNP** [Hughes D., 1999] est maintenant disponible.

VI.5- Dosage du BNP

VI.5.1- Modalités de prélèvement et de conservation

Il n'y a pas de rythme circadien de sécrétion, ni de variation significative selon la posture, contrairement au taux d'**ANP** qui augmente rapidement à l'effort. Il n'est donc pas nécessaire d'observer une période de repos avant d'effectuer la prise de sang.

Le **BNP** est une molécule sensible à l'action des protéases, qui dégradent la molécule de **BNP** en une forme non cyclique biologiquement inactive et non reconnue par les anticorps utilisés pour le dosage. Pour une meilleure conservation, le sang est prélevé sur EDTA, qui complexe les métaux divalents nécessaires à l'action des protéases, et éventuellement sur aprotinine, à la dose de 500 UK/ml (Unité Kallicréine), autre inhibiteur de protéases, mais cela semble facultatif si la conservation est effectuée à − 80 °C [Buckley M.J., 1999 ; Gobinet-Georges A., 2000].

Certains préconisent de prélever dans des tubes en plastique ou des tubes en verre siliconés pour éviter l'adsorption du **BNP** sur les parois. Mais les tubes en verre qui contiennent de l'EDTA tripotassique liquide semblent tout à fait utilisables.

Le **BNP** est plus stable que l'**ANP**. Si l'analyse n'est pas effectuée dans les trois heures, le sang est centrifugé et congelé. La conservation dans le plasma est de 1 mois à −20 °C, ou de plusieurs mois à − 80 °C. [Mair J., 2001].

VI.5.2- Méthodes de dosage

Étant donné l'homologie de structure entre les différents peptides natriurétiques, il est important que les anticorps utilisés soient spécifiques de la molécule à doser, et reconnaissent la partie active vis-à-vis du récepteur, de façon à ce qu'il y ait une bonne concordance entre la bioactivité et l'immunoréactivité [Clerico A., 1999]. Les techniques par compétition (RIA) précédemment utilisées n'étaient pas suffisamment spécifiques et sensibles et nécessitaient une extraction et une chromatographie préalables. Elles sont actuellement remplacées par des techniques immunométriques qui répondent à ces besoins grâce à un sandwich de deux anticorps. Les deux techniques commercialisées ont un signal radioactif ou fluorescent, mais l'un des deux anticorps utilisés est identique : cet anticorps monoclonal reconnaît la séquence d'acides aminés qui contiennent le pont disulfure entre les deux résidus de cystéine fermant la partie annulaire [Clerico A., 1998 ; Del Ry S., 2000]. Ceci permet de ne doser que la molécule cyclisée de **BNP**, biologiquement active.

La technique **immunoradiométrique (IRMA) Shionoria-BNP** utilise deux anticorps monoclonaux anti-**BNP**, l'un fixé sur une bille, l'autre marqué à l'iode 125. Le deuxième anticorps monoclonal reconnaît la partie C-terminale (figure 3).

Le résultat est obtenu en 20 heures environ. Cependant, un raccourcissement du délai d'incubation à 30 minutes a été publié [Nonnenmacher L., 2000]. Il permet un résultat en 45 minutes. Le calibrant utilisé est du **BNP** humain synthétique, en tampon d'albumine bovine.

La limite de détection est de 2 ng/L [Clerico A., 1998].

Le profil de précision montre des cœfficients de variation inférieurs à 15 % entre 7 et 2 000 ng/L. (5,10 ng/L : CV = 11 % ; 58,7 ng/L : CV = 9 %) [Clerico A., 1998].

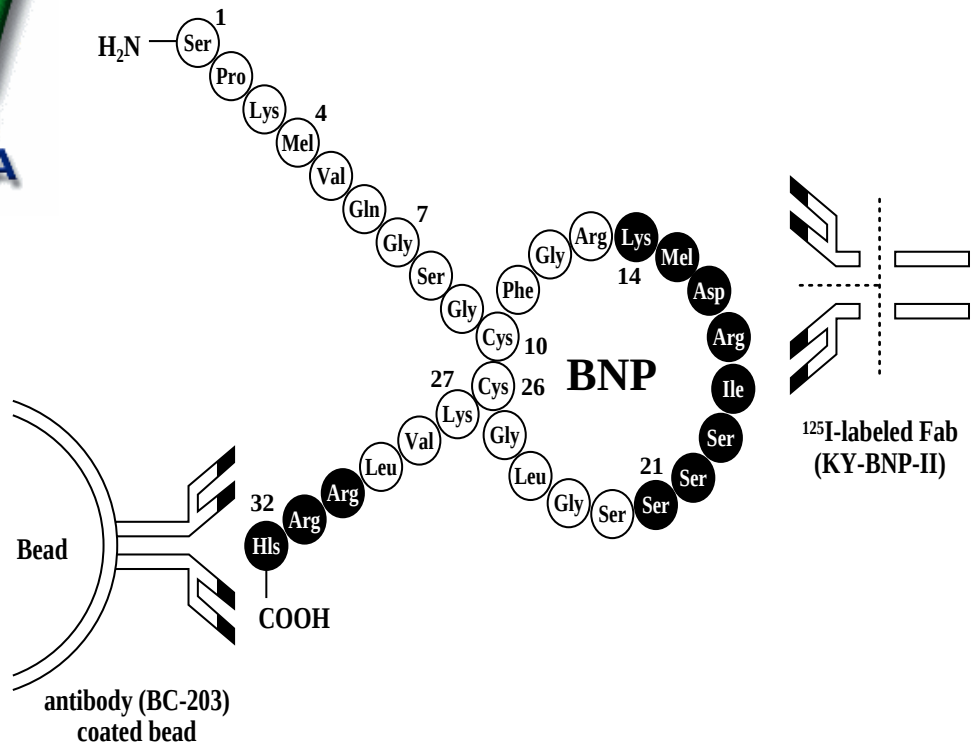


Figure 3 : *Principe du dosage immunoradiométrique du* ***BNP*** *Shionoria*

La technique **immunofluorimétrique (IFMA), le BNP-Test Triage**® utilise une cassette-test à usage unique. Après le dépôt de l'échantillon, sang total prélevé sur EDTA ou plasma, la séparation des éléments figurés se fait par filtration. Une quantité prédéterminée de plasma ainsi séparé migre par capillarité dans la chambre réactionnelle et réagit avec un anticorps recombinant de souris conjugué fluorescent. Après un temps d'incubation, le mélange Ag-Ac migre vers une ligne de détection, où il est capturé par un anticorps monoclonal fixé (figure 4).

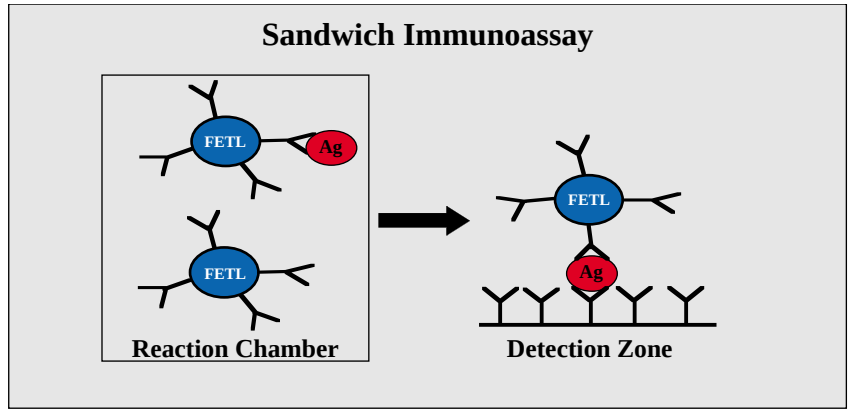


Figure 4 : *Principe du dosage immunométrique du* ***BNP*** *Triage®*

La fluorescence du complexe, proportionnelle à la concentration de **BNP**, est mesurée dans un fluorimètre utilisant une calibration électronique mémorisée, correspondant au lot de la cassette-test identifiée par son code à barre. Le calibrant utilisé est du **BNP** humain purifié, dans du plasma EDTA. Le résultat est obtenu en 15 minutes. L'avantage de ce système est sa praticabilité et sa rapidité. Il utilise un fluorimètre portable, pouvant même être utilisé dans

les services cliniques. Les résultats sont identiques entre le sang total et le plasma [Bugugnani M.J., 2001]. Ils ne sont pas affectés par l'hémolyse ou la lactescence.

Chaque cassette-test contient deux contrôles internes pour vérifier la qualité des réactifs. L'instrument est lui-même contrôlé par une cassette-test ; deux sérums de contrôle dosés fournis par la firme permettent de vérifier la qualité de la calibration mémorisée.

La limite de détection est de 6 ng/l, [Cheng V., 2001, Dao Q., 2001].

Les coefficients de variation sont inférieurs à 10 % à 15 % (tableau I). [Fischer Y. 2001, Kasanegra R., 2001, Vogeser M., 2001].

Tableau I : *Reproductibilité du Triage®* **BNP**

Vogeser	
19,3 ng/ml	CV : 8,4 %
392 ng/ml	CV 8 %
Kasanegra	
29,1 ng/ml	CV : 10,4 %
1 128 ng/ml	CV : 15,8 %
Fischer	
40 ng/ml	CV : 11 %
450 ng/ml	CV : 13 %
800 ng/ml	CV : 16 %

Il n'y a pas actuellement de standardisation et les résultats obtenus sont ainsi différents selon la méthode utilisée.

Plusieurs études ont comparé la méthode IRMA et la méthode IFMA [Fischer Y., 2001, Fulla Y. 2000, Vogeser M. 2001] et aboutissent à la corrélation :

BNP Triage = 1,5 **BNP** Shionoria.

VI.6- Valeurs usuelles en fonction de l'âge et du sexe

La concentration de **BNP** augmente aussitôt après la naissance à des taux 25 à 30 fois ceux de l'adulte puis diminue et atteint les niveaux de l'adulte à 3 mois [Yoshibayashi M, 1995].

Chez l'adulte normal, les valeurs de **BNP** s'élèvent avec l'âge. En outre, elles sont légèrement plus élevées chez la femme :

Pour la méthode IRMA, les valeurs pour l'homme de 20 à 60 ans sont de 7 ± 7,3 ng/L

et pour la femme, de 9,6 ± 8,7 ng/L. (1 ng/L = 0,29 pmol/L).

Pour la méthode IFMA, des normes ont été établies par tranches d'âge (tableau II).

VI.7- Valeurs observées en pathologie

• **Insuffisance cardiaque**

Le **BNP** est sécrété principalement au niveau du ventricule gauche, en réponse à des stimuli surtout mécaniques : distension du ventricule par expansion de volume ou augmentation de

Tableau II : *Valeurs de référence du* **BNP** *en fonction de l'âge (méthode Triage®) (ng/L)*

	Femmes					Hommes				
Age	< 45	45-54	55-64	65-74	> 75	< 45	45-54	55-64	65-74	> 75
Moyenne	17.0	25.2	33.6	37.7	76.5	9.8	14.3	19.2	23.3	46.1
95° percentile	47.4	71.7	80.5	95.4	179.5	23.8	39.0	72.4	62.7	77.9
% < 100 ng/ml	100.0	98.9	96.4	95.1	75.8	98.9	99.5	98.3	98.9	95.8

pression à l'intérieur du ventricule gauche [Clerico A., 1998 ; Maisel A., 2001]. Dans ce cas, son élévation est très rapide et sensible. Il augmente aussi en réponse à une hypervolémie, une hypertension artérielle, ou une vasoconstriction artérielle. C'est donc un bon marqueur biologique de **l'insuffisance cardiaque**, plus sensible et plus spécifique de dysfonction ventriculaire gauche que les autres peptides natriurétiques. Il est inscrit depuis août 2001 dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie pour le diagnostic et le traitement de l'**insuffisance cardiaque**.

VI.7.1- Intérêt diagnostique

L'intérêt du dosage de **BNP** est de dépister l'**insuffisance cardiaque** à un stade précoce, encore asymptomatique qui concerne la majorité des patients, pour instaurer un traitement avant l'évolution de la maladie.

Les symptômes et les données de l'examen clinique manquent de spécificité chez l'insuffisant cardiaque (Stevenson L.W., 1989), en particulier chez le sujet âgé ou obèse et lorsqu'il existe une pathologie respiratoire chronique associée. Bien que l'échocardiographie soit le meilleur outil diagnostique, cet examen est rarement réalisable dans le cadre de l'urgence. Or, l'erreur diagnostique chez ce type de patient augmente considérablement la morbi-mortalité (Wuerz RC., 1992).

• Patients se présentant aux urgences pour une dyspnée

La dyspnée est un signe clinique majeur d'une **insuffisance cardiaque** aiguë. Mais elle peut être due à une pneumopathie, une infection pulmonaire, une embolie pulmonaire.

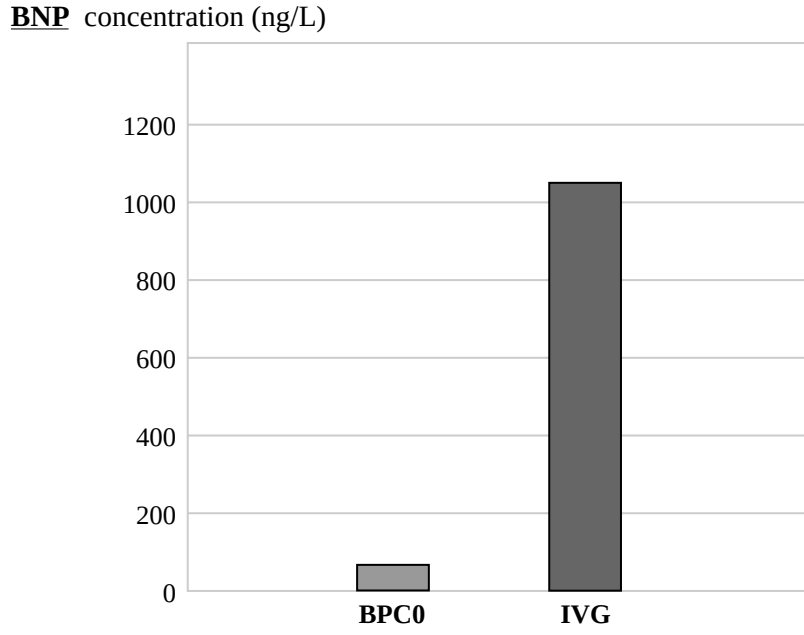
Dans l'étude de Dao [Dao Q., 2001], le **BNP** a été dosé chez 250 patients se présentant aux urgences pour une dyspnée. La valeur moyenne du **BNP** était de 1076 ± 138 ng/L chez les patients ayant une **insuffisance cardiaque** congestive. Lorsque la dyspnée était attribuée à une maladie pulmonaire, le taux moyen de **BNP** était de 86 ± 39 ng/L (tableau III).

Ainsi, le dosage du **BNP** réalisé en urgence devant une dyspnée représente un test rapide et précis pour le diagnostic d'**insuffisance cardiaque** congestive. **Une valeur seuil de 80 ng/L** a une sensibilité de 98 %, une spécificité de 92 % et une valeur prédictive négative de 98 %.

• Diagnostic de dysfonction ventriculaire gauche

En dehors des dyspnées aiguës, le **BNP** est également un excellent marqueur de dysfonction ventriculaire gauche. Dans une population de 1 653 individus [Mc Donagh T., 1998] adressés pour bilan cardiovasculaire, un taux de **BNP** ⩽ 18 ng/L avait une valeur prédictive négative de 97 % pour le diagnostic de dysfonction ventriculaire gauche systolique. Dans une étude récente [Maisel A., Koon J., 2001], le taux de **BNP** a été corrélé aux résultats de

Tableau III : *Concentration de* **BNP** *chez des patients dyspnéiques [d'après Dao Q., 2001]*



l'échocardiographie. Lorsqu'il n'y avait aucun antécédent d'**insuffisance cardiaque**, le **BNP** était de 328 ± 39 ng/L lorsque l'échocardiogramme montrait une dysfonction ventriculaire gauche, et de 30 ± 3 ng/L lorsque l'échocardiogramme était normal. Chez les patients ayant un antécédent d'**insuffisance cardiaque** et une dysfonction VG, le taux de **BNP** était de 545 ± 45 ng/L.

Si la valeur du **BNP** ne peut différencier dysfonction diastolique et systolique, on peut néanmoins conclure **qu'une concentration de BNP inférieure à 40 ng/L permet d'éliminer toute dysfonction ventriculaire significative**, et de faire l'économie d'explorations invasives et coûteuses.

• Corrélation avec les autres critères d'insuffisance cardiaque

L'augmentation de la concentration sanguine de **BNP** est corrélée à la gravité, l'hypertrophie ventriculaire et la dysfonction systolique évaluée par la **fraction d'éjection** du ventricule gauche (FEVG), déterminée par échocardiographie ou angiographie [Clerico A., 1998, Mc Donagh T., 1998, Mair J., 2001]. **A un cut-off de 130 ng/L** par la technique IFMA, [Fischer 2001] et de 100 ng/L par la méthode IRMA, le **BNP** a une sensibilité de 93 % et une spécificité de 79 % pour détecter les patients ayant une fraction d'éjection inférieure à 50 % [Fischer Y., 2001]. La concentration de **BNP** s'élève aussi lors d'une dysfonction diastolique isolée, avec une FEVG normale.

La concentration de **BNP** est bien corrélée à la **classe fonctionnelle NYHA** [Maeda K. 1998, Clerico A. 1998, Maisel A. 2001] (tableaux IV et V).

• Diagnostic d'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque chez des patients chroniques

Le dosage du **BNP** devrait faire partie du suivi ambulatoire de l'**insuffisance cardiaque** chronique. Les concentrations de **BNP** chez ces patients traités efficacement sont supérieures à la normale mais stables, de l'ordre de 200 à 350 ng/L. Cette stabilité peut être vérifiée par

Tableau IV : *Concentration de* **BNP** *en fonction de la classification NYHA (d'après Maisel A., 2001)*

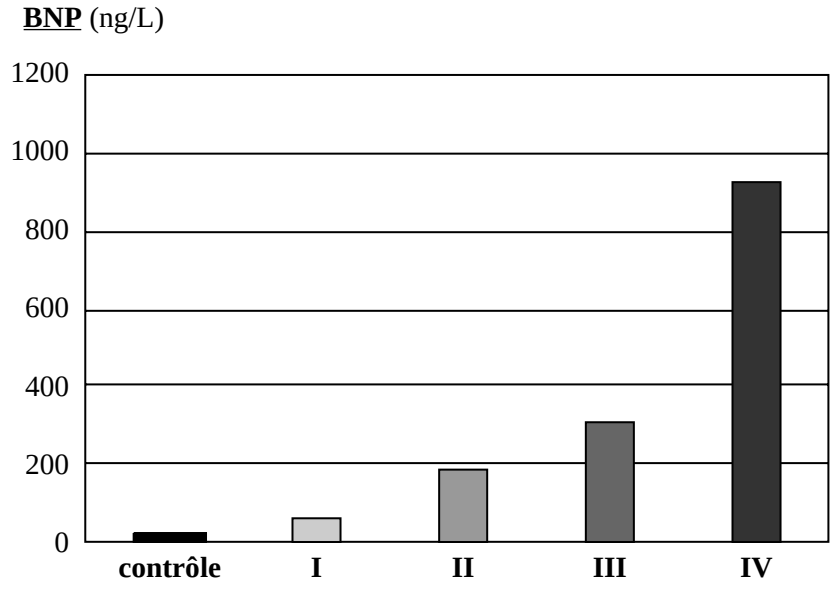
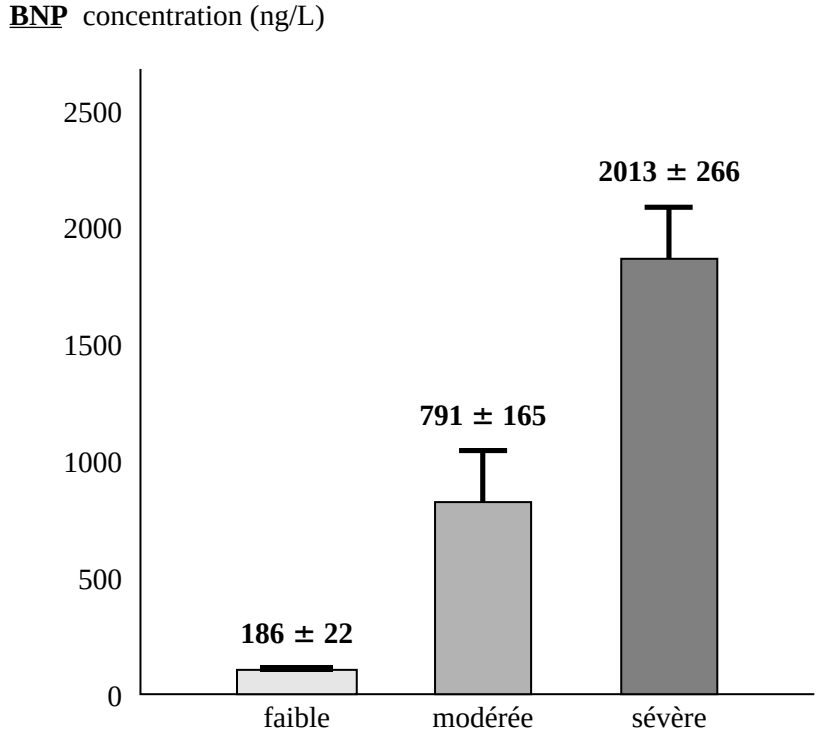


Tableau V : *Concentration de* **BNP** *en fonction de la sévérité de l'***insuffisance cardiaque** *[d'après Maisel A., 2001]*



un dosage de **BNP** tous les 3 mois. L'évolution des valeurs de **BNP** pourrait ainsi servir de guide pour le traitement de ces patients, et aussi d'aide au diagnostic en cas d'aggravation de la dyspnée, grâce à la connaissance de leur taux de base de **BNP** [Bugugnani M.J., 2001, Maisel A.S., 2001].

VI.7.2- Valeur pronostique – Stratification du risque

Chez des patients asymptomatiques ou ayant peu de symptômes d'une dysfonction ventriculaire gauche, un taux élevé de **BNP** semble être un marqueur pronostique indépendant des autres marqueurs hémodynamiques : FEVG, pression capillaire pulmonaire, pour indiquer la morbidité et la mortalité à 3 ans [Tsutamoto T., 1999]. Ceux qui ont un taux de **BNP** bas ont un très bon pronostic à long terme.

Une autre étude [Cheng V., 2001], où le **BNP** a été mesuré quotidiennement chez 72 patients hospitalisés et traités pour **insuffisance cardiaque** classe NYHA III-IV, montre que la variation du **BNP** au cours de l'hospitalisation était corrélée au risque de décès ou de nouvelle hospitalisation dans les 30 jours : lorsque l'évolution était favorable, le **BNP** a diminué de 215 ng/L en moyenne pendant l'hospitalisation. À l'inverse, chez les patients ayant eu une évolution défavorable, le **BNP** a augmenté de 233 ng/L en moyenne.

Une étude similaire [Maeda K., 2000] chez des patients en stade NYHA III et IV sous traitement depuis 3 mois montre qu'un taux élevé de **BNP** est un facteur de risque de mortalité indépendant des symptômes et de la FEVG.

VI.7.3- Suivi de traitement

Dans une étude hémodynamique [Kasanegra R., 2001] réalisée chez 20 patients ayant une décompensation cardiaque aiguë (NYHA classe IV), la diminution du **BNP** sous l'effet du traitement était corrélée à la baisse de la pression capillaire. Chez les 15 patients répondeurs (diminution de la pression capillaire pulmonaire de 15 mmHg après 24 heures de traitement), le taux de **BNP** a chuté de 55 %. À l'inverse, chez les 5 non répondeurs (absence de variation de la pression capillaire), la baisse du **BNP** n'a été que de 8 %.

Plusieurs autres études [Clerico A., 1998, Richards A.M., 1999, Murdoch D.R., 1999] suggèrent également que les dosages répétés de **BNP** constituent une aide dans la mesure où ils peuvent prédire l'efficacité du traitement instauré, bêtabloquant, inhibiteurs d'enzyme de conversion, et conduire à adapter la posologie.

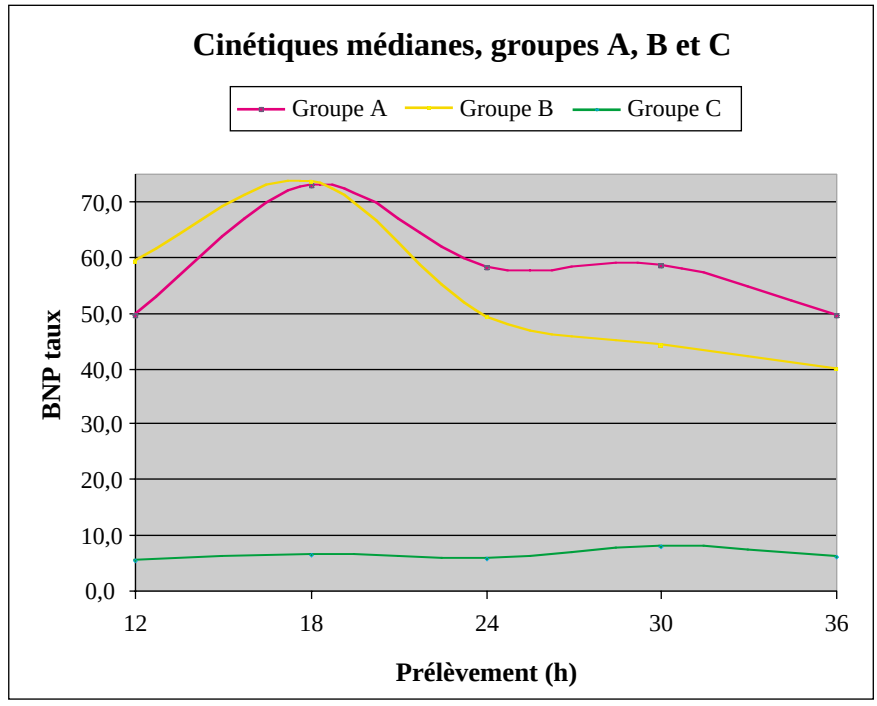
La demi-vie du **BNP** est de 22 minutes, ce qui permet de vérifier très vite la chute de sa concentration si le traitement est efficace.

Le taux de **BNP** a une valeur pronostique à court terme. Les patients traités qui ont une concentration de **BNP** inférieure à 430 ng/L ont très peu de risque (VPN 96 %) de réadmission dans les 30 jours [Maisel A.S., 2001].

• **BNP et syndrome coronaire aigu**

La concentration de **BNP** augmente dans les 24 premières heures d'un **infarctus du myocarde** (IDM) [Morita E., 1993, Richards A.M., 1996], avec un pic aux environs de 300 ng/L. Cette élévation semble due à une augmentation de la tension de paroi aussitôt après l'IDM puis à l'augmentation de la pression de remplissage du ventricule. L'effet natriurétique et vasodilatateur du **BNP** est un facteur protecteur contre l'étendue de la lésion.

La concentration de **BNP** 5 à 7 jours après IDM a une valeur prédictive d'un remodelage ventriculaire et de dysfonction ventriculaire gauche dans les 30 jours post-infarctus [Arad M., 1996 ; Nagaya N., 1998, Crilley J.G., 2001]. Il a aussi une bonne valeur pronostique dans la survie à long terme. La concentration de **BNP** est plus élevée pour les



- **groupe A :** infarctus sans onde Q (élévation de la troponine)
- **groupe B :** angor instable (troponine indétectable)
- **groupe C :** douleur non coronarienne

Figure 5 : *Cinétique des médianes des concentrations de* ***BNP*** *(heures après la douleur)*

IDM antérieurs que pour les IDM inférieurs ou latéraux [Crilley J.G., 2001]. Une évolution monophasique avec des taux élevés de **BNP** dans les 2 à 3 jours après IDM puis une baisse régulière est en faveur d'un IDM non compliqué d'**insuffisance cardiaque**. Par contre, un autre profil biphasique peut se voir : après une première diminution, se produit une réascension et un deuxième pic à J 5 puis une baisse mais avec un taux supérieur à la normale pendant environ 2 mois : cette évolution biphasique semble avoir une valeur prédictive lorsque les taux de **BNP** à J 7 sont supérieurs à 456 ng/L [Crilley J.G., 2001]. La concentration de **BNP** entre J 3 et J 7 et à 2 mois semble associée à la mortalité à 1 an.

Au cours d'un IDM sans élévation du segment ST et au cours d'un angor instable, une concentration de **BNP** dans les 40 premières heures après la douleur au dessus de 80 ng/L a une valeur prédictive d'un risque de mortalité ou d'événement cardiaque récurrent : nouvel IDM ou **insuffisance cardiaque** à 30 jours et à 10 mois [De Lemos J.A., 2001].

Ainsi l'ischémie myocardique, même sans nécrose ni insuffisance ventriculaire gauche, semble augmenter la synthèse et la libération du **BNP**, probablement par l'augmentation de la tension de la paroi du ventricule gauche.

Ceci suggère que **l'activation du système neurohormonal cardiaque** est un facteur de risque de mortalité après un **syndrome coronaire aigu**, avec ou sans **insuffisance cardiaque** associée. Le seuil de 80 ng/L précédemment défini comme indiquant une **insuffisance cardiaque** congestive [Dao Q., 2001] s'applique donc aussi pour les syndrome coronaires aigus.

L'étude de De Lemos porte sur un seul dosage de **BNP** dans les 48 premières heures du **syndrome coronaire aigu**. Une autre étude portant sur un nombre restreint de patients a

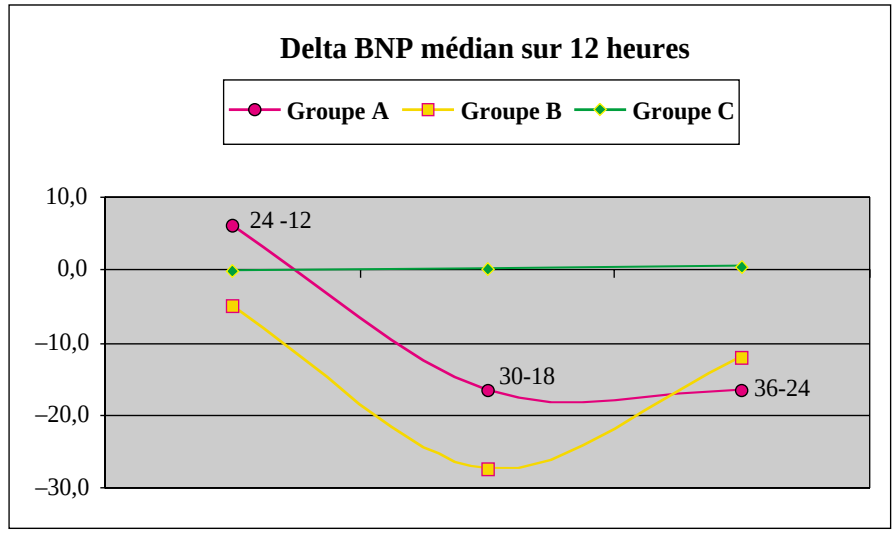


Figure 6 : *Médiane des delta **BNP** entre 12 heures (légende des groupes : voir figure 5)*

observé **la cinétique du BNP** chez des patients coronariens avec ou sans élévation de la troponine I, indemnes d'insuffisance ventriculaire gauche [Bugugnani M.J., 2001]. Elle montre qu'une concentration de **BNP** à H18 ± 3 après la douleur supérieure ou égale à 50 ng/L et la décroissance de la concentration de **BNP** entre H18 et H30 sont les paramètres les plus discriminants pour le diagnostic de l'ischémie myocardique même si le taux de troponine reste indétectable.

Ceci a une incidence sur le traitement de ces patients dont le risque cardio-vasculaire à long terme est majoré, pour un traitement par béta bloquants, inhibiteurs d'enzymes de conversion, et antiagrégants plaquettaires, antithrombotiques et revascularisation précoce. À l'inverse, les patients qui ont un taux de **BNP** bas semblent avoir un risque faible et peuvent bénéficier d'un traitement moins agressif.

• Insuffisance rénale

Dans l'insuffisance rénale en phase terminale ou chez les patients hémodialysés, les taux de **BNP** sont plus élevés [Cataliotti A., 2001, Nishikimi T., 2001] en fonction de la FEVG. Chez les dialysés sans hypertrophie ventriculaire gauche, le **BNP** reste normal. Cela signifie que l'insuffisance rénale seule n'augmente pas le **BNP**. Il augmente en relation avec l'hypertrophie ventriculaire gauche et la rétention hydrique.

BIBLIOGRAPHIE

ARAD M., ELAZAR E., SHOTAN A., KLEIN R., RABINOWITZ B. (1996) Brain and atrial natriuretic peptides in patients with ischemic heart disease with and without heart failure. Cardiology, 87 : 12-17.

BUCKLEY M.G., MARCUS N.J., YACOUB M.H. (1999). Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature : importance for assessing cardiac function in clinical practice. Clin. Sci., 97 : 689-695.

BUGUGNANI M.J., LEROY G., NERBONNE-BLETON F., DETAINT D., UZAN L. (2001) Intérêt diagnostique du dosage rapide du peptide natriurétique de type B (BNP) sur sang total dans un service de cardiologie. Immunoanal. Biol. Spéc., 16 : 312-315.

BUGUGNANI M.J., LEROY G., UZAN L., HAÏAT R. (2001) Cinétique du B-Type–Natriuretic Peptide, marqueur d'angor instable. XXX[e] Colloque National des biologistes des hôpitaux, Annecy, 1-5 octobre (Communication Poster).

CATALIOTTI A., MALATINO L.S., JOUGASAKI M., ZOCCALI C., CASTELLINO P., GIACONE G., BELLANUOVA I., TRIPEPI R., SEMINARA G., PARLONGO S., STANCANELLI B., BONANNO G., FATUZZO P., RAPISARDA F., BELLUARDO P., SIGNORELLEI S.S., HEUBLEIN D.M., LAINCHBURY J.G., LESKINEN H.K., BAILEY K.R., REDFIE M.M., BURNETTE J.C. Jr. (2001) Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease : role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodelling. Mayo. Clin. Proc., Nov, 76 (11) : 1111-9.

CHENG V., KAZANEGRA R., GARCIA A., LENERT L., KRISHNASWAMY P., GARNETTO N, CLOPTON P., MAISEL A. (2001) A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure : a pilot study. J. Am. Coll. Cardiol., 37 : 386-391.

CLERICO A., IERVASI G., DEL CHICCA M.G., ENDIN M., MAFFEI S., NANNI PIERI M., SABATINO L., FORINI F., MANFREDI C., DONATO L. (1998) Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (**ANP** and **BNP**) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. J. Endocrinol. Invest., 21 : 170-179.

CLERICO A., IERVASI G., MARIANI G. (1999) Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. Horm. Metab. Res., 31 : 487-498.

CRILLEY J.G., FARRER M. (2001). Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction. Heart., 86 : 638-42.

DAO Q., KRISHNASWAMY P., KAZANEGRA R., HARRISON A., AMIRNOVIN R., LENERT L., CLOPTON P., ALBERTO J., HLAVIN P., MAISEL A. (2001) Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. J. Am. Coll. Cardiol., 37 : 379-385.

DAVIS M., ESPINER E., RICHARDS G., BILLINGS J., TOUN I., NEILL A., DRENNAN C., RICHARDS M., TURNER J., YANDLE T. (1994) Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. Lancet, 343 : 440-444.

DEL RY S., CLERICO A., GIANNESSI D., ANDREASSI M.G., CAPRIOLI R., IASCONE M.R. et al .(2000). Measurement of brain natriuretic peptide in plasma samples and cardiac tissue extracts by means of an IRMA method. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 60 : 81-90.

DE LEMOS J.A., MORROW D.A., BENTLEY J.H., OMLAND T., SABATINE M.S., MC CABE C.H., HALL C., CANNON C.P., BRAUNWALD E. (2001) The pronostic value of B-

type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med., 345 : 1014-1021.

DEL RY S., GIANESSI D., CLERICO A., (2001) : Plasma brain natriuretic peptide measured by fully automated immunoassay and by immunoradiometric assay compared. Clin. Chem. Lab. Med. 39 : 446-450.

FISCHER Y., FILZMAIER K., STIEGLER H., GRAF H., FUHS S., FRANKE A., JANSSENS U., GRESSNER A.M. (2001) Evaluation of a new, rapid bedside test for quantitative determination of B-type natriuretic peptide. Clin. Chem., 47 : 591-594.

FULLA Y., NONNENMACHER L., VUILLEMARD C. (2000) Comparaison des dosages de **BNP** Biosite et Shionogi CisBio. 17e Colloque CORATA 18-20 octobre (Communication Poster).

GOBINET A., VALLI N., BOURO F., BORDENAVE L. (2000) : Intérêt clinique du **BNP** (brain natriuretic peptide) dans l'**insuffisance cardiaque** : revue de la littérature et expérience personnelle. Immunoanal. Biol. Spéc., 15 : 161-168.

GOBINET G.A., VALLI N., FILLIATRA H., DUBERNET M.F., DEDEYSTERE O., BORDENAVE L. (2000). Stability of brain natriuretic peptide (**BNP**) in human whole blood and plasma. Clin. Chem. Lab. Med., 38 : 519-523.

HUGHES D., TALWAR S., SQUIRE I.B., DAVIES J.E., NG L.L. (1999) An immunoluminometric assay for N-terminal pro-brain natriuretic peptide : development of a test for left ventricular dysfunction. Clin. Sci., 96 : 373-380.

KAZANEGRA R., CHENG V., GARCIA A., KRISHNASWAMY P., GARDETTO N., CLOPTON P., MAISEL A. (2001) A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure : a pilot study. J. Cardiac failure, 7 : 21-29.

LEVIN E.R., GARDNER D.G., SAMSON W.K. (1998). Natriuretic peptide (review) New Engl. J. Med., 339 : 321-328.

Mc DONAGH T., ROBB S.D., MURDOCH D.R., MORTON J.J., FORD L., MORRISSON C.E., TUNSTALL-PEDDOE H., Mc MURRAY J.J., DARGIE H.J. (1998) Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. Lancet, 351 : 9-13.

MAEDA K., TSUTAMOTO T., MABUCHI N., HAYASHI M., OHNISHI M., SAWAKI M., FUJII M., MATSUMOTO T., KINOSHITA.M. (2000) High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimised treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. J. Am. Coll. Cardiol ; 36 : 1587-1593.

MAIR J., HAMMERER-LERCHER A., PUSCHENDORF B. (2001) The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis management of heart failure. Clin. Chem. Lab. Med., 39 : 571-588.

MAISEL A., KOON J., KRISHNASWAMY P., KAZANEGRA R., CLOPTON P., GARNETTO N., MORRISEY R., GARCIA A., CHIU A., DE MARIA A. (2001) Utility of

B-natriuretic petide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. Am. Heart. J., 141 : 367-374.

MAISEL A. (2001) B-type natriuretic peptide levels : a potential novel “white count” for congestive heart failure. J. Cardiac Failure., 7 : 183-193.

MORITA E., YASUE H., YOSHIMURA M., OGAWA H., JOUGASAKI M., MATSUMURA T., MUKOYAMA M., NAKAO K. (1993) Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. Circulation ; 88 : 82-91.

MUKOYAMA M., NAKAO K., HOSADA K., SUGA S., SAITO Y., OGAWA Y., SHIRAKAMI G., JOUGASAKI M., OBATA K., YASUE H., KAMBAYASHI Y., INOUYE K., IMURA H. (1991) Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. J. Clin. Invest., 87 : 1402-1412.

MURDOCH D.R., Mc DONAUGH T.A., BYRNE J., BLUE L., FARMER R., MORTON J.J., DARGIE H.J. (1999) Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration : randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. Am. Heart. J., 138 : 1126-1132.

NAGAYA N., NISHIKIMI T., GOTO Y., MIYAO Y., KOBAYASHI Y., MORII I., DAIKOKU S., MATSUMOTO T., MIYAZAKI S., MATSUOKA H., TAKISHITA S., KANGAWA K., MATSUO H., NONOGI H. (1998) Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodelling after acute myocardial infarction. Am. Heart. J., 135 : 21-28.

NISHIKIMI T., FUTOO Y.Y., TAMANO K., TAKAHASHI M., SUZUKI T., MINAMI J., HONDA T., UETAKE S., ASAKAWA H., KOBAYASHI N., HORINAKA S., ISHIMITSU T., MATSUOKA H. (2001) Plasma brain natriuretic pepetide levels in chronic hemodialysis patients : influence of coronary artery disease. Am. J. Kidney, 37 : 1201-1208.

NONNENMACHER L., VUILLEMARD C., FULLA Y. (2000) Modification of a **BNP** RIA to allow rapid results. 17e Colloque CORATA, 18-20 octobre (Communication Poster).

RICHARDS A.M., DOUGHTY R., NICHOLLS M.G., MACMAHON S., IKRAM H., SHARPE N., MURPHY J., ESPINER E.A., FRAMPTON C., YANDLE T.G. (1999). For the Australia-New Zealand Heart Failure Group : Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Circulation, 99 : 786-792.

RICHARDS A.M., NICHOLLS M.G., YANDLE T.G., IKRAM H., ESPINER E.A., TURNER J.G., BUTTIMORE R.C., LAINCHBURY J.G., ELLIOTT J.M., FRAMPTON C., CROZIER I.G., SMYTH D.W. (1999) Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch cardiœndocrine research group. Heart ; 81, 114-120.

STEIN B., LEVIN R. (1998) Natriuretic peptides : physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. Am.Heart J., 135 : 914-923.

STEVENSON L.W. (1989) The limited availability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. JAMA, 261 : 884-888.

Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology (2001). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur. Heart. J., 22 : 1527-1560.

TSUTAMOTO T., WADA A., MAEDA K., HISANAGA T., MABUCHI N., HAYASHI M., OHNISHI M., SAWAKI M., FUJII M., HORIE H., SUGIMOTO Y., KINOSHITA.M. (1999) Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin 1, Eur. Heart J., 20, 1799-1807.

VOGESER M., JACOB K. (2001). B-Type natriuretic peptide (**BNP**). Validation of an immediate response assay. Clin. Lab., 47 : 29-33.

WUERZ R.C., MEADOR S.A. (1992) : Effects of pre hospital medications on mortality and length of stay in CHF. Ann. Emerg. Med., 21 : 669-674.

YOSHIBAYASHI M., KAMIYA T., SAITO Y., NAKAO K., NISHIOKA K., TEMMA S., ITOH H., SHIRAKAMI G., MATSUO H. (1995) Plasma brain natriuretic peptide concentrations in heathly children from birth to adolescence : marked and rapid increase after birth. Eur. J. Endocrinol., 133 (2) : 207-209.

ZOCCALI C., MALLAMACI F., BENEDETTI F.A, TRIPEPI G., PARLONGO S., CATALIOTTI A., GIACOME G., BELLANUOVA I., COTTINI E., MALATINO L.S. (2001) Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. J. Am. Soc. Nephrol., 12 : 1508-1515.

VII. Place du laboratoire d'hémostase dans les syndromes coronaires (Ludovic Drouet et Claire Bal dit Sollier, Angio-hématologie Hopital Lariboisière Paris)

Par rapport aux autres paramètres biologiques, en particulier biochimiques les paramètres d'**hémostase** sont relativement peu utilisés à la phase aiguë pour le diagnostic d'accidents ischémiques coronaires aigus. Cependant deux rôles sont remplis par le laboratoire d'**hémostase**. Un en amont : aider à reconnaître les patients les plus à risque de survenue ou de récidive d'un accident ischémique coronaire et un en aval : aider au monitoring des thérapeutiques antithrombotiques pour juger de leur niveau d'efficacité, pour l'adaptation des doses, pour le dépistage d'un risque secondaire.

Cette deuxième partie étant hors des champs de ce chapitre, nous évaluerons les intérêts des marqueurs d'**hémostase** dans le dépistage de survenue ou de récidive du risque d'accident ischémique coronaire.

Depuis ces quinze dernières années, il est maintenant bien établi que la majorité des accidents ischémiques coronaires font intervenir la rupture (ou l'érosion) des lésions pariétales

artérielles d'athérosclérose déclenchant une réaction thrombotique qui schématiquement a trois processus évolutifs possibles :

– soit de se stabiliser, et dans ces conditions, d'entraîner une aggravation brutale de la plaque d'athérosclérose qui devient encore plus apte à se compliquer,

– soit d'avoir une période d'instabilité avec une fragmentation de la réaction thrombotique qui détruit par microembolisation le lit capillaire d'aval expliquant que cette pathologie soit une pathologie chronique avec le risque d'accident ischémique aigu, mais aussi que la dégradation des tissus périphériques aux artères impliquées par le processus athérothrombotique aboutisse comme au niveau coronaire à l'insuffisance cardiaque ischémique, (mais de manière similaire au niveau vasculaire à la démence cérébrale…),

– soit la forme la mieux connue (mais finalement la plus rare) : le processus athérothrombotique de thrombose occlusive entraînant un accident ischémique aigu.

Compte tenu de cette physiopathogénie, les intérêts se sont donc portés vers les facteurs de genèse et d'évolution des plaques d'athérosclérose et les facteurs de réaction thrombotique. Les marqueurs biochimiques sont les marqueurs métaboliques d'inflammation et de lésion tissulaire.

Les facteurs d'**hémostase** sont mesurés dans l'hypothèse que l'augmentation de la **réactivité thrombotique** et la diminution de la **réactivité fibrinolytique** puissent constituer un **facteur de risque** d'athérothrombose,

Ce sont essentiellement des études épidémiologiques qui ont évalué cette hypothèse.

Les études méthodologiquement les plus robustes pour valider ces hypothèses sont les études suivant de manière prospective une population générale représentative (donc une population « tout-venant » et non une population spécifiquement de malades) et corrélant les survenues secondaires d'accidents ischémiques artériels (et ici en particulier coronaires) avec le niveau plasmatique des différents facteurs d'**hémostase** de coagulation et fibrinolyse lors de l'inclusion des sujets de l'étude dans la période de suivi.

En effet, il est encore plus difficile d'évaluer le rôle physio-pathogénique des facteurs dans les études transversales ou cas/témoins de populations de patients, du fait que de nombreux facteurs de confusion obscurcissent l'interprétation des résultats et ne permettent pas facilement de savoir si les modifications observées sont causes ou conséquences de la pathologie.

On peut prendre un exemple du système fibrinolytique dans lequel l'augmentation du **PAI-1** (l'inhibiteur du **tPA**) refléterait une diminution du potentiel fibrinolytique. Cette anomalie est retrouvée dans toutes les études évaluant des patients diabétiques ou résistants à l'insuline. Ces marqueurs sont hautement corrélés avec l'indice de masse corporelle, le rapport d'obésité androïde ceinture/hanches, le niveau d'insuline à jeun, le taux de triglycérides et inversement corrélés avec le cholestérol HDL (Salomaa V., 1995), mais ces marqueurs sont aussi corrélés avec des facteurs acquis, en particulier le tabagisme, l'activité physique et de façon négative la consommation d'alcool, donc comme pour beaucoup de ces marqueurs l'on comprend l'énorme difficulté de faire la part de ce qui est cause de ce qui conséquence (de la pathologie et/ou des cofacteurs qui induisent la pathologie).

Ces interrelations entre les facteurs (ici du système fibrinolytique) et la survenue d'événements cliniques athérothrombotiques rendent difficile la distinction entre les facteurs causaux et les modes d'action de ces différents facteurs. Pour aider à cette compréhension, il

est important dans les études épidémiologiques d'évaluer les données à la fois en analyse univariée et multi-variée pour hiérarchiser au mieux le rôle de ces différents facteurs dans le processus biologique.

La physiopathogénie des événements cliniques cardiovasculaires ischémiques fait intervenir :

– d'une part, les facteurs de risque de lésion et d'évolution vasculaire, en dehors des facteurs de risque classiques nous traiteront plus spécifiquement de l'**homocystéine**.

– d'autre part, les facteurs de réaction thrombotique qui impliquent les **plaquettes** sanguines, la coagulation plasmatique et cellulaire et la réaction fibrinolytique.

Un certain nombre de ces facteurs/marqueurs d'**hémostase** ont des places assez particulières dans le risque cardio-vasculaire comme le **facteur Willebrand**. Celui-ci a un triple rôle : étant à la fois un facteur d'origine endothéliale et plaquettaire, il est marqueur de l'activation, de la stimulation et des lésions de ces cellules, deuxièmement étant un co-facteur de l'adhésion plaquettaire, il intervient dans la réactivité plaquettaire. Enfin, étant la protéine porteuse du **facteur VIII**, il joue un rôle dans le niveau global de la coagulation. De même, et nous insisterons particulièrement dessus, le **fibrinogène** a des interactions et des implications multiples.

Ce sont ces facteurs à activités multiples qui finalement sont les plus utiles pour évaluer le risque cardiovasculaire. Mais conjointement ces implications multiples rendent difficile de faire la part facteur/marqueur et encore plus difficile de distinguer marqueur de quoi, ou facteur dans quelle(s) implication(s) fonctionnelle(s).

Enfin les **D-dimères** qui reflètent à la fois l'activation de la coagulation et donc la formation de fibrine et sa dégradation par le système fibrinolytique sont des marqueurs utiles et puissants bien que non spécifiques du processus thrombotique :

VII.1- L'homocystéine
VII.2- Les plaquettes
VII.3- Les facteurs de coagulation
VII.3.1- Le fibrinogène
VII.3.2- Le facteur VII
VII.3.3- Le facteur VIII
VII.3.4- Les autres facteurs
VII.4- Le système fibrinolytique
VII.4.1- le tPA
VII.4.2- Le PAI1
VII.5- les facteurs marqueurs mixtes ou complets
VII.5.1- Le facteur Willebrand
VII.5.2- Autres marqueurs de la coagulation et les marqueurs d'activation de la coagulation
VII.5.3- Les D-dimères

VII.1- L'homocystéine

L'**homocystéine** est un acide aminé sulfuré dérivant de la méthionine. La figure 1 montre de façon simplifiée le métabolisme de l'**homocystéine**.

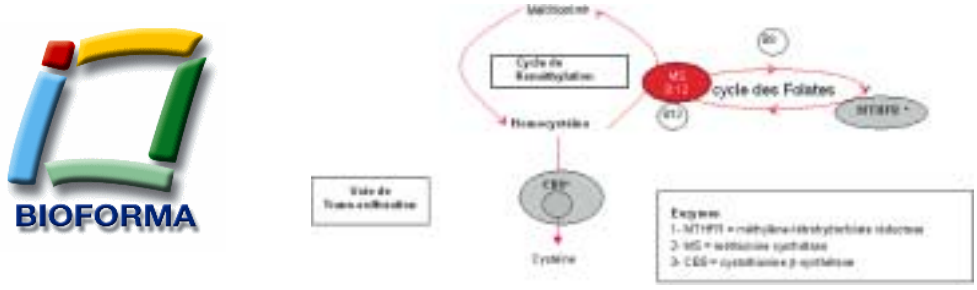


Figure 1 : *schéma simplifié du métabolisme de l'homocystéine*

Trois enzymes jouent un rôle clé dans le métabolisme de l'**homocystéine** :

– la **cystathionine β-synthétase** (CBS) qui par trans-sulfuration transforme l'**homocystéine** en cystéine,

– la **méthionine synthétase** qui joue un rôle clé dans le cycle de reméthylation de l'**homocystéine** permettant sa transformation en méthionine,

– et la **MTHFR** (méthylène-tétrahydroxyfolate réductase) qui joue un rôle important dans le processus de reméthylation par le cycle des folates.

Trois vitamines du groupe B sont indispensables pour un métabolisme optimal de l'**homocystéine** :

– la vitamine B6 co-facteur de la CBS dans le phénomène de trans-sulfuration,

– la vitamine B12 co-facteur de la **méthionine synthétase** dans le cycle de reméthylation,

– et les folates qui agissent conjointement avec la **MTHFR** dans ce même processus de reméthylation.

Il est habituel de considérer que les **valeurs de référence** du taux plasmatique d'**homocystéine** sont de 5 à 15 µmol/L, mais même s'il s'agit de valeurs fréquentes dans une population générale, l'**homocystéine** est une variable continue pour laquelle il a été montré que toute augmentation de son taux entraînait une augmentation du risque de développer une athérosclérose accélérée chez les individus, donc même à l'intérieur des valeurs qu'on peut considérer comme « normales ».

L'**homocystéine** ne doit donc pas être interprétée comme un paramètre basé sur un niveau de normalité mais plutôt être intégrée comme un marqueur graduel du niveau de risque.

Ainsi les sujets ayant un taux d'**homocystéine** compris entre 7 et 15 µmol/l, c'est à dire dans le range des valeurs fréquentes habituelles, ont une augmentation progressive du risque de développer une athérosclérose selon un schéma qui est reproduit dans la figure 2 (Verhœf P., 1996).

Dans certains cas, les patients peuvent apparaître avec un taux dans les valeurs habituelles d'**homocystéine** à jeun bien qu'ils aient une anomalie et celle ci peut-être révélée par un test de charge à la méthionine.

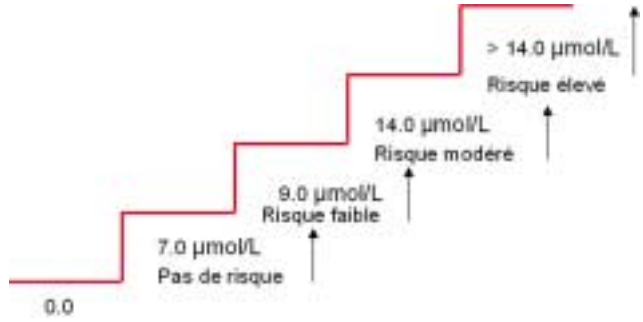


Figure 2 : *gradient du risque en fonction du taux de l'homocystéine (µmol/L)*

Le rôle délétère de l'hyperhomocystéinémie a été initialement mis en évidence chez les sujets présentant une mutation sur l'enzyme clé qui est la **cystathionine β-synthétase**. Cette anomalie, exceptionnelle (évaluée entre 1 pour 500 000 à 1 pour 1 000 000), entraîne une **hyperhomocystéinémie** majeure et des signes apparaissant très précocement associant des anomalies squelettiques, un retard mental, des troubles oculaires et la survenue à un âge très jeune (deuxième ou troisième décade) d'accidents thrombotiques artériels majeurs (de Franchis R., 2000).

Malgré cette piste connue depuis de nombreuses années, ce n'est que relativement récemment que l'on s'est rendu compte des liens qui existaient entre l'augmentation modérée du taux de l'**homocystéine** et la pathologie artérielle.

De manière concordante les études cas-contrôles et les études transversales (dont on a déjà évoqué les faiblesses méthodologiques) ont montré que l'augmentation de l'**homocystéine** entraînait une augmentation du risque artériel. Cette augmentation du risque artériel et en particulier coronaire a été chiffrée : une augmentation de 5 µmol/L de l'**homocystéine** à jeun s'accompagnerait d'une augmentation du risque relatif entre 1,6 et 1,8, de développer un accident ischémique coronaire. Mais les études prospectives n'ont pas toutes retrouvé cette association entre **hyperhomocystéinémie** et pathologie athérothrombotique, en particulier coronaire. Les raisons pouvant tenir au fait que ce type d'étude est méthodologiquement plus robuste ou qu'il existe entre les populations étudiées dans ces études des différences nutritionnelles et des différences génétiques.

Les données de l'enquête prospective sur les médecins américains de la « Physician Health Study » ont montré que le fait d'avoir un taux d'homocystéinémie se situant dans les 5 % supérieurs de la population, c'est à dire d'avoir un taux supérieur à 15,8 µmol/L, entraînait un risque relatif de 3,4 de développer un infarctus du myocarde (Stampfer M.J., 1992).

Alors que l'implication de l'**hyperhomocystéinémie** relative dans le risque artériel est établie et acceptée, son implication dans le risque thrombotique veineux est encore largement débattue.

Le mécanisme physiopathogénique par lequel l'augmentation de l'**homocystéine** conduirait à un risque artériel, passe essentiellement par une toxicité endothéliale. Cette hypothèse est objectivée par l'augmentation des marqueurs endothéliaux et par les signes de dysfonction endothéliale survenant précocement, et assez régulièrement renforcé par les études cliniques sur la fonction vasomotrice de l'endothélium.

L'anomalie génétique la plus fréquemment reconnue sur le métabolisme de l'**homocystéine** prédisposant à ces augmentations modérées du taux d'**homocystéine** est l'homozygotie pour

la mutation de thermolabilité du **gène de la MTHFR** (mutation C677T). Environ 5 à 10 % de la population est homozygote pour cette mutation avec des différences raciales puisque par exemple cette mutation est beaucoup plus rare dans les populations noires américaines (Tableau 1) (Mc Andrew P.E., 1996).

Tableau 1 : *Incidence du polymorphisme de la MTHFR chez les caucasiens et chez les africains d'Amérique*

Phénotype	Africains d'Amérique	Caucasiens
Alanine/Alanine	82 (80 %)	49 (49 %)
Alanine/Valine	20 (20 %)	43 (43 %)
Valine/Valine*	0 (0 %)	9 (9 %)

* Où Valine/Valine : forme thermolabile associée aux taux augmenté de l'homocystéine.

Tableau 2 : *Polymorphismes du gène de la GP IIIa*

Génotype*	Effet du génotype sur le phénotype	Effet du phénotype/ pathologie	Association génotype/pathologie	Études (contrôles/patients)#
Pathologie ischémique coronaire				
Leu33Pro	Non rapporté	Non rapporté	+ IdM sujet jeune	(*68*/71)
Leu33Pro	Non rapporté	Non rapporté	+ IdM sujet jeune	(*216*/405)
Leu33Pro	Non rapporté	Non rapporté	+ IdM sujet jeune	(*200*/200)
Leu33Pro	Non rapporté	Non rapporté	− IdM	USPHS (*14916*/*704*/374)
Leu33Pro	Non rapporté	Non rapporté	− IdM	ECTIM (*699*/619)
Leu33Pro	Non rapporté	Non rapporté	+ coro, − IdM	(*0*/2252/1 742/1 061)
Leu33Pro	Non rapporté	Non rapporté	− coro, − IdM	(*104*/2131/998/793)
Leu33Pro	Non rapporté	Non rapporté	+ iCAD, − IdM	(*0*/300)
Leu33Pro	Non rapporté	Non rapporté	− patho isché cardiaque	ARIC (*15792*/*544*/439)
Complications ischémiques post interventionnelles				
Leu33Pro	Non rapporté	Non rapporté	+ risque de complications	(*0*/318/11)
Leu33Pro	Non rapporté	Non rapporté	+ risque de complications	(*0*/1150/466)
Leu33Pro	Non rapporté	Non rapporté	− risque de complications coronaires	(*1000*/1000)

* Plusieurs études évaluent plus d'un polymorphisme.
≠ Les études sont souvent complexes. Les nombres donnés indiquent les effectifs. Les groupes contrôle apparaissent en italique. La taille de l'étude est quelque fois donnée et alors précède le groupe de contrôle et est aussi en italique. Quand il n'y a pas de groupe contrôle cela apparaît comme (0). (C) contrôles. L'effectif total des patients peut être donné et être suivi par l'effectif jusqu'à 2 sous groupes de patients.
IdM = infarctus du myocarde, coro = atteintes coronaires.

Simmonds & al., Thromb Haemost, 2001.

Cette thermolabilité de la **MTHFR** entraîne un risque d'hyperhomocystéinémie en particulier en cas de déficit en vitamines du groupe B et plus spécifiquement en folates.

Il est donc admis que les patients qui ont un taux élevé d'**homocystéine** devraient recevoir un complément nutritionnel en folates, vitamines B12 et B6. Du fait de la fréquence de la mutation de la **MTHFR** dans la population générale et de la fréquence des déficits d'apports en folates en particulier dans les populations défavorisées et âgées, la FDA vient d'approuver l'addition systématique de folates dans les farines aux Etats-Unis de façon à avoir un traitement préventif global de la population du risque de déficit en vitamines B9 aggravant le risque d'hyperhomocystéinémie en particulier chez les sujets porteurs de la mutation de themolabilité de la **MTHFR**.

Mais il faut quand même être conscient que ces bases impliquant le polymorphisme C677T de la **MTHFR** dans le risque athérothrombotique sont assez ténues puisqu'une méta-analyse de 13 études qui ont évalué ce polymorphisme chez plus de 3 000 patients (et leurs contrôles) n'a pas réussi à supporter le lien entre génotype (C677T) phénotype (**hyperhomocystéinémie**) et pathologie (athérothrombotique) (Brattstrom, 1997).

Les mutations sur la CBS sont totalement différentes des polymorphismes de la **MTHFR** en effet les mutations génétiques sur la CBS aboutissant à un défaut d'expression phénotypique de cette enzyme sont très exceptionnelles en particulier dans la forme homozygote mais elles entraînent des augmentations gravissimes du taux d'**homocystéine** en faisant une pathologie spécifique demandant une prise en charge appropriée.

VII.2- Les plaquettes

L'ensemble des données physiopathogéniques et surtout les résultats des essais thérapeutiques par les antiplaquettaires dont la plus récente méta-analyse vient juste d'être publiée (Collaboration AT, 2002) démontrent sans ambiguïté que les **plaquettes** jouent un rôle central dans la genèse, l'évolution, les complications des pathologies thrombotiques artérielles.

Dû au fait qu'il est pratiquement impossible d'étudier les fonctions plaquettaires de manière reproductible standardisée, en particulier dans les études épidémiologiques, il n'y a que très peu de travaux montrant une relation entre les **plaquettes** ou les fonctions plaquettaires dans une population générale et la survenue secondaire de complications cardio-vasculaires.

Une étude qui s'est intéressée à la numération plaquettaire a trouvé une relation positive entre ce chiffre et la survenue de complications ischémiques cardiaques (Thaulow E., 1991). Dans cette même étude il existait aussi une hyperagrégabilité plaquettaire associée à l'incidence de la pathologie ischémique.

La difficulté d'étudier la fonctionnalité plaquettaire n'est pas levée par les marqueurs indirects de l'activation plaquettaire comme la mesure des taux plasmatiques des constituants granulaires. En effet, les conditions de prélèvement doivent être draconiennes pour qu'une stimulation au cours du prélèvement ne puisse pas artéfactuer les résultats. Les marqueurs d'activation plaquettaire facilement mesurables au laboratoire d'**hémostase** sont la β-thromboglobuline, le facteur plaquettaire 4, la P-sélectine. Le facteur plaquettaire 4 ayant une forte affinité pour les glycosaminoglycanes endothéliaux, il a été suggéré qu'une augmentation plus importante de la β-thromboglobuline que du facteur plaquettaire 4 traduisait bien une libération pathologique *in vivo*, alors qu'une augmentation parallèle de ces deux constituants granulaires plaquettaires était davantage signe d'une libération artéfactuelle en particulier lors du prélèvement et de la phase pré-analytique.

De façon récente, les techniques de cytométrie de flux permettent d'étudier le phénotype plaquettaire en particulier l'expression d'épitopes correspondant à l'activation des **plaquettes**. Deux sont plus facilement utilisés :

– la modification conformationelle du **groupe glycoprotéique GPIIb/IIIa** (ou α_{IIb}/β_3) qui après activation plaquettaire acquiert la configuration permettant de fixer le **fibrinogène** et que l'on peut reconnaître :

• soit, par un anticorps de conformation. Le plus utilisé est PAC1 (normalement non fixé par les **plaquettes** au repos),

• soit, par un anticorps reconnaissant GPIIb/IIIa ayant fixé le **fibrinogène**, de type AP_6

• soit, par la mise en évidence et la quantification de **fibrinogène** fixé à la surface plaquettaire.

– l'expression de P-sélectine (normalement contenue dans les granules α plaquettaires) et qui apparaît à la surface des **plaquettes** activées (en même temps qu'elle est libérée au niveau plasmatique).

Ces techniques (n'échappant pas aux règles de difficulté du prélèvement sanguin qui doit être non activant) sont de méthodologie assez difficile à mettre œuvre et ne s'appliquent qu'à des petites séries et pour des malades étudiables à proximité immédiate de laboratoires spécialisés.

Les difficultés d'étudier les **plaquettes** ou même les constituants plaquettaires libérés au niveau plasmatique soulignent l'intérêt qu'il y a à évaluer les polymorphismes des gènes des constituants plaquettaires et l'incidence des pathologies ischémiques coronaires.

Le premier polymorphisme auquel on s'est intéressé (par importance de son implication) porte sur le **groupe glycoprotéique GPIIb/IIIa** (ou α_{IIb}/β_3). Il s'agit du polymorphisme Pro → Leu en position 33 de la GPIIIa qui est responsable du groupe sanguin plaquettaire PLA_2/PLA_1. Après plusieurs rapports initiaux, dont une observation exceptionnelle qui a montré que PLA_2 et en particulier l'homozygotie apparaissait comme un **facteur de risque**, les études consécutives, sur de beaucoup plus grands effectifs se sont montrées négatives (table 2 (Simmonds R.E., 2001)).

Par exemple, une récente méta-analyse (Zhu M.M., 2000) n'a pas montré de relation entre le polymorphisme induisant le phénotype PLA_2 et la survenue d'un infarctus du myocarde, dans une étude regroupant quasiment 5 000 patients et 5 000 contrôles.

Sur la glycoprotéine GPIbα (tableau 3), deux polymorphismes ont plus spécifiquement attiré l'attention et après un lien positif les études de confirmation se sont révélées négatives. Sur la glycoprotéine GPIa (tableau 4) un polymorphisme C/T en position 807 a été plus particulièrement étudié. L'allèle C apparaissait augmenter le risque hémorragique chez les patients atteints d'une maladie de Willebrand type I et l'allèle T étant associé à un risque athérothrombotique majoré surtout au niveau coronaire. Mais là encore toutes les études ne sont pas concordantes (Simmonds R.E., 2001).

Tableau 3 : *Polymorphismes du gène de la GP Ibα*

Génotype	Effet du génotype sur le phénotype	Association phénotype/pathologie	Association génotype/pathologie	Étude (contrôles/patients)
Coronaropathie ischémique				
39bpVNTR/Thr145Met	Non rapporté	Non rapporté	+ jeunes coro	(*105*/91)
39bpVNTR/Thr145Met	Non rapporté	Non rapporté	+ patho ische cardiaque	(*101*/101)
39bpVNTR	Non rapporté	Non rapporté	− IdM	(*207*/149)
Thr145Met	Non rapporté	Non rapporté	− jeune IdM	(*200*/200)
− 5T/C	Non rapporté	Non rapporté	− patho ische cardiaque	(*101*/101)
Pathologie cérébro-vasculaire				
39bpVNTR/Thr145Met	Non rapporté	Non rapporté	+ coro	(*104*/104)
Thr145Met	Non rapporté	Non rapporté	+ AVC	(*346*/78)
Thr145Met	Non rapporté	Non rapporté	+ coro	(*317*/200)
− 5T/C	Non rapporté	Non rapporté	− coro	(*104*/104)

Plusieurs études évaluent plus d'un polymorphisme.
IdM : infarctus du myocarde, Coro = accident vasculaire cérébral.

Simmonds & al., Thromb Haemost, 2001.

Tableau 4 : *Polymorphismes du gène de la GP Ia*

Génotype	Effet du génotype sur le phénotype	Association phénotype/pathologie	Association génotype/pathologie	Études (contrôles/patients) #
Coronaropathie ischémique				
807C/T	Non rapporté	Non rapporté	+ IdM jeune, − coro	(*0*/2237/1057/1735)
807C/T	Non rapporté	Non rapporté	+ IdM jeune	(*89*/177)
807C/T	Non rapporté	Non rapporté	− IdM (jeune)	(*507*/564)
Lys505Glu	Non rapporté	Non rapporté	− IdM + coro bas ris + morta-	(*0*/2163/1011/1683)
807C/T	Non rapporté	Non rapporté	lité cœur (f environnement)**	(*1239*/*618*/608)
Intervention				
807C/T	Non rapporté	Non rapporté	− risk stents	(*0*/1791)
807C/T	Non rapporté	Non rapporté	− CIV	(*0*/673)
Pathologie cérébro-vasculaire				
807C/T	Non rapporté	Non rapporté	+ AVC Jeune	(*41*/45)
807C/T	Non rapporté	Non rapporté	+ AVC Jeune	(*346*/78)

≠ Les études sont souvent complexes. Les nombres donnés indiquent les effectifs. Les groupes contrôle apparaissent en italique. La taille de l'étude est quelquefois donnée et alors précède le groupe contrôle et est aussi en italique.
Quand il n'y a pas de groupe contrôle cela apparaît comme (0). L'effectif total des patients peut être donné et être suivi par l'effectif jusqu'à 2 sous-groupes de patients.
** 807T est hautement associé avec une mortalité seulement en combinaison avec les facteurs environnementaux.

Simmonds & al., Thromb Haemost, 2001.

Si bien qu'en définitive, plusieurs revues (Zhu M.M., 2000) (Grant P.J., 1999) (Manzoli A., 2000) ne mettent pas en évidence de relations consistantes entre ces gènes et la pathologie ischémique coronaire.

Une des raisons est probablement que ces études s'adressent à des populations générales et que passé un certain âge, la multiplicité des facteurs de risque intervenant dans la survenue de l'accident ischémique ne permet pas de différencier un facteur particulier si il porte un risque relatif relativement modéré.

Les seules études qui ont montré des différences sont les études qui ont évalué de façon plus spécifique les sujets jeunes chez lesquels la survenue d'une lésion évolutive précoce et surtout d'une réaction thrombotique importante joue un rôle déterminant impliquant moins d'intervenants, et plus particulièrement la réaction thrombotique et principalement les **plaquettes**. C'est cet exergue de l'implication plaquettaire qui permettrait donc de faire apparaître plus facilement l'implication d'un polymorphisme plaquettaire qui pour ce que l'on en sait, ne pourra que modifier légèrement la fonctionnalité plaquettaire globale.

Les implications de certains polymorphismes dans des pathologie spécifiques comme l'association du polymorphisme Kozac sur la GPIbα à une augmentation du risque d'AVC ischémique (Baker R.I., 2001) pose le même type de question : s'agit-il d'une population particulière ou d'une implication plus spécifique d'une fonctionnalité plaquettaire révélée par ce polymorphisme dans cette pathologie ?

VII.3- Les facteurs de coagulation

VII.3.1- le fibrinogène

Le **fibrinogène** est pour sa forme plasmatique à la fois un marqueur de la phase aiguë de l'inflammation, le substrat final de la cascade de coagulation qui le transforme en fibrine qui

constitue la structure du thrombus, le principal pont moléculaire entre les glycoprotéines de membranes plaquettaires GP IIb/IIIa dans l'agrégation plaquettaire, le site de formation des complexes d'activation et la cible du système fibrinolytique, et le principal déterminant de la viscosité plasmatique du fait de sa haute concentration moléculaire. En dehors de ces multiples fonctions/implications intravasculaires il existe aussi du **fibrinogène** extra-vasculaire qui peut aussi être activé en fibrine dans les tissus et pour ce qui nous intéresse ici dans la paroi artérielle où il pourrait être impliqué dans les dépôts initiaux du cholestérol, par sa structure et par ses produits de dégradation dans la modulation de la prolifération des cellules musculaires lisses et donc globalement dans la constitution des plaques d'athérosclérose, et la réaction thrombotique. C'est donc un des principaux intervenants potentiels de l'athérothrombose.

Ces nombreuses implications peuvent expliquer qu'une augmentation de la concentration plasmatique du **fibrinogène** soit associée à une augmentation de l'incidence des accidents ischémiques coronaires. Mais il est beaucoup plus difficile de faire la part de l'implication comme marqueur plutôt que comme facteur de ces accidents ischémiques. L'intérêt et la puissance prédictive du **fibrinogène** (pour des augmentations pourtant extrêmement modérées) tiennent probablement au fait que le **fibrinogène** est bien à la fois marqueur et facteur des principales étapes physiopathogéniques des accidents ischémiques athérothrombotiques.

Une méta-analyse de 1998 (Danesh J., 1998) de 18 études prospectives conforte cette notion en montrant que le **fibrinogène** agit indépendamment des autres facteurs de risque (Folsom A.R., 1991).

Le risque relatif de développer un accident ischémique coronaire est 1,8 fois supérieur chez les patients dont le taux du **fibrinogène** plasmatique est situé dans le tertile supérieur de distribution des concentrations plasmatiques du **fibrinogène** par rapport aux patients en tertile de concentration inférieure.

Ce risque relatif est du même ordre pour la survenue ou pour la récidive de ces accidents ischémiques coronaires.

Depuis cette méta-analyse, plusieurs études prospectives sont apparues dans la pathologie coronaire (Tracy R.P., 1999) (Ma J., 1999) (Sato S., 2000) (Cooper J.A., 2000) et dans la pathologie artérielle périphérique (Smith F.B., 2000). Inclues dans une méta-analyse (Maresca G., 1999), elles confirment la valeur du risque relatif.

Cette association du taux du **fibrinogène** avec le risque cardio-vasculaire a été retrouvée pour les accidents vasculaires ischémiques cérébraux dans plusieurs études (Wilhelmsen L., 1984) (Kannel W.B., 1987) (Smith F.B., 1997) (Folsom A.R., 1999) mais de façon moins consistante que pour la pathologie coronaire puisque la grande étude américaine ARIC (Folsom A.R., 1999) ne l'a pas retrouvée. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les accidents coronaires ischémiques sont pour une large part d'origine athérothrombotique alors qu'une proportion restreinte (30 à 50 %) des accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont d'origine athérothrombotique.

Comme le **fibrinogène** est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, la question se pose toujours de savoir si l'augmentation du **fibrinogène** est un **facteur de risque** ou un marqueur de l'inflammation, et/ou des infections (Chlamydia, CMV) potentiellement

associées au développement et à l'évolutivité des lésions artérielles et de leurs complications athérothrombotiques (Morrow D.A., 2000) (Gattone M., 2001). Dans la majorité des études qui se sont intéressées de cette manière à la question, après ajustement sur le **fibrinogène**, la CRP perd sa valeur prédictive alors qu'après ajustement sur la CRP, le **fibrinogène** garde une valeur prédictive certes moindre mais toujours présente. Ce qui semblerait indiquer que le **fibrinogène** est bien un marqueur de l'inflammation mais qu'il a quelque chose de plus comme facteur/marqueur du risque athérothrombotique. Encore que ce fait ne soit pas consistant puisque certaines études ont montré que si l'on ajuste pour les autres marqueurs de l'inflammation, le **fibrinogène** perd sa valeur prédictive du risque d'accident ischémique cardio-vasculaire (Packard C.J., 2000).

Le lien entre inflammation, **fibrinogène** et risque ischémique vasculaire est conforté par l'observation que chez les patients souffrant de pathologie rhumatismale inflammatoire : l'incidence de pathologie cardio-vasculaire est augmentée et même parmi cette population « inflammatoire » la plus forte augmentation du **fibrinogène** est prédictive du risque le plus fort (Mc Entegart A., 2001).

L'association **fibrinogène**-risque cardiovasculaire est présent très en amont dans la maladie athérothrombotique puisque dans les populations générales, le **fibrinogène** est corrélé avec les marqueurs précliniques ou infracliniques d'atteinte artérielle :

– épaisseur + média (Levenson J., 1995)

– rigidité artérielle

– dysfonctionnement ventriculaire (Palmieri V., 2001).

Le taux plasmatique du **fibrinogène** est de prédétermination génétique et largement modifié par de nombreux facteurs environnementaux.

Pour ce qui est du déterminisme génétique, plusieurs polymorphismes sur les gènes codant pour les 3 chaînes du **fibrinogène** ont été décrits. L'intérêt s'est surtout porté sur les polymorphismes influant sur le taux plasmatique du **fibrinogène** (tableau 5) (Humphries S.E., 1999) et parmi ceux-ci une attention particulière a été apportée aux polymorphismes BCl1, Arg 448 Lys, − 148C/T et − 455 G/A qui se trouvent tous sur la chaîne β et sont en déséquilibre de liaison. Le polymorphisme − 455 G/A est proche des séquences des éléments de réponse dans le promoteur du gène. De nombreuses études ont évalué ces polymorphismes tant en pathologies artérielles périphériques (Lee A.J., 1999), qu'en pathologies ischémiques coronaires (Behague I., 1996) (Wang X.L., 1997) (de Maat M.P., 1998) (Doggen C.J., 2000) et qu'en pathologies cérébro-vasculaires (Schmidt H., 1998). Ces études sont assez diverses en méthodologie, mais à peu près toutes ont trouvé (tableau 6 (Simmonds R.E., 2001)) :

• une corrélation entre le génotype et le taux de **fibrinogène**

• une corrélation entre le taux de **fibrinogène** et la pathologie ischémique artérielle

• Mais peu d'études ont trouvé une association entre génotypes et pathologie (Zito F., 1997) la majorité des études n'ayant rien trouvé (Doggen C.J., 2000) (Tybjaerg-Hansen A., 1997).

Ces corrélations diverses peuvent être interprétées soit par le fait que l'effet du génotype sur le taux de **fibrinogène** est faible et que les études n'ont pas la puissance voulue (les effectifs nécessaires) pour le démontrer, soit que même si le génotype influence le taux de **fibrinogène**, ce taux en lui-même est moins important que les facteurs environnementaux qui

Tableau 5 : *Études ayant évalué l'effet d'au moins un allèle A-455 du gène de la chaîne β du fibrinogène sur le taux de fibrinogène plasmatique*

Échantillon	Effectif	Pays	Effet de l'allèle sur l'augmentation du taux de fibrinogène (GA + AA)− GG (g/l)
Contrôles normaux	289	UK	0.28**
AOMI 1 contrôles normaux	247	UK	0.08
Infarctus du myocarde + contrôles normaux	76	Suède	0.40**
ECTIM contrôles	748	France & Irlande	0.09**
ECTIM patients	533	France & Irlande	0.16**
Jeune (EARS) contrôles hommes	384	Europe	0.28**
Jeunes (EARS) patients femme	205	Europe	0.10
Contrôles normaux hommes et femmes	268	USA	0.21*
Contrôles normaux hommes et femmes	238	Japon	0.11
Contrôles normaux hommes et femmes	484	Allemagne	0.19*
Contrôles normaux hommes	247	UK	0.22**
Contrôles normaux hommes âgés	279	UK	0.03
Contrôles normaux femmes âgées	175	UK	0.22**
Contrôles normaux hommes	2639	Danemark	0.14**
Contrôles normaux femmes	3610	Danemark	0.16**
Pathologie cardiaque ischémique homme	923	Allemagne	0.23**

* $p < 0.05$
** $p < 0.02$

Humpries & al., Thromb Haemost, 2001.

Tableau 6 : *Polymorphismes du gène de la chaîne ß du fibrinogène*

Génotype*	Effet du génotype sur le phénotype	Association phénotype/pathologie	Association génotype/pathologie	Études (contrôles/patients) #
Coronaropathie ischémique				
− 455G/A	oui (c)	+ AOMI, + coro	+ AOMI, − coro	EAS (*423*/88195)
− 455G/A	non	+ coro	− coro	(*0*/545)
− 455G/A	oui	− coro	± coro	REGRESS (*0*/339/343)
− 455G/A	oui	+ coro, + IdM	− coro, − IdM	(*0*/923/224/222)
Bc1l	non	+ coro	− IdM,+ coro	ECTIM (*565*/668)
− 455G/A −	oui	+ pato isch cardiaque	− pato isch cardiaque	CCHS (*9127*/470)
455G/A	oui	+ IdM (paternel)	− IdM (paternel)	EARS (*1106*/585)
Bc1l	oui	+ IdM	+ IdM	GISSI 2 (*173*/102)
− 455G/A −	oui	+ IdM	− IdM	RS (*7983*/*287*/139)
455G/A	non (c)	non rapporté	− IdM	SMILE (*646*/560)
Pathologie cérébro-vasculaire				
Arg448 Lys	oui	+ AVC	− AVC	(*197*/305)
− 148C/T	non	+ Ath Car	+ Ath Car	APS (*397*/222)

IdM = infarctus du myocarde, AVC = accident vasculaire cérébral, Coro = atteintes coronaies, AOMI = artériopathie oblitérante des membres inférieurs, Ath Car = athérosclérose carotide.

Les études sont souvent complexes. Les nombres donnés indiquent les effectifs. Les groupes contrôle apparaissent en italique. La taille de l'étude est quelquefois donnée et alors précude le groupe contrôle et est aussi en italique.

* Plusieurs études évaluent plus d'un polymorphisme. Quand il n'y a pas de groupe contrôle cela apparaît comme (0). (C) contrôles. L'effectif total des patients peut être donné et être suivi par l'effectif jusqu'à 2 sous-groupes de patients.

Simmonds & al., Thromb Haemost, 2001.

l'influencent (on en revient à l'effet des diffèrent facteurs environnementaux influençant en particulier les facteurs d'inflammation).

Si le taux plasmatique du **fibrinogène** est retrouvé dans toutes les études comme un prédicteur de la survenue d'accidents ischémiques vasculaires en particulier coronaires, il

faut être conscient qu'en pratique, les différences absolues de taux de **fibrinogène** entre le tertile inférieur de taux de **fibrinogène** et le tertile supérieur de taux de **fibrinogène** dans les populations générales, ou les différences de moyennes entre les groupes qui vont développer un accident à 5 ans et ceux qui en resteront indemnes sont très faibles (de l'ordre de 10 %) (par exemple 2.59 [2.77 − 3 M]/2.8 [2.35 − 3.30] g/L dans l'étude d'Edinburgh (Smith F.B., 1997)). Il existe donc un énorme recouvrement entre les valeurs de **fibrinogène** des populations malades (ou à risque de développer un accident) et les population contrôles.

Ceci a 2 implications :

• pratique : la mesure individuelle du taux de **fibrinogène** (hormis les cas qui sont très pathologiques $\leqslant$ 1.5 g/L et $\geqslant$ 8 g/L) ne sert ni au diagnostic précis, ni à la détermination du pronostic et ni au choix thérapeutique individuel du patient.

• Théorique : comment des modifications si minimes peuvent-elles induire des modifications aussi importantes du risque ?

Deux types d'hypothèses peuvent être évoquées :

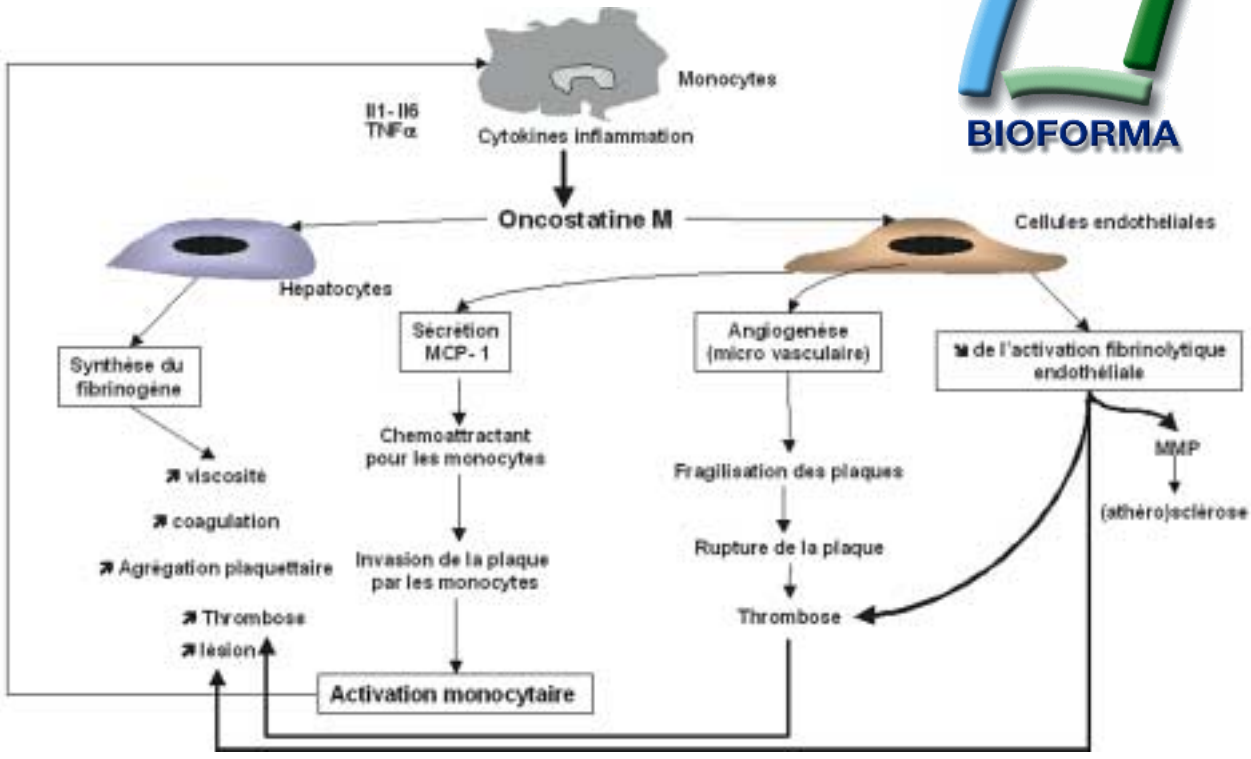
• ce n'est pas l'activité « coagulante » du **fibrinogène** qui est impliquée mais une activité autre, par exemple la viscosité sanguine qui dans cette zone de concentration plasmatique varie de manière importante pour des modifications mineures du taux du **fibrinogène**,

• ce n'est pas le **fibrinogène** lui même, mais les facteurs qui le font varier qui sont responsables des modifications du risque. Le **fibrinogène** étant une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, d'autres acteurs de l'inflammation et en particulier les cytokines pourraient intervenir. Comme les autres marqueurs et acteurs de l'inflammation sont étudiés par ailleurs dans cette mise au point générale (en particulier la CRP et l'IL-6), ils ne seront qu'uniquement mentionnés ici, en nous permettant d'insister plus particulièrement sur une cytokine qui est moins connue : l'oncostatine M (Mirshahi F., 2001) puisque par comparaison aux autres cytokines c'est celle qui a l'effet le plus puissant sur la synthèse du **fibrinogène**. De plus, en dehors de cet effet sur la synthèse du **fibrinogène**, l'oncostatine induit la sécrétion de MCP-1 par les cellules endothéliales (et ainsi est chemoattractant pour les leucocytes), l'oncostatine M est aussi pro-angiogénique (et la pro-angiogenèse à l'intérieur des plaques contribue a les déstabiliser), enfin l'oncostatine M module le système fibrinolytique qui gouverne l'évolution des thrombus intra-vasculaires et l'activation des MMP et donc le métabolisme conjonctif dans les parois et les plaques (figure 3).

Ainsi, alors que les études sont concordantes pour trouver une relation taux du **fibrinogène** plasmatique/risque cardio-vasculaire (en particulier coronaire), la majorité des études essayant de trouver un lien entre polymorphisme génétique du **fibrinogène** et risque cardiovasculaire a été négative. Par contre, il apparaît de mieux en mieux déterminé que le degré de réponse individuelle au sexe et aux stimulus environnementaux est génétiquement modulé (Iacovello L., 2001).

Deux notions supplémentaires sont nécessaires à aborder dans l'évaluation du **fibrinogène** comme **facteur de risque** cardio-vasculaire.

Il est habituel de parler du **fibrinogène** alors que l'on devrait parler des **fibrinogène**s. En effet il existe de nombreux types de molécules de **fibrinogène**s (chez un même individu donc indépendamment des différences génétiques).



Modifié d'après Mirshahi & al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 2001

Figure 3 : *fibrinogène, inflammation et implication dans le mécanisme d'athérothrombose*

Il peut ainsi s'agir de différences transcriptionnelles : par exemple au niveau de la chaîne γ du **fibrinogène**, un splicing alternatif peut changer la séquence terminale de cette chaîne, ce qui est important fonctionnellement car la forme moléculaire la plus fréquente γ se termine par une séquence de 11 acides aminés qui est un des sites de liaison de la molécule de **fibrinogène** aux glycoprotéines GP IIb/IIIa (figure 4). De telle sorte que la forme alternative γ', plus longue globalement de 16 acides aminés, différents sur les 20 derniers, ne possède donc plus le site de liaison avec la GP IIb/IIIa. En conséquence cette forme γ' du **fibrinogène** non seulement n'est pas cofacteur de l'agrégation plaquettaire mais tend également à inhiber l'agrégation par les molécules de type γ. Le tableau est même compliqué par le fait que des activités protéasiques modifient les séquences terminales des chaînes et pour la chaîne γ en particulier des formes les plus longues γ'. Peu de groupes se sont intéressés à ce variant mais ceux qui l'on fait (Drouet L., 1999) ont trouvé une différence dans la répartition γ/γ' chez les patients athéro-thrombotiques par rapport aux populations contrôles de références et une modification dans les populations athérothrombotiques au cours d'un traitement antithrombotique efficace.

A coté de ces polymorphismes transcriptionnels il existe des polymorphismes post-transcriptionnels. La chaîne la plus exposée à des activités protéasiques extérieures est la chaîne la plus externe (la chaîne α). De telles actions enzymatiques peuvent réduire de manière variable cette chaîne α et être responsables de formes moléculaires différentes du **fibrinogène**. La répartition de ces différentes formes moléculaires de **fibrinogène** serait elle aussi, corrélée au risque cardio-vasculaire (Nieuwenhuizen W., 1995).

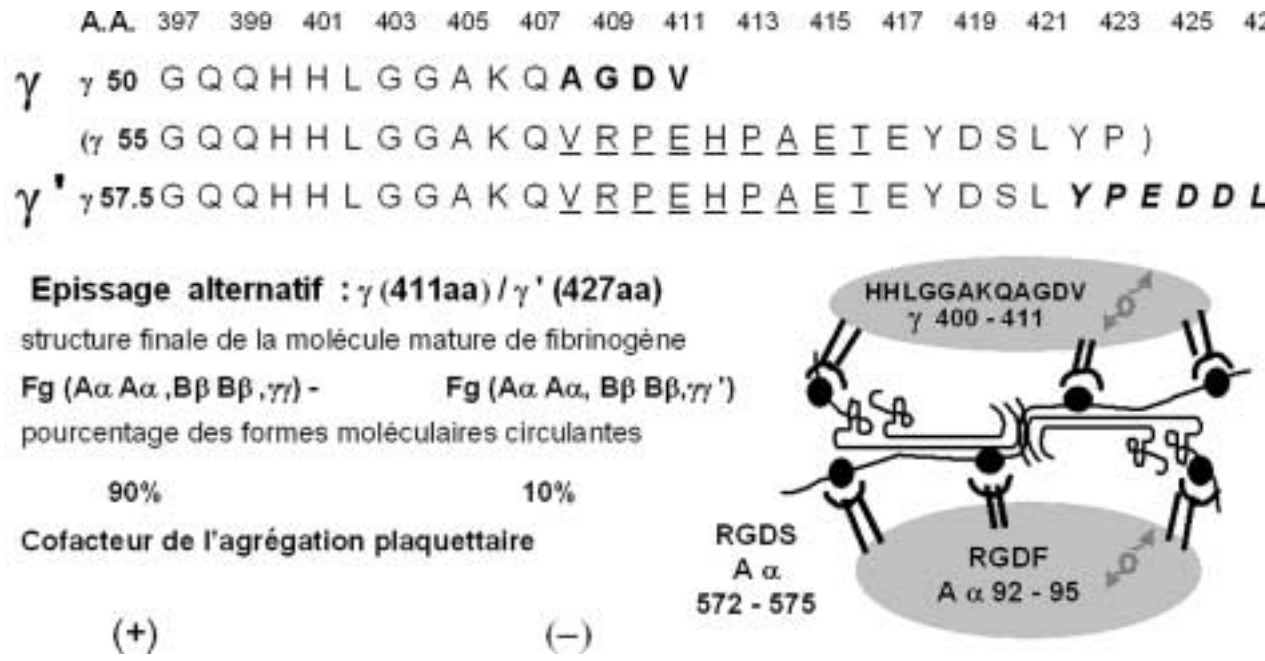


Figure 4 : *séquences C-terminales des formes γ/γ' de la chaîne γ du fibrinogène*

Mais en plus de ces actions enzymatiques, le **fibrinogène** peut être modifié par d'autres éléments comme une glycation partielle en cas de diabète ou une liaison covalente à d'autres molécules circulantes.

La combinaison de tous ces types de modifications expliquent les nombreuses formes moléculaires du **fibrinogène** qui peuvent exister.

La position externe de la chaîne α du **fibrinogène** explique qu'elle soit très impliquée dans la cinétique des interactions externes et en tout premier lieu dans la polymérisation latérale des molécules de **fibrinogène** dans la constitution du caillot de fibrine.

Cette cinétique de polymérisation est importante car elle va jouer un rôle dans la structure du caillot de fibrine et dans la sensibilité de celui-ci aux actions extérieures et tout particulièrement, au système fibrinolytique dont on connaît l'importance en pathologie thrombotique.

La structure du caillot (et sa sensibilité au système fibrinolytique) est elle aussi corrélée au risque cardio-vasculaire (Fatah K., 1996).

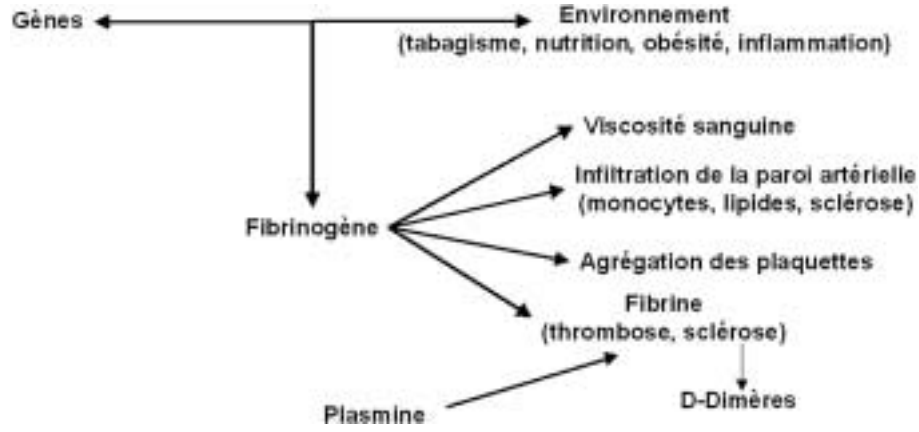
Cette structure du caillot va dépendre des formes de la molécule de **fibrinogène** que nous venons d'évoquer (plus de celles dépendant des polymorphismes génétiques que nous reverrons plus loin) mais aussi des conditions de formation (cinétique et importance de la génération de thrombine) et de cross-linking (taux et fonctionnalité du facteur XIII), tous points eux aussi reliés au risque cardiovasculaire.

Ainsi parmi les polymorphismes génétiques entraînant des polymorphismes fonctionnels du **fibrinogène** un polymorphisme dans la région codante de la chaîne α (Th2312 Ala) a été décrit (Baumann R.E., 1993) qui est potentiellement intéressant car situé à proximité du site de cross-linking par le facteur XIII (position 328) et dans la région impliquée dans la dissociation des sous-unités A et B du facteur XIII qui stimulent l'activation du facteur XIII. La substitution α Thr 312 Ala est associée à un changement de configuration de la fibrine qui est plus rigide et moins poreuse donc potentiellement plus thrombogène. L'étude ECTIM montre

une différence de distribution de ce polymorphisme entre les 585 patients atteints ayant eu un infarctus du myocarde et les 658 contrôles (Curran J.M., 1998). Par contre, après AVC, la mortalité est significativement supérieure chez les patients porteurs de l'allèle α Ala 312 par rapport aux homozygotes α Thr 312. L'allèle α 312 était aussi plus fréquent chez les patients ayant eu une embolie pulmonaire que chez ceux n'ayant eu qu'une TVP ou rien.

De ce polymorphisme proche du site de cross-linking de la fibrine, l'on peut rapprocher les anomalies sur le facteur XIII dont une augmentation du taux pourrait potentiellement rendre le caillot moins dégradable. Un polymorphisme Val 34 Leu a été associé avec des antécédents d'infarctus. L'allèle Leu 34 sur le gène du facteur XIII est sous-représenté chez les patients qui avaient fait un infarctus du myocarde. Dans les AVC la même association n'a pas été retrouvée avec les formes ischémiques alors que cet allèle paraît non représenté chez les patients ayant eu un AVC hémorragique.

Comme nous l'avons déjà mentionné parmi les nombreuses actions par lesquelles le **fibrinogène** pourrait exercer son rôle de facteur dans la maladie athérothrombotique (figure 5), le paramètre viscosité plasmatique peut être rapproché du paramètre **fibrinogène** puisque le **fibrinogène** en est un des principaux facteurs. Les études qui se sont intéressées à la viscosité plasmatique ont montré une association avec le risque d'accident ischémique coronaire. De la même façon que l'expression précédente, les sujets se trouvant dans le tertile supérieur ont avec un risque relatif de 2,6 par rapport aux sujets se trouvant dans le tertile inférieur de distribution des valeurs de viscosité plasmatique (Danesh J., 2000).



Modifié d'après Lowe & al., Thromb Haemost, 1999

Figure 5 : *résumé des mécanismes par lesquels le fibrinogène et les autres principaux paramètres d'hémostase pourraient être impliqués dans les évènements cardio-vasculaires ischémiques*

D'un point de vue pratique au laboratoire : Les études épidémiologiques ont donc montré que de faibles variations (10 à 30 %) de la concentration plasmatique de **fibrinogène** traduisaient des différences significatives du risque vasculaire (risque relatif 2 à 5). Pour être utile au niveau individuel il faudrait que la mesure du **fibrinogène** plasmatique : 1- soit techniquement précise, reproductible, et hautement standardisée : toutes ces caractéristiques n'existent pas actuellement dans la pratique de la biologie quotidienne (hormis les mesures réalisées dans le cadre d'une étude clinique bien conduite), 2- traduise la valeur intrinsèque du patient indépendamment des artefacts possibles d'une stimulation intercurrente (ce problème est « gommé » dans les études épidémiologiques par les mesures sur de grands

effectifs), 3- soit interprétable par rapport à des **valeurs de référence** prenant en compte le sexe, l'âge, le background génétique (ethnique) et environnemental (géographique) : **valeurs de référence** qui n'existent pas.

Pourquoi tant de difficultés ? :

VII.3.1.1- les « problèmes » techniques :

Les enquêtes de contrôle de qualité national, portant sur le **fibrinogène**, montrent que les laboratoires d'analyse médicale français utilisent au moins 7 principes de techniques différents, auxquels viennent s'ajouter la variabilité due aux types de réactifs et celle due aux appareils de principes de mesure et de marques différentes, (sans prendre en compte les variabilités dues aux états de conservation des réactifs et d'entretien des appareils) et enfin surtout à l'existence d'au moins 17 calibrants différents (et non normalisés).

Le coefficient de variation au cours de ces enquêtes de contrôle de qualité est de 15 à 20 % pour chacune des techniques et de 10 à 30 % pour chacun des calibrants. Le domaine de variation des moyennes de valeurs rendues est d'au moins 30 %. La majorité de la variabilité vient des calibrants. Ces dosages ainsi définis remplissaient parfaitement le rôle simpliste qui leur était demandé jusqu'à maintenant c'est à dire de savoir si le **fibrinogène** était dans la zone de normalité, augmenté (traduisant un état inflammatoire) ou diminué (traduisant une consommation ou une anomalie de production héréditaire ou acquise). La mise au point d'étalons internationaux est récente et leur acceptation générale n'est pas encore totale.

Le point le plus important à comprendre est que ces différentes techniques ne dosent pas toutes la même chose. La majorité des techniques transforment un temps de coagulation (une activité, une fonction) en une quantité de **fibrinogène**. Ce temps est mesuré soit sur une modification de densité optique due à la gélification du **fibrinogène** en fibrine (les techniques en fonction de leur degré de sophistication prennent ou ne prennent pas en compte la cinétique de formation de ce gel), soit sur la formation d'un réseau de fibrine physiquement cohérent. Mais d'autres techniques dosent les molécules soit directement en pesant le caillot formé (qui comprend certes la fibrine mais d'autres molécules qui, spécifiquement ou non, sont inclues dans ce caillot), soit indirectement en quantifiant les molécules reconnues par un anticorps anti**fibrinogène** (cette technique dépend alors du moyen de quantifier les complexes antigène-anticorps mais aussi de la spécificité de l'anticorps). Nous oublierons les techniques les plus grossières de dénaturation à la chaleur. Les techniques peuvent doser la molécule ou exprimer en poids certaines fonctionnalités de la molécule. Une des raisons de la variabilité est qu'il existe, comme nous l'avons expliqué plus haut, de nombreux types de molécules de **fibrinogène**, chacun de fonctionnalité différente.

La seule façon de procéder serait d'adopter une seule technique (celle qui mesurerait la fonctionnalité du **fibrinogène** la plus impliquée dans le risque cardio-vasculaire par la technique qui serait la plus sensible à cette fonctionnalité) et de proposer un standard pour cette technique. Mais aucun de ces points n'est défini aujourd'hui.

L'expression des résultats :

Il intervient dans la variabilité des résultats rendus. La **fibrinogenémie** est habituellement exprimée en unité de poids de **fibrinogène** par unité de volume de plasma. L'anticoagulant (citrate de sodium) utilisé lors de la prise de sang dilue le plasma mais ne pénètre pas les cellules. Une correction de la concentration plasmatique doit donc être apportée en fonction

de l'hématocrite. Les enquêtes de contrôle de qualité national révèlent que cette correction n'est faite que dans certains laboratoires.

Compte tenu de ces éléments, la mesure du **fibrinogène** réalisée dans un laboratoire d'analyses médicales pris au hasard n'a pas la précision souhaitée pour évaluer individuellement le risque vasculaire (hormis des modifications importantes). Et encore l'aurait-elle qu'il faudrait savoir comment interpréter le chiffre.

VII.3.1.2- Il faut que la mesure du **fibrinogène** à un instant donné chez un individu pour être représentative de son risque vasculaire, donne la valeur intrinsèque de cet individu.

La sensibilité de la concentration plasmatique du **fibrinogène** d'un individu aux possibilités de stimulations extérieures, des variations de la **fibrinogenémie** qui entraînent des modifications importantes du risque au niveau de la population expliquent que si le **fibrinogène** est un excellent marqueur du risque vasculaire au niveau de la population, un dosage (même s'il remplit tous les critères techniques déjà vus) s'il est isolé, n'a pas de valeur prédictive au niveau individuel. Il faudrait le répéter à plusieurs occasions en période de stabilité, en dehors d'événement stimulant intercurrent identifiable pour avoir la valeur représentative d'un individu. Mais alors combien faut-il de déterminations, sur quelle période (mois, année ?) et quelle valeur retenir : la valeur moyenne, la valeur la plus faible ? La seule chose dont on soit à peu près sûr au niveau individuel est qu'une valeur augmentée très anormale du **fibrinogène** traduit un risque occlusif très significativement majoré. Ainsi le registre français des angioplasties coronaires a montré qu'un **fibrinogène** supérieur à 6 grammes était un facteur d'occlusion aiguë ou subaiguë. En conséquence certains cardiologues interventionnels vont jusqu'à contre-indiquer un geste d'angioplastie coronaire dans de telles circonstances. L'autre point qui est admis au niveau individuel est qu'une valeur très anormale traduit un risque ischémique majoré et induit une modification de la prise en charge de ce patient. Pour les augmentations modérées il faut les interpréter individuellement et par rapport aux contrôles pour en pouvoir en tirer une application pratique.

VII.3.1.3- Il faut interpréter cette valeur par comparaison à celles d'une population témoin sans risque en particulier cardio-vasculaire et identique par ailleurs (de même âge, de même sexe, de même ethnie…) valeurs qui ne sont pas encore déterminées. En dehors de tous ces paramètres il existe des variations géographiques non seulement nationales mais aussi régionales incluant de nombreux facteurs environnementaux et de background génétique. Ces variations du **fibrinogène** plasmatique s'accompagnent aussi de variations du risque cardio-vasculaire. Comment interpréter les chiffres (et en déduire les attitudes) en fonction du risque absolu ou du risque local ???

De tout cela il apparaît qu'actuellement, une augmentation très significative du **fibrinogène** plasmatique peut avoir des conséquences individuelles (après que l'on ait bien entendu éliminé que cette augmentation ne traduise une pathologie sous-jacente autre) sur la prise en charge du risque cardio-vasculaire (par exemple à taux de **fibrinogène** augmenté associer une prise en charge plus vigoureuse des autres facteurs de risque vasculaire). Mais pour les augmentations modérées (celles qui portent le risque dans les grandes enquêtes épidémiologiques), trop d'incertitudes demeurent pour pouvoir en tirer aujourd'hui des conséquences pratiques au niveau individuel. Par contre il est bien établi au niveau

épidémiologique que les augmentations du **fibrinogène** dans ses valeurs habituelles est un **facteur de risque** au même titre que les facteurs majeurs dont on s'occupe beaucoup (cholestérol, hypertension, tabac) et que ces différents facteurs se potentialisent entre eux pour générer un score de risque global. Exemple de la potentialisation **fibrinogène**, cholestérol hypertension, cotininémie (pour juger de l'intoxication tabagique) (figure 6) (Woodward M., 1998).

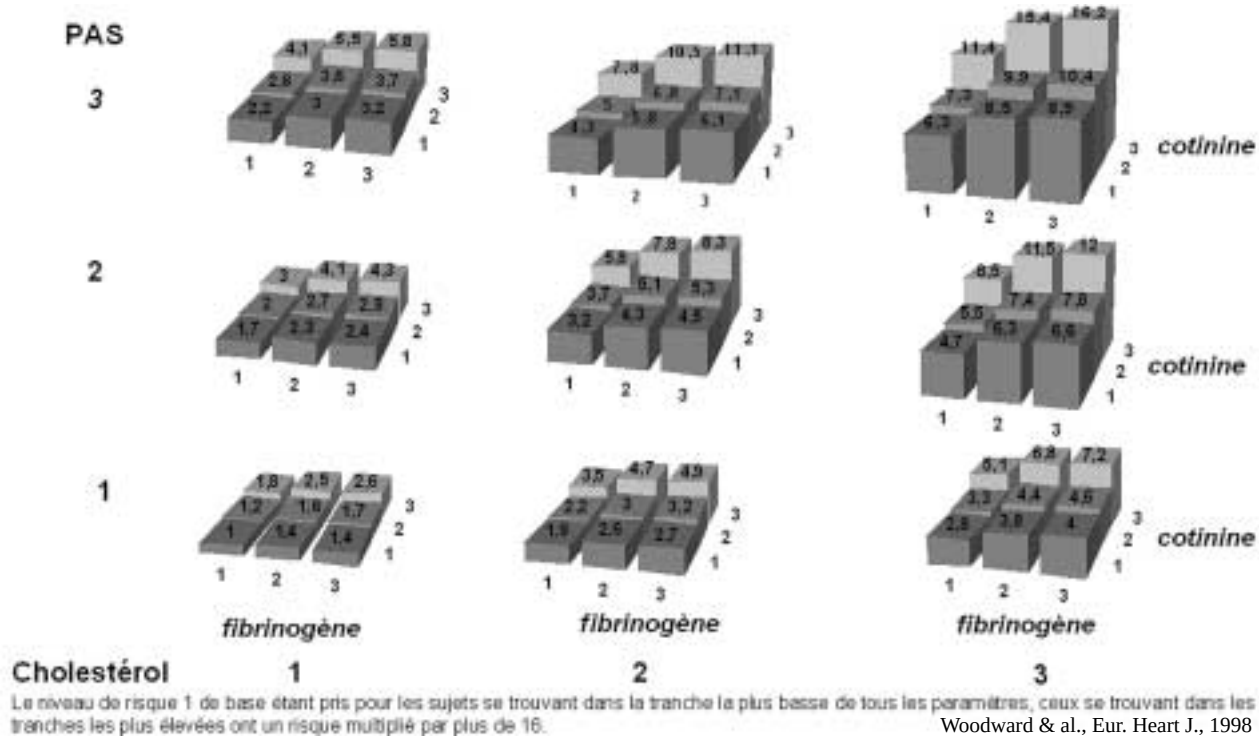


Figure 6 : *risque relatif de survenue d'un accident ischémique coronaire dans une population générale de 4 235 hommes âgés de 40-59 ans et suivis pendant 8 ans en fonction de leur pression artérielle systolique (PAS), de leur taux de cholestérol sérique total, et du tabagisme jugé sur le taux de cotinine*

VII.3.2- le facteur VII

Le rôle initial du **facteur VII** dans la cascade de la coagulation et l'implication de cette voie du facteur tissulaire dans la thrombose sur plaque font de lui un facteur potentiel du risque d'athérothrombose.

Six études prospectives épidémiologiques ont évalué si l'augmentation de l'activité coagulante du **facteur VII** était associée à une incidence d'accidents ischémiques coronaires (tableau 7).

La première, l'étude du Northwick Park Heart Study a rapporté une forte corrélation entre l'augmentation de l'activité **facteur VII** coagulant et l'incidence de pathologie ischémique coronaire chez les hommes d'âge moyen (Meade T.W., 1986).

L'étude prospective cardiovasculaire de Munster a trouvé en analyse univariée, une association positive chez les hommes, bien que la significativité statistique disparaisse après

Tableau 7 : *Polymorphismes du gène du Facteur VII*

Génotype*	Effet du génotype sur le phénotype	Association phénotype/pathologie	Association génotype/pathologie	Études (contrôles/patients) #
Arg353Gln	oui	± IdM	− jeune IdM	(*99*/94)
Arg353Gln	oui	− Idm	− IdM	ECTIM (*618*/461)
Arg353Gln	oui	− coro, − IdM	− Coro, − IdM	(*0*/270)
Arg353Gln/HVR4	oui	+ IdM	+ IdM	GISSI 2 (*225*/165)
Arg353Gln	Non rapporté	Non rapporté	− jeune IdM	(*200*/200)
Arg353Gln	oui (c)	Non rapporté	− IdM	SMILE (*644*/560)
Arg353Gln/HVR4	oui	− IdM	+ IdM (avec coro)	(*175*/133)
Arg353Gln	oui	− coro, − coro Thr	− coro, coro Thr	FHS (*3204*/*2688*/516/278)

* Plusieurs études évaluent plus d'un polymorphisme.

Les études sont souvent complexes. Les nombres donnés indiquent les effectifs. Les groupes contrôle apparaissent en italique. La taille de l'étude est quelquefois donnée et alors précède le groupe contrôle et est aussi en italique.

Quand il n'a a pas de groupe contrôle cela apparaît comme (0). (C) contrôles.

IdM = infarctus du myocarde, Coro = atteintes coronaires, Ath Car = athérosclérose carotide, coro Thr = atteintes coronaires thrombosantes.

Simmonds & al., Thromb Haemost, 2001.

ajustement sur les niveaux de lipides sériques (Heinrich J., 1994) (Junker R., 1997), mais la plupart des études conduites par la suite n'ont pas réussi à mettre en évidence d'associations entre le **facteur VII** de la coagulation et la survenue d'accident ischémique coronaire (Tracy R.P., 1999) (Smith F.B., 1997) (Folsom A.R., 1997) ou l'accident vasculaire ischémique cérébral (Folsom A.R., 1999) (Tracy R.P., 1999), même dans la seconde Northwick Park Heart Study (Bauer K.A., 2000) ou les études à long terme de la cohorte ARIC.

L'hypothèse qui a été initialement proposée pour expliquer ces différences a été le type du test utilisé pour mesurer l'activité **facteur VII** coagulante (Miller G.J., 1994), mais cette hypothèse semble rejetée puisque les 2 études de la Northwick Park Heart Study qui ont utilisé la même technique ont trouvé des résultats différents.

Une autre hypothèse est maintenant avancée sur les changements alimentaires survenus entre les études anciennes où les habitudes alimentaires étaient de consommer de fortes quantités de graisses animales, habitudes qui semblent se perdre progressivement (Cooper J.A., 2000).

Il est à noter que dans la 2e Northwick Park Heart Study, bien qu'aucune association n'ait été trouvée entre le taux de **facteur VII** coagulant et le niveau de l'antigène **facteur VII** avec le risque ischémique cardio-vasculaire, une association positive a été trouvée avec la faible fraction de **facteur VII** activé.

Le gène codant pour le **facteur VII** présente de nombreux polymorphismes dont 5 largement étudiés car ils peuvent influencer le taux de **facteur VII** et seraient responsables de 30 % de la variabilité des taux plasmatiques de **facteur VII**. Parmi ceux-ci, le plus étudié est un polymorphisme Arg 353 Gln. L'allèle Gln 353 s'accompagne d'une diminution du taux de **facteur VII**. D'autre part, le taux de **facteur VII** est relié au taux de triglycérides et cette association pourrait être en rapport avec la présence de l'allèle **facteur VII** Arg 353.

Depuis la mise en évidence de ces polymorphismes sur le gène du **facteur VII** influençant le taux de **facteur VII**, leur influence a été étudiée sur différentes populations (générales et de patients) (Iacoviello L., 1998) (Girelli D., 2000) mais le plus souvent ces études mettent en évidence une relation entre polymorphismes et taux plus que des relations entre polymorphismes et survenue des accidents ischémiques coronaires puisqu'en fonction des études l'allèle Gln 353 serait soit protecteur, soit **facteur de risque**.

VII.3.3- le facteur VIII (tableau 8) (Folsom A.R., 2001)

***Tableau 8 :** F VIIc, F VIIIc et facteur Willebrand*
(Études épiémiologiques prospectives)

Études	Événement	F VIIc		vWF		F VIIIc	
		Uni	Multi	Uni	Multi	Uni	Multi
Northwick Park I	coronaires	+	+	+		+	
Münster	coronaires	+	0				
ARIC	AVC	+	0	+	+§	+	+§
	Coro – hommes	0	0	+	0	0	0§
	– femmes	+	0	+	0	+	0
Edinburgh	IdM	0	0	0	0		
	AVC	0	0	0	0		
	AOMI	0	0	+	0		
CHS	Coro – hommes	+	0			+	+
	– femmes	0	0			+	0
	AVC – hommes	0	0			+	0
	– femmes	0	0			+	+
Northwick Park II	coronaires	0	0				
Caerphilly	coronaires			+	+	+	+
North Sweden	IdM			+	0		

+ = association positive, 0 5 pas d'association.
Uni = analyse en univarié. Multi = analyse en multivarié.
§ modification des résultats à un suivi plus long.
AVC = accident vasculaire cérébral, IdM = infarctus du myocarde, AOMI = arthériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Folsom & al., Thromb Haemost, 2001.

Dans la circulation le **facteur VIII** étant lié et stabilisé par le **facteur Willebrand**, une grande partie de ce qui est dit pour le **facteur Willebrand** peut s'appliquer au **facteur VIII**.

La 1re Northwick Park Heart Study et la Caerphilly Study ont montré une association positive entre **facteur VIII** et pathologie ischémique coronaire chez les hommes (Meade T.W., 1994) (Rumley A., 1999).

La cardio-vascular Health Study a aussi rapporté une association entre le taux de **facteur VIII** coagulant et la survenue d'accident ischémique coronaire chez les hommes âgés mais pas chez les femmes âgées (Tracy R.P., 1999).

L'étude ARIC (tableau 9) (Folsom A.R., 1999), surtout dans les suivis les plus longs, tend à montrer que l'augmentation du **facteur VIII** coagulant confère un risque relatif, mais ces différences n'atteignent pas la significativité statistique. Par contre, dans cette étude ARIC, cette augmentation du **facteur VIII** coagulant est positivement corrélée à la survenue des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, corrélation que la cardio-vascular Health Study a retrouvé chez les femmes âgées mais pas chez les hommes âgés.

VII.4- Système de la fibrinolyse (tableau 10) (Folsom AR, 2001)

Ce système est particulièrement intéressant à évaluer en pathologie artérielle car il existe en fait deux systèmes fibrinolytiques. Un système intravasculaire plus spécifiquement stimulée par le **tPA** qui joue un rôle dans la **réactivité thrombotique** et un système intra-tissulaire (plus spécifiquement stimulé par l'uPA qui joue un rôle dans la composante scléreuse de la pathologie artérielle).

Tableau 9 : *Risque relatif (95 % IC) de survenue d'un événement coronaire ou d'un AVC ischémique en fonction des paramètres d'hémostase*

Quartiles des paramètres d'hémostase					
Variable	1	2	3	4	p
fibrinogène, mg/dl					
Mediane	236	275	312	372	
RR de coro 95 % Cl	1.0	1.14 0.9-1.5	1.39 1.1-1.8	1.97 1.5-2.6	< 0.001
RR d'AVC 95 % Cl	1.0	0.58 0.4-0.9	0.92 0.6-1.4	1.00 0.7-1.5	0.31
F VIIc, %					
Mediane	89	108	125	151	
RR de coro 95 % Cl	1.0	1.09 0.9-1.4	0.88 0.7-1.1	0.98 0.8-1.2	0.50
RR d'AVC 95 % Cl	1.0	1.07 0.7-1.6	0.96 0.7-1.4	1.01 0.7-1.5	0.90
F VIIIc, %					
Mediane	92	115	137	172	
RR de coro 95 % Cl	1.0	1.16 0.9-1.5	0.98 0.8-1.3	1.31 1.0-1.7	0.07
RR d'AVC 95 % Cl	1.0	1.15 0.8-1.7	0.96 0.6-1.5	1.25 0.8-1.9	0.40
vWF, %					
Mediane	70	96	123	372	
RR de coro 95 % Cl	1.0	1.18 0.9-1.5	1.19 0.9-1.5	1.40 1.1-1.8	0.006
RR d'AVC 95 % Cl	1.0	0.95 0.6-1.4	0.95 0.6-1.4	1.21 0.8-1.8	0.25

RR ajusté pour âge, sexe, race, communauté, PAS, traitement HTA, hypertrophie ventriculaire gauche à ECG, diabète, tabac, cholestérol HDL et LDL, ratio taille hanche, activité sportive et niveau d'éducation.

ARIC, 1987-1997.

VII.4.1- le tPA

Le **tPA** d'origine endothéliale est l'activateur endovasculaire de la fibrinolyse, il a donc été émis l'hypothèse qu'un déficit pourrait être associé à une hypofibrinolyse et en conséquence être un **facteur de risque**. Mais les études qui s'y sont intéressées ont trouvé à l'opposé que c'était une augmentation du **tPA** qui était associée à un risque augmenté d'infarctus du myocarde. L'hypothèse explicative la plus probable est que le **tPA** a une durée de vie très courte, alors que complexé au **PAI-1** il a une durée de vie prolongée (celle du **PAI-1**) et le **tPA** étant dosé par une technique antigénique, celle-ci est également sensible aux formes complexées. Ce qui est vu comme une augmentation du **tPA** pourrait donc s'agir en fait d'une augmentation du **PAI-1**.

Plusieurs polymorphismes du gène du **tPA** ont été rapportés en particulier une séquence Alu répétitive dans l'intron entre les exons 8 et 9 mais qui n'apparaissait pas liée aux accidents cardiovasculaires.

Tableau 10 : *Étude épidémiologique prospective ayant étudié les liens entre anomalie de la fibrinolyse et événement cardio-vasculaire*

Étude	Critère de jugement	↘ activité fibrinolytique		PAI-1		TPA or TPA/PAI-1 complexe		D-dimères		Complexe Plasmine-Antiplasmine		Plasminogène	
		Uni	Multi	Uni	Multi	Uni	Multi	Uni	Multi	Uni	Multi	Uni	Multi
Göteburg	IDM	0	0										
	AVC	0	0										
Northwick Park I	Hommes Coro												
	40-54	+											
	55-64	0	0										
	Femmes – Coro	+	+										
US Physicians	IdM			0		+	0	+	0				
	AVC					+	+						
Edinburgh	IdM					+	+	+	0				
	AVC					+	+	+	+				
	AOM					0	0	0	0				
North Sweden	IdM			+	0	+	+						
	AVC			0	0	+	+						
Caerphilly	Coro			0	0	+	0	+	+				
CHS	Coro			0	0			+	+	+	+		
Glostrup	Coro					+	+						
ARIC	Coro			+	0	+	0	+	+			+	+

IdM = infarctus du myocarde, AVC = accident vasculaire cérébral, Coro = atteintes coronaires, AOMI = arthériopathie oblitérante des membres inférieurs.
Uni = analyse en univarié. Multi = analyse en multivarié.
+ : association positive, 0 : pas d'association.

Folsom & al., Thromb Haemost, 2001.

VII.4.2- PAI-1

Le **PAI-1**, membre de la famille des SERPIN est l'inhibiteur des activateurs du plasminogène : **tPA** et uPA. Il inhibe le **tPA** en phase liquide mais non celui fixé sur la fibrine qui favorise ainsi sa propre destruction.

Dans la population générale l'augmentation du taux plasmatique de **PAI-1** est prédictive de la survenue d'un infarctus du myocarde (Thogersen A.M., 1998), de même en cas d'angor instable de l'évolution vers un infarctus du myocarde (Mazoyer E., 1998). Dans les populations d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, il est prédictif d'un accident cardio-vasculaire aigu (Boneu B, 1998). C'est dans les populations de diabétiques que ce marqueur a été le plus étudié et que sa prédictibilité d'une complication artérielle a été mise en évidence de la manière la plus significative, l'augmentation du taux de **PAI-1** est corrélée à tous les paramètres : – clinique d'évolutivité et de complication clinique de la pathologie coronaire (Bavenholm P., 1998) – mais aussi aux marqueurs précliniques comme l'épaisseur intima + média (Haffner S.M., 1998).

Le **PAI-1** est principalement d'origine endothéliale et son augmentation traduit une lésion/stimulation endothéliale comme le suggère sa corrélation tant à un autre paramètre endothélial : le **facteur Willebrand** ou à un marqueur de lésion endothéliale : la micro-albuminurie (Kario K., 1995). Son augmentation est associée aux autres marqueurs de résistance à l'insuline qu'il y ait ou non un diabète déclaré. Les études histochimiques des lésions coronaires montrent des taux tissulaires de **PAI-1** supérieurs à ceux de parois normales, augmentation qui est renforcée chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques (Sobel B.E., 1998).

Plusieurs polymorphismes ont été rapportés sur le gène du **PAI 1**. Le plus fréquemment étudié est une insertion/délétion 4G/5G à − 675 bp du début du promoteur qui joue un rôle fonctionnel sur la réponse en particulier à l'IL1. L'allèle 5G induit une diminution du taux et l'allèle 4G/4G induit une réponse augmentée aux triglycérides (tableau 11) (Simmonds R.E., 2001).

Tableau 11 : *Polymorphismes du gène du PAI-1*

Génotype	Effet du génotype sur le phénotype	Association phénotype/pathologie	Association génotype/pathologie	Étude (contrôles/patients) ≠
Coronaropathie ischémique				
Hind III	Non	− AOMI, + coro	− AOMI, − coro	EAS (*423*/88/195)
4G/5G	Non rapporté	non reporté	+ coro, − IdM	(*0*/2565/1971/1214)
4G/5G	Oui	− patho isch cardiaque familiale	+ patho isch cardiaque familiale	(*1179*/198)
4G/5G	oui	non rapporté	+ IdM jeune	(*100*/93)
4G/5G	oui	± IdM	− IdM	ECTIM (*601*/476)
4G/5G	oui	− IdM, − coro	+ IDdM, − coro	(*0*/166/324)
4G/5G	Non rapporté	Non rapporté	− IdM	GISSI 2 (*175*/108)
4G/5G	Non rapporté	Non rapporté	− IdM	USPHS (*14916*/*495*/374)
4G/5G	Non (c)	Non rapporté	− IdM	SMILE (*302*/331)
4G/5G	Non rapporté	Non rapporté	− IdM jeune	(*200*/200)
Pathologie cérébro-vasculaire				
4G/5G	oui	+ AVC	− AVC	(*172*/558)
4G/5G	Non rapporté	Non rapporté	+ MCV	(*12239*/*512*/114)

≠ Les études sont souvent complexes. Les nombres donnés indiquent les effectifs. Les groupes contrôle apparaissent en italique. La taille de l'étude est quelquefois donnée et alors précède le groupe contrôle et est aussi en italique.
Quand il n'y a pas de groupe de contrôle cela apparaît comme (0). (C) contrôles. L'effectif total des patients peut être donné et être suivi par l'effectif jusqu'à 2 sous-groupes de patients.
IdM = infarctus du myocarde, Coro = atteintes coronaires, AVC = accident vasculaire cérébral, MCV = mort cérébrale vasculaire.

Simmonds & al., Thromb Haemost, 2001.

Si la plupart des études en population générale et en population de malades qu'ils soient ou non diabétiques ont montré que l'allèle 4G s'accompagnait d'un taux augmenté de **PAI-1**, les résultats des études sont loin d'être homogènes pour montrer un lien entre polymorphisme supposé délétère et risque de survenue ou de récidive d'un infarctus du myocarde.

VII.5- Les facteurs marqueurs mixtes ou complets

VII.5.1- le facteur Willebrand (tableaux 8 et 9)

Le **facteur Willebrand** plasmatique est pour la majorité des formes plasmatiques et tissulaires (sous-endothélial) synthétisé par l'endothélium vasculaire et pour une part d'origine mégacaryocytaire et alors transporté au niveau sanguin en intracellulaire (dans les granules α plaquettaires).

Le **facteur Willebrand** a 4 caractéristiques :

– c'est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation,

– c'est comme on l'a déjà évoqué, le facteur stabilisant le **facteur VIII** de la coagulation au niveau de la circulation,

– c'est un des principaux facteurs d'adhésion plaquettaire,

– il intervient aussi dans l'agrégation plaquettaire, en particulier aux conditions les plus élevées des forces de cisaillement (Ruggieri Z.M., 1992).

Les lésions ou stimulations vasculaires en particulier endothéliales entraînent une augmentation de libération et de synthèse du **facteur Willebrand**. Donc une augmentation du **facteur Willebrand** peut traduire l'inflammation, la stimulation ou la lésion endothéliale (Blann A.D., 1993), et cette augmentation va favoriser l'adhésion, l'agrégation plaquettaire et la coagulation par l'interrelation avec le **facteur VIII** de la coagulation.

La 1re Northwick Park Heart Study avait initialement rapporté en analyse univariée une association positive entre le taux de **facteur Willebrand** et la survenue d'une pathologie ischémique coronaire dans cette population générale (Meade T.W., 1986).

Dans les populations générales, les études qui ont suivi ARIC, Edinburgh Artery Study, Swedish prospective study, Caerphilly Heart study ont retrouvé mais de façon inconsistante, une association entre le taux de **facteur Willebrand** et la survenue d'accidents cardio-vasculaires qu'ils s'agissent d'accidents coronaires ou d'accidents ischémiques cérébraux (Smith FB, 1987) (Thogresen A.M., 1998) (Rumley A., 1999) (Folsom A.R., 1999).

L'augmentation du **facteur Willebrand** :

– (mesurée juste après angioplastie) est prédictive de la survenue d'une resténose (Montalescot G., 1995).

– mesurée précocement dans les syndromes coronaires aigus est prédictive des complications évolutives (Montalescot G., 1998).

– et le pronostic sont corrélés avec le type de traitement anticoagulant utilisé (Montalescot G., 1998 et 2000).

En faveur de la valeur de taux de **facteur Willebrand** comme marqueur de lésion endothéliale vient l'observation que les taux de **facteur Willebrand** est augmenté en cas d'homocystéinémie et qu'une supplémentation en acide folique destinée à diminuer cette homocystéinémie, s'accompagne d'une diminution du taux de **facteur Willebrand** (Thambyrajah J., 2001).

Dans les études sur ces populations générales, il existe un lien fort entre le taux de **facteur Willebrand** et l'existence d'un diabète (et donc l'augmentation du risque qui s'y associe) laissant supposer qu'au moins en partie le diabète agit par une stimulation et/ou lésion chronique de l'endothélium (Zareba W., 2001).

VII.5.2- Autres marqueurs de la coagulation et les marqueurs d'activation de la coagulation

VII.5.2.1- D'autres marqueurs de la coagulation ont été étudiés dans quelques études prospectives en population générale sur la survenue des accidents ischémiques cardio-vasculaires.

Récemment la 2e Northwick Park Heart Study a trouvé une corrélation positive et indépendante du **facteur XIIa** et du **peptide d'activation du facteur X** avec l'incidence des accidents ischémiques coronaires (Cooper J.A., 2000), alors qu'il n'y avait aucune corrélation apparente avec le peptide d'activation du facteur IX ou le fragment F1+2 d'activation de la prothrombine. De même il n'existe pas dans l'étude ARIC (Folsom A.R.,

2001) d'association entre ce fragment F1+2 d'activation de la **prothrombine** et la survenue d'accidents ischémiques coronaires.

Une forme tronquée de la **thrombomoduline** qui est le récepteur endothélial de liaison de la thrombine pour activer la protéine C peut être mesurée dans le plasma. L'étude ARIC a trouvé une corrélation inverse entre ce taux et la survenue d'accident coronaire particulièrement chez les sujets qui avaient le taux le plus élevé de **facteur VII** (Salomaa V., 1999), mais une autre étude prospective (Thogersen A.M., 1998) n'a pas trouvé d'association entre **thrombomoduline** et incidence d'accident ischémique coronaire.

Les inhibiteurs principaux de la coagulation (protéine C, protéine S, antithrombine) ne semblent pas être associés à la survenue d'accidents ischémiques coronaires dans les études qui les ont évalués (Folsom A.R., 1997). De la même façon, la mutation Leiden sur le facteur V de la coagulation et la mutation G20210A du gène de la **prothrombine** qui sont des facteurs bien établis de risque de thrombose veineuse, n'apparaissent pas être associés avec les accidents ischémiques cardio-vasculaires d'origine athéroscléreuse soulignant une fois de plus qu'une prédisposition génétique à une réaction thrombotique des facteurs plasmatiques, ne semble pas être une cause de complication ischémique significative en pathologie athérothrombotique. Par contre, ces facteurs de risque thromboembolique veineux favorisent aussi les accidents thromboemboliques artériels d'origine cardiaque en particulier sur troubles du rythme (permanent ou paroxystique).

VII.5.2.2- Les marqueurs d'activation de la coagulation.

En pratique, (clinique et surtout en investigation clinique) deux marqueurs ont été plus largement étudiés : les **fragments F1+2 de la prothrombine** et les **complexes thrombine anti-thrombine** (**TAT**). Ce sont des marqueurs sensibles que l'on dose par technique ELISA. Ces paramètres pour être validés requièrent des prélèvements cliniquement parfaits (pour éviter l'activation artéfactuelle au cours du prélèvement). Ils sont prédictifs (et les **TAT** plus fréquemment que les F1+2) d'accidents cardiovasculaires aigus dans les populations générales chez les patients souffrant d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs de la survenue d'un accident cardiovasculaire aigu (Boneu B., 1998).

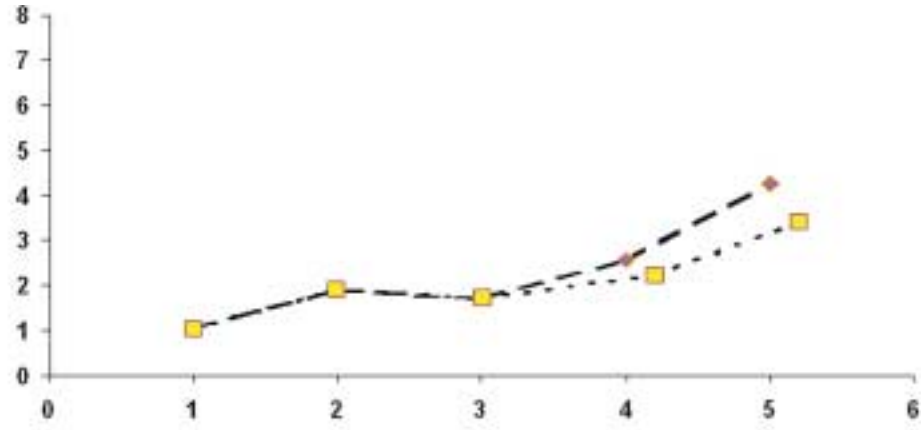
Si ces paramètres sont mesurés en sang veineux et artériel (dans un membre atteint en cas d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs) les taux sont plus élevés au niveau artériel qu'au niveau veineux (Woller T., 1999).

VII.5.3- les D-dimères

Les **D-dimères** sont un mélange de fragments moléculaires provenant de la dégradation par le système fibrinolytique de la fibrine cross-linkée (Gaffney P.J., 1995). Ils sont utilisés en routine pour diagnostiquer les coagulations intravasculaires disséminées et en pathologie thrombœmbolique veineuse (en diagnostic négatif d'élimination) (Bounameaux H., 1997). Leur utilité pour prédire le risque thrombœmbolique post-opération n'est pas établie (Lowe G.D., 1997). Ils sont augmentés chez les patients ayant une pathologie artérielle (Lee A.J., 1995) et chez les patients en fibrillation auriculaire (Lip G.Y., 1995).

Dans des échantillons de population générale, leur taux augmente avec l'âge et le tabagisme (Smith F.B., 1993). Dans des études prospectives, leur taux augmenté est prédictif d'accidents thrombotiques artériels en population générale (figure 7) (Lowe G.D.,

1998) et chez des patients souffrant d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (Smith F.B., 1998).



Ajusté pour l'âge

Ajusté pour le cholestérol total et HDL, tabac, PAS, BMI, antécédents familiaux d'idM avant 55 ans. temps du prélèvement, et signes de pathologie ischémique à l'entrée dans l'étude.

modifié d'après Lowe & al., Thromb Haemost, 1998

Figure 7 : *risque relatif d'événements cardio-vasculaires par quintiles de D-dimères plasmatiques (par rapport au quintile inférieur 1,998 hommes âgés de 45 à 65 ans Caerphilly Study)*

Ils sont dans cette population corrélés à la gravité, à l'évolutivité de l'atteinte (Lassila R., 1993) mais aussi à l'évolution des pontages artériels périphériques (Woodburn K.R., 1996).

Toutes les études qui l'ont évalué ont montré de façon uniforme, que les **D-dimères** plasmatiques qui reflètent la formation de fibrine et sa reprise par le système fibrinolytique, sont associés avec une incidence accrue d'accidents ischémiques coronaires (Ridker P.M., 1994) (Smith F.B., 1987) (Lowe G.D., 1998) (Cushman M., 1999) (Kœnig W., 2001) (Folson A.R., 2001).

Dans la majorité des études, l'association positive persiste même après ajustement pour tous les autres facteurs de risque (Ridker, 1994) (Lowe G.D., 1998) (Cushman M., 1999) (Folsom A.R., 2001), y compris le **fibrinogène** et les marqueurs d'inflammation. Par exemple dans l'étude ARIC après ajustement sur l'ensemble des facteurs de risque, le risque relatif conféré au patient se situant dans le quartile le plus fort de distribution des valeurs de **D-dimères** par comparaison au quartile le plus faible était de 4,21 (Folsom A.R., 2001). Bien qu'il ait été montré que l'augmentation des **D-dimères** chez les sujets jeunes reflète une réponse fibrinolytique augmentée (Thogersen A.M., 1998), l'augmentation des **D-dimères** marqueurs de risque cardio-vasculaire semble donc identifier les sujets à formation de fibrine augmentée plus que les sujets à excès de fibrinolyse. Comme d'autre part les **D-dimères** ont aussi été rapportés être positivement corrélés au taux plasmatique du **fibrinogène** et au taux plasmatique des fragments 1+2 d'activation de la prothrombine (Thogersen A.M., 1998), c'est bien l'activation de la coagulation et l'importance du réseau de fibrine formé qui semble être corrélés avec les **D-dimères**.

Si les **D-dimères** sont mesurés en sang veineux et artériel (par exemple dans un membre atteint d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs) les taux sont similaires et

refléteraient donc le niveau d'activation générale plus que la production immédiate locale (Woller T., 1999). Il serait intéressant d'évaluer une prédictibilité :

– des accidents thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire et sur prothèses valvulaires,

– de l'évolution des syndromes douloureux thoraciques,

– d'aider au diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux.

VII.6- Conclusions

Au total dans la détermination du risque cardio-vasculaire et en particulier coronaire le laboratoire d'**hémostase** joue un rôle dans l'identification des sujets à risque majoré, mais il n'est pas encore habituel dans la clinique pratique quotidienne, de modifier ou d'adapter la prise en charge des patients en fonction de ces marqueurs.

La plupart des marqueurs phénotypiques que nous avons passés en revue sont une dépendance génétique et influencés par des polymorphismes décrits sur les gènes correspondants. Mais d'une manière générale, contrairement à la prédictibilité des phénotypes sur le risque et à l'effet consistant du génotype sur le phénotype, les liens génotypes-risque cardio-vasculaire sont beaucoup moins établis et sont encore moins actuellement d'utilité pratique. Cependant, il est envisageable que l'avenir se dessine vers un score de risque qui associera la plupart de ces marqueurs. De ce fait, s'ajouteront aux marqueurs phénotypiques, les marqueurs génotypiques qui, bien que portant individuellement un risque très faible, pourront alors par leur association multiple, porter un risque qui deviendra significatif, consistant et donc utile en clinique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BAKER R.I., EIKELBOOM J., LOFTHOUSE E. et al. Platelet glycoprotein Ibalpha Kozak polymorphism is associated with an increased risk of ischemic stroke, *Blood*, 2001, 98 : 36-40.

BAUER K.A., HUMPHRIES S., SMILLIE B. et al. Prothrombin activation is increased among asymptomatic carriers of the prothrombin G20210A and factor V Arg506Gln mutations, Thromb Haemost., 2000, 84 : 396-400.

BAUMANN R.E., HENSCHEN A.H. Human fibrinogen polymorphic site analysis by restriction endonuclease digestion and allele-specific polymerase chain reaction amplification : identification of polymorphisms at positions A alpha 312 and B beta 448. Blood, 1993, 82 : 2117-2124.

BAVENHOLM P., DE FAIRE U., LANDOU C. et al. Progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients is linked to disturbances of carbohydrate and lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function, Eur Heart J., 1998, 19 : 402-410.

BEHAGUE I., POIRIER O., NICAUD V. et al. Beta fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. The ECTIM Study. Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde. Circulation, 1996, 93 : 440-449.

BLANN A.D. von Willebrand factor and atherosclerosis. Circulation, 1993, 88 : 1962-1963.

BONEU B., LEGER P., ARNAUD C. Haemostatic system activation and prediction of vascular events in patients presenting with stable peripheral arterial disease of moderate severity. Royat Study Group, Blood Coagul Fibrinolysis, 1998, 9 : 129-135.

BOUNAMEAUX H., DE MOERLOOSE P., PERRIER A. et al. D-dimer testing in suspected venous thrombœmbolism : an update, QJM, 1997, 90 : 437-442.

BRATTSTROM L. Common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene offers no support for mild hyperhomocysteinemia being a causal risk factor for cardiovascular disease, Circulation, 1997, 96 : 3805-3807.

Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, BMJ, 2002, 324 : 71-86.

COOPER J.A., MILLER G.J., BAUER K.A. et al. Comparison of novel hemostatic factors and conventional risk factors for prediction of coronary heart disease, Circulation, 2000, 102 : 2816-2822.

CURRAN J.M., EVANS A., ARVEILER D. et al. The alpha fibrinogen T/A312 polymorphism in the ECTIM study, Thromb Haemost, 1998, 79 : 1057-1058.

CUSHMAN M., LEMAITRE R.N., KULLER L.H. et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The Cardiovascular Health Study, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1999, 19 : 493-498.

DANESH J., COLLINS R., PETO R. et al. Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate : meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease, Eur. Heart. J., 2000, 21 : 515-520.

DANESH J., COLLINS R., APPLEBY P. et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease : meta-analyses of prospective studies, JAMA, 1998, 279 : 1477-1482.

DOGGEN C.J., BERTINA R.M., CATS V.M. et al. Fibrinogen polymorphisms are not associated with the risk of myocardial infarction, Br. J. Haematol., 2000, 110 : 935-938.

DROUET L., PAOLUCCI F., PASQUALINI N. et al. Plasma gamma'/gamma fibrinogen ratio, a marker of arterial thrombotic activity : a new potential cardiovascular risk factor ? Blood Coagul Fibrinolysis, 1999, 10 Suppl 1 : S35-S39.

FATAH K., SILVEIRA A., TORNVALL P. et al. Proneness to formation of tight and rigid fibrin gel structures in men with myocardial infarction at a young age, Thromb. Haemost., 1996, 76 : 535-540.

FOLSOM A.R., WU K.K., ROSAMOND W.D. et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease : the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1997, 96 : 1102-1108.

FOLSOM AR. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease : an epidemiologic view, Thromb. Haemost., 2001, 86 : 366-373.

FOLSOM A.R., ALEKSIC N., PARK E. et al. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease : the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Arterioscler, Thromb. Vasc. Biol., 2001, 21 : 611-617.

FOLSOM A.R, WU K.K., DAVIS C.E. et al. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. Atherosclerosis, 1991, 91 : 191-205.

FOLSOM A.R., ROSAMOND W.D., SHAHAR E. et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators, Circulation, 1999, 100 : 736-742.

DE FRANCHIS R., FERMO I., MAZZOLA G. et al. Contribution of the cystathionine beta-synthase gene(844ins68) polymorphism to the risk of early-onset venous and arterial occlusive disease and of fasting hyperhomocysteinemia, Thromb. Haemost., 2000, 84 : 576-582.

GAFFNEY P.J., EDGELL T., CREIGHTON-KEMPSFORD L.J. et al. Fibrin degradation product (FnDP) assays : analysis of standardization issues and target antigens in plasma; Br. J. Haematol., 1995, 90 : 187-194.

GATTONE M., IACOVIELLO L., COLOMBO M. et al. Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus seropositivity, inflammatory markers, and the risk of myocardial infarction at a young age, Am. Heart. J., 2001, 142 : 633-640.

GIRELLI D., RUSSO C., FERRARESI P. et al. Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease, N. Engl. J. Med., 2000, 343 : 774-780.

GRANT P.J., HUMPHRIES S.E. Genetic determinants of arterial thrombosis. Baillieres Best Pract. Res. Clin. Haematol., 1999, 12 : 505-532

HAFFNER S.M., D'AGOSTINO R., MYKKANEN L. et al. Proinsulin and insulin concentrations in relation to carotid wall thickness : Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Stroke, 1998, 29 : 1498-1503.

HEINRICH J., BALLEISEN L., SCHULTE H. et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men, Arterioscler. Thromb., 1994, 14 : 54-59.

HUMPHRIES S.E., LUONG L.A., MONTGOMERY H.E. et al. Gene-environment interaction in the determination of levels of plasma fibrinogen, Thromb. Haemost., 1999, 82 : 818-825.

JUNKER R., HEINRICH J., SCHULTE H. et al. Coagulation factor VII and the risk of coronary heart disease in healthy men, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997, 17 : 1539-1544.

KANNEL W.B., WOLF P.A., CASTELLI W.P. et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study, JAMA, 1987, 258 : 1183-1186.

KARIO K., MATSUO T., KOBAYASHI H. et al. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1995, 15 : 1114-1120.

KŒNIG W., ROTHENBACHER D., HOFFMEISTER A. et al. Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease : results of a large case-control study, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2001, 21 : 1701-1705.

IACOVIELLO L., DI CASTELNUOVO A., DE KNIJFF P. et al. Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction, N. Engl. J. Med., 1998, 338 : 79-85.

IACOVIELLO L., VISCHETTI M., ZITO F. et al. Genes encoding fibrinogen and cardiovascular risk, Hypertension, 2001, 38 : 1199-1203.

LASSILA R., PELTONEN S., LEPANTALO M. et al. Severity of peripheral atherosclerosis is associated with fibrinogen and degradation of cross-linked fibrin, Arterioscler. Thromb., 1993, 13 : 1738-1742.

LEE A.J., FOWKES F.G., LOWE G.D. et al. Fibrinogen, factor VII and PAI-1 genotypes and the risk of coronary and peripheral atherosclerosis : Edinburgh Artery Study, Thromb. Haemost., 1999, 81 : 553-560.

LEE A.J., FOWKES F.G., LOWE G.D. et al. Fibrin D-dimer, haemostatic factors and peripheral arterial disease, Thromb. Haemost., 1995, 74 : 828-832.

LEVENSON J., GIRAL P., RAZAVIAN M. et al. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1995, 15 : 1263-1268.

LIP G.Y., LOWE G.D., RUMLEY A. et al. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation : effects of warfarin treatment, Br. Heart. J., 1995, 73 : 527-533.

LOWE G.D., YARNELL J.W., SWEETNAM P.M. et al. Fibrin D-dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Study, Thromb. Haemost., 1998, 79 : 129-133.

LOWE G.D. Prediction of postoperative deep-vein thrombosis, Thromb. Haemost., 1997, 78 : 47-52.

MA J., HENNEKENS C.H., RIDKER P.M. et al. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study, J. Am. Coll. Cardiol., 1999, 33 : 1347-1352.

DE MAAT M.P., KASTELEIN J.J., JUKEMA J.W. et al. -455G/A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men : proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1998, 18 : 265-271.

McENTEGART A., CAPELL H.A., CRERAN D. et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis, Rheumatology (Oxford), 2001, 40 : 640-644.

MANZOLI A., ANDREOTTI F., LEONE A.M. et al. Vascular and haemostatic gene polymorphisms associated with non-fatal myocardial infarction : a critical review; Ital. Heart. J., 2000, 1 : 184-193.

MARESCA G., DI BLASIO A., MARCHIOLI R. et al. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction : an update, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1999, 19 : 1368-1377.

MAZOYER E., SCHAISON F., AMIRAL J., et al. Activité fibrinolytique à la phase aiguë des syndromes coronariens : elle est diminuée dans l'infarctus du myocarde et normale dans l'angor instable. GEHT Marseille. 1998. Abstract McAndrew PE, Brandt JT, Pearl DK et al. The incidence of the gene for thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase in African Americans, Thromb. Res., 1996, 83 : 195-198.

MEADE T.W., COOPER J.A., STIRLING Y. et al. Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease, Br. J. Haematol. JID - 0372544, 1994, 88 : 601-607.

MEADE T.W., MELLOWS S., BROZOVIC M. et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease : principal results of the Northwick Park Heart Study, Lancet, 1986, 2 : 533-537.

MILLER G.J., STIRLING Y., ESNOUF M.P. et al. Factor VII-deficient substrate plasmas depleted of protein C raise the sensitivity of the factor VII bio-assay to activated factor VII : an international study, Thromb. Haemost., 1994, 71 : 38-48.

MIRSHAHI F., VASSE M., VINCENT L. et al. Fibrinogen : a vascular risk factor, why ? Contributing effect of oncostatin M on both fibrinogen biosynthesis by hepatocytes and participation in atherothrombotic risk related to modifications of endothelial cells. Ann. N. Y. Acad. Sci., 2001, 936 : 621-624.

MONTALESCOT G., ANKRI A., VICAUT E et al. Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis, Circulation, 1995, 92 : 31-38.

MONTALESCOT G., PHILIPPE F., ANKRI A. et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease : beneficial effects of enoxaparin. French Investigators of the ESSENCE Trial, Circulation, 1998, 98 : 294-299.

MONTALESCOT G., COLLET J.P., LISON L. et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. J. Am. Coll. Cardiol. JID - 8301365. 2000, 36 : 110-114.

MORROW D.A., RIDKER P.M. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk, Med. Clin. North. Am., 2000, 84 : 149-61, ix.

NIEUWENHUIZEN W. Biochemistry and measurement of fibrinogen, Eur. Heart. J., 1995, 16 Suppl A : 6-10.

PACKARD C.J., O'REILLY D.S., CASLAKE M.J. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group, N. Engl. J. Med., 2000, 343 : 1148-1155.

PALMIERI V., CELENTANO A., ROMAN M.J. et al. Fibrinogen and preclinical echocardiographic target organ damage : the strong heart study, Hypertension, 2001, 38 : 1068-1074.

RIDKER P.M., HENNEKENS C.H., CERSKUS A. et al. Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men, Circulation, 1994, 90 : 2236-2240.

RUGGERI Z.M., WARE J. The structure and function of von Willebrand factor, Thromb. Haemost., 1992, 67 : 594-599.

RUMLEY A., LOWE G.D., SWEETNAM P.M. et al. Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Heart Study, Br. J. Haematol., 1999, 105 : 110-116.

SALOMAA V., MATEI C., ALEKSIC N. et al. Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study : a case-cohort study, Lancet, 1999, 353 : 1729-1734.

SALOMAA V., STINSON V., KARK J.D. et al. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study, Circulation, 1995, 91 : 284-290.

SATO S., NAKAMURA M., IIDA M. et al. Plasma fibrinogen and coronary heart disease in urban Japanese, Am. J. Epidemiol. JID - 7910653, 2000, 152 : 420-423.

SCHMIDT H., SCHMIDT R., NIEDERKORN K. et al. Beta-fibrinogen gene polymorphism (C148→T) is associated with carotid atherosclerosis : results of the Austrian Stroke Prevention Study, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1998, 18 : 487-492.

SIMMONDS R.E., HERMIDA J., REZENDE S.M. et al. Haemostatic genetic risk factors in arterial thrombosis, Thromb. Haemost., 2001, 86 : 374-385.

SMITH F.B., LEE A.J., HAU C.M. et al. Plasma fibrinogen, haemostatic factors and prediction of peripheral arterial disease in the Edinburgh Artery Study, Blood Coagul. Fibrinolysis., 2000, 11 : 43-50.

SMITH F.B., LEE A.J., FOWKES F.G. et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997, 17 : 3321-3325.

SMITH F.B., LOWE G.D., FOWKES F.G. et al. Smoking, haemostatic factors and lipid peroxides in a population case control study of peripheral arterial disease, Atherosclerosis, 1993, 102 : 155-162.

SMITH F.B., RUMLEY A., LEE A.J. et al. Haemostatic factors and prediction of ischaemic heart disease and stroke in claudicants, Br. J. Haematol., 1998, 100 : 758-763.

SOBEL B.E., WOODCOCK-MITCHELL J., SCHNEIDER D.J. et al. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2

diabetic compared with nondiabetic patients : a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence, Circulation, 1998, 97 : 2213-2221.

STAMPFER M.J., MALINOW M.R., WILLETT W.C. et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians, JAMA, 1992, 268 : 877-881.

THAMBYRAJAH J., LANDRAY M.J., JONES H.J. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on endothelial function in patients with coronary artery disease, J. Am. Coll. Cardiol., 2001, 37 : 1858-1863.

THAULOW E., ERIKSSEN J., SANDVIK L. et al. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men, Circulation, 1991, 84 : 613-617.

THOGERSEN A.M., JANSSON J.H., BOMAN K. et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women : evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor, Circulation, 1998, 98 : 2241-2247.

TRACY R.P., ARNOLD A.M., ETTINGER W. et al. The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly : results from the cardiovascular health study, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1999, 19 : 1776-1783.

TYBJAERG-HANSEN A., AGERHOLM-LARSEN B., HUMPHRIES S.E. et al. A common mutation (G-455 → A) in the beta-fibrinogen promoter is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease. A study of 9,127 individuals based on the Copenhagen City Heart Study, J. Clin. Invest., 1997, 99 : 3034-3039.

VEROEF P., STAMPFER M.J., BURING J.E. et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction : relation with vitamins B6, B12, and folate, Am. J. Epidemiol., 1996, 143 : 845-859.

WANG X.L., WANG J., McCREDIE R.M. et al. Polymorphisms of factor V, factor VII, and fibrinogen genes. Relevance to severity of coronary artery disease, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997, 17 : 246-251.

WILHELMSEN L., SVARDSUDD K., KORSAN-BENGTSEN K. et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction, N. Engl. J. Med., 1984, 311 : 501-505.

WOLLER T., LAWALL H., AMANN B. et al. Comparison of haemostatic parameters in arterial and venous blood from patients with peripheral arterial occlusive disease, Vasa, 1999, 28 : 10-14.

WOODBURN KR, RUMLEY A, LOWE GD et al. Clinical, biochemical, and rheologic factors affecting the outcome of infrainguinal bypass grafting, J. Vasc Surg., 1996, 24 : 639-646.

WOODWARD M., LOWE G.D., RUMLEY A. et al. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study, Eur. Heart. J., 1998, 19 : 55-62.

ZAREBA W., PANCIO G., MOSS A.J. et al. Increased level of von Willebrand factor is significantly and independently associated with diabetes in postinfarction patients. THROMBO Investigators, Thromb. Haemost., 2001 ; 86 :791-799.

ZHU M.M., WEEDON J., CLARK L.T. Meta-analysis of the association of platelet glycoprotein IIIa PlA1/A2 polymorphism with myocardial infarction, Am. J. Cardiol., 2000, 86 : 1000-5, A8.

ZITO F., DI CASTELNUOVO A., AMORE C. et al. Bcl I polymorphism in the fibrinogen beta-chain gene is associated with the risk of familial myocardial infarction by increasing plasma fibrinogen levels. A case-control study in a sample of GISSI-2 patients, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997, 17 : 3489-3494.

EXPLORATION GÉNÉTIQUE DES CARDIOPATHIES RYTHMIQUES HÉRÉDITAIRES

CLAIRE RODRIGUEZ-LAFRASSE

I. INTRODUCTION

Dans le domaine de la cardiologie, deux grands groupes de pathologies héréditaires primitives, les malformations congénitales et les **arythmies héréditaires**, ont récemment bénéficié des grandes avancées de la génétique moléculaire. Les **arythmies héréditaires** regroupent un ensemble de pathologies par trouble du rythme cardiaque, généralement transmises selon le mode autosomique dominant. L'expression clinique de ces pathologies est liée au type de protéine atteinte : canal ionique dans le **syndrome du QT-long** et le **syndrome de Brugada**, protéine sarcomérique dans la **myocardiopathie hypertrophique**, ou protéine du cytosquelette dans la **myocardiopathie dilatée** [pour revue Priori et al., 1999a ; Roberts & Brugada, 2000]. Le nombre de gènes localisés ou identifiés pour chacune d'entre elles est en permanente progression. La gravité de ces pathologies est liée à un risque élevé de **mort subite [**pour revue Towbin, 2001], qui survient le plus souvent chez le sujet jeune, apparemment en bonne santé. Le diagnostic moléculaire de ces affections présente donc un intérêt dans l'établissement du diagnostic (avant que le patient soit symptomatique), la mise en place d'une thérapeutique et le suivi des patients, ainsi que dans la compréhension du mécanisme physiopathologique.

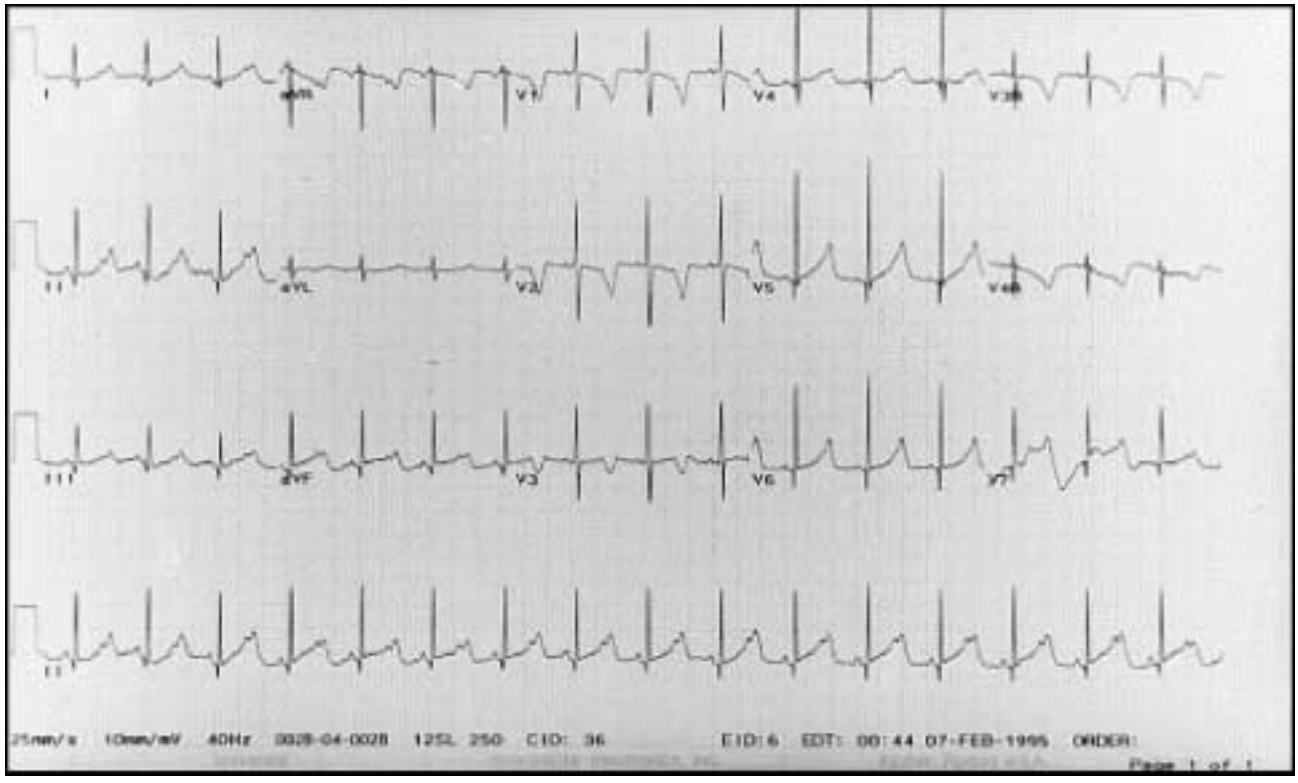
Ce chapitre a pour objectif de familiariser le Biologiste aux **arythmies héréditaires** les plus fréquentes, en insistant sur celles pour lesquelles il existe un outil de diagnostic moléculaire. La **stratégie diagnostique**, ainsi que les principales méthodes de biologie moléculaire utilisées par les centres hospitaliers prenant en charge ce type de pathologie seront envisagées. Une meilleure connaissance de ces pathologies permettra au Biologiste de conseiller une consultation spécialisée à tout patient souffrant de troubles du rythme et présentant une histoire familiale de mort subite.

II. LES ARYTHMIES HÉRÉDITAIRES

Par définition, un trouble du rythme est caractérisé par un rythme cardiaque anormalement rapide ou lent, permanent ou paroxystique. Dans certaines pathologies héréditaires, les troubles du rythme sont la seule anomalie décelable, alors que l'architecture et la fonction myocardiques apparaissent normales. Ces anomalies du rythme, transmises génétiquement, peuvent alors être considérées comme des troubles du rythme héréditaires primaires. Parmi les pathologies évoquées dans ce chapitre, seules celles touchant les canaux ioniques (ou canalopathies) correspondent à des arythmies pures.

II.1- Syndrome du QT-long congénital

Le **syndrome du QT-long** congénital (SQTL) est une pathologie héréditaire caractérisée par un allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme (ECG) (voir chapitre physiologie cardiaque), reflétant une prolongation anormale de la repolarisation ventriculaire (figure 1). Les signes cliniques présentent une grande variabilité, rendant le diagnostic parfois difficile [pour revue Ackerman, 1998 ; Towbin & Vatta, 2001]. Le risque majeur de ce syndrome est la survenue, chez certains sujets porteurs de l'affection, de syncopes par troubles du rythme ventriculaire pouvant conduire à la mort subite. Il s'agit de tachycardies ventriculaires polymorphes paroxystiques, entrecoupées de retours en rythme sinusal, appelées « torsades de pointes » (figure 2). Les syncopes apparaissent habituellement dans des situations de stress (émotion, sonnerie du réveil, du téléphone..) ou lors d'un exercice physique (sport intense, natation…), mais peuvent également survenir au repos ou pendant le sommeil. La **mort subite** peut survenir sans symptôme préalable.

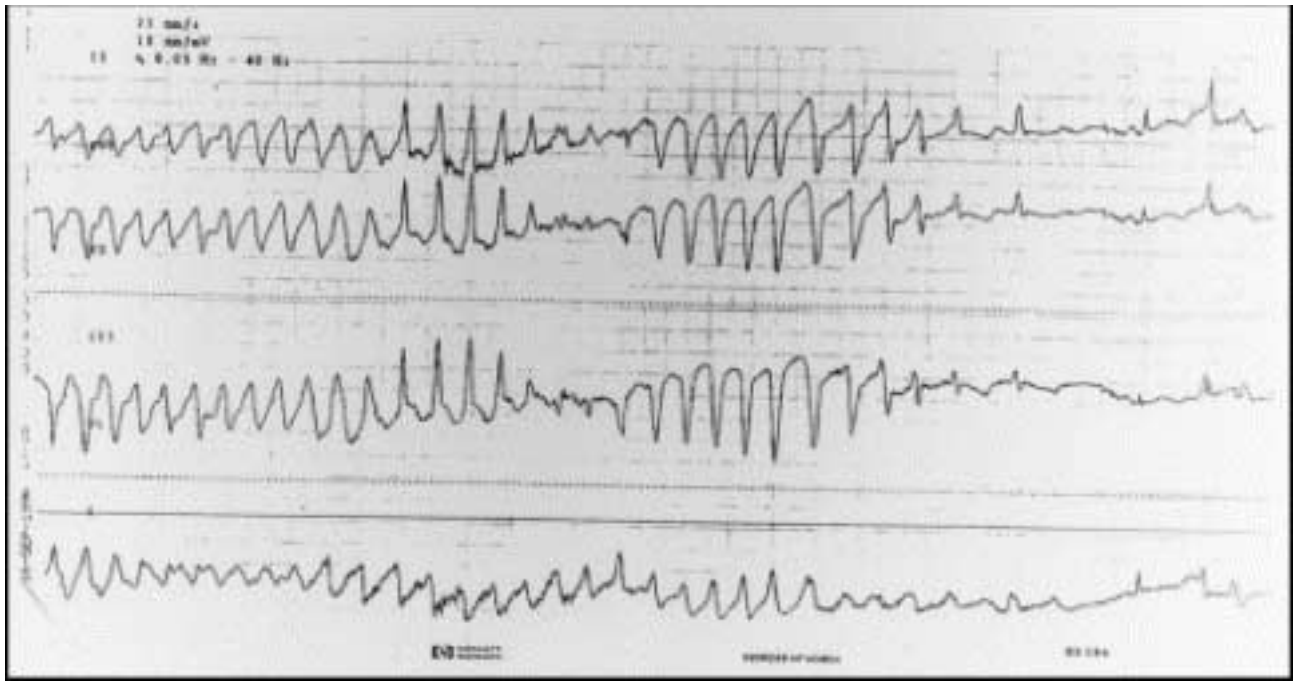


QTc : 500 ms ; déformation de l'onde T (dérivation II)

d'après Towbin et Vatta, Am. J. Med. (2001)

Figure 1 : *Électrocardiogramme 12 dérivations chez un patient atteint du syndrome du QT-long congénital*

Le syndrome de Romano-Ward (RWS) représente 90 % des cas et se transmet selon le mode autosomique dominant. Le syndrome de Jerwel et Lange-Nielsen (JLNS) est autosomique récessif et associé à une surdité congénitale (10 % des cas). Les anomalies cardiaques et l'allongement de l'espace QT sont plus sévères dans ce dernier, et le taux de mortalité plus élevé. Ces syndromes sont à opposer, du moins pour l'instant, aux syndromes du QT-long acquis



d’après Towbin et Vatta, Am. J. Med. (2001)

Figure 2 : *Électrocardiogramme chez un patient atteint du syndrome du QT-long congénital et présentant une tachycardie ventriculaire polymorphe paroxystique (ou torsades de pointes)*

révélés le plus souvent par la prise de médicament allongeant l'espace QT, mais aussi par une hypokaliémie ou une bradycardie sévère. Néanmoins la distinction entre les deux entités reste à débattre, les formes dites acquises pouvant n'être qu'une expression particulière des premières. L'incidence du **syndrome du QT-long** congénital n'est pas précisément établie, mais la mortalité annuelle est élevée, soit 5 à 20 % dans la première année qui suit le premier épisode de syncope.

Comme l’identification des sujets atteints n’est pas toujours facile, un score de probabilité a été établi pour aider le diagnostic dans les cas frontières, avant d'envisager un diagnostic génétique (voir tableau I). Les critères retenus tiennent compte des signes cliniques, des anomalies présentes à l’ECG et de l’histoire familiale. Un allongement anormal de l’espace QT à l'ECG est caractéristique de la maladie. Chez la plupart des patients, l’espace QT corrigé en fonction de la fréquence (QTc) est supérieur à 460 millisecondes (ms), la valeur normale étant inférieure à 440 ms. L’allongement du QT est cependant absent chez 5 à 10 % des porteurs qui peuvent malgré cela faire des syncopes et des arrêts cardiaques. L’espace QT peut varier d’un moment à l’autre chez un même sujet, l'examen ECG doit donc être répété avant d’être certain qu’un sujet issu d’une famille atteinte peut être identifié comme sain. Outre l’allongement anormal de l’espace QT, il existe souvent des modifications de la morphologie de l’onde T, qui elles aussi peuvent varier dans le temps.

Il est intéressant de signaler ici le rapport qui a pu être établi entre l'allongement de l'espace QT et la **mort subite** du nouveau-né. En effet, une étude prospective réalisée chez 33 034 nouveau-nés à qui on a réalisé un ECG à l'âge de 1 mois, a permis de démontrer que parmi ceux-ci 24, allaient décéder de la **mort subite** du nouveau-né dans leur première année, dont 12 qui avaient un QTc supérieur à 440ms [Schwartz et al., 1998].

***Tableau 1** : Critères diagnostiques du syndrome du QT-long*

Critères électrocardiographiques	Points
A. QTc	
> 480 ms	3
460-470 ms	2
450 ms (homme)	1
B. Torsades de pointes	2
C. Alternance de l'onde T	1
D. Onde T déformée dans 3 dérivations	1
E. Fréquence cardiaque basse pour l'âge	0,5
Histoire clinique	
A. Syncopes	
A l'effort	2
En dehors de l'effort	1
B. Surdité congénitale	0,5
Histoire familiale	
A. Membres de la famille porteurs d'un syndrome du QT-long	1
B. Mort subite cardiaque inexpliquée chez des membres de la famille immédiate, de moins de 30 ans	0,5

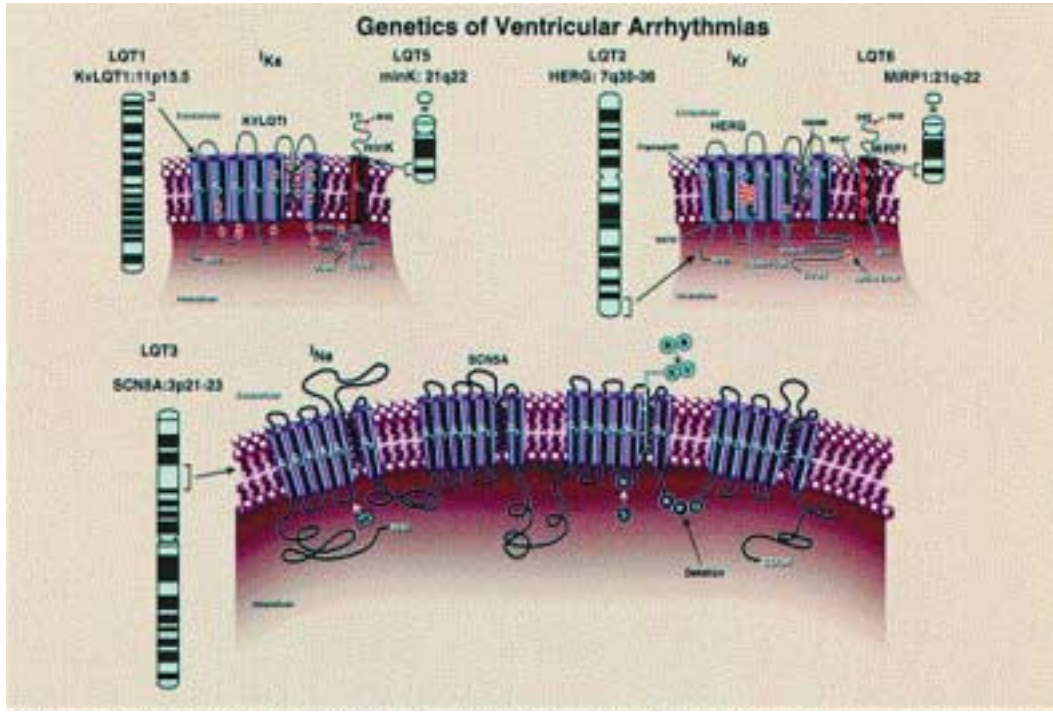
d'après Leenhardt et al., Arch. Mal. Cœur Vaiss. (2000)
score > 1 : faible probabilité de syndrome du QT-long
score entre 2 et 3 : probabilité intermédiaire
score > 4 : forte probabilité

II.1.1- Hétérogénéité génétique du syndrome du QT-long congénital

Six loci et 5 gènes (LQT1 à LQT6) sont d'ores et déjà impliqués dans le syndrome de Romano-Ward (voir figure 3). Ils codent des protéines qui ont une fonction de canal ionique et sont responsables de l'activité électrique de la cellule cardiaque. KCNQ1 (ou KVLQT1, autre appellation) (LQT1) en 11p15.5 et HERG (LQT2) en 7q35-36 codent les sous-unités α de canaux potassiques cardiaques respectivement responsables des courants potassiques lent (Iks) et rapide (Ikr). SCN5A (LQT3) en 3p21 code la sous-unité α d'un canal sodique [pour revue Guicheney et al., 1998]. L'examen de leur séquence protéique montre l'existence de 6 domaines transmembranaires numérotés de S1 à S6, ainsi que d'un pore permettant les échanges ioniques (voir figure 3). KCNE1 (LQT5) en 21q22.2 et KCNE2 (LQT6) en 21q22.1 codent les protéines régulatrices MinK et MiRP1 associées respectivement aux canaux potassiques KCNQ1 et HERG (figure 3). Le quatrième locus (LQT4 en 4q25-27) n'est pas encore identifié.

KCNQ1 et KCNE1 ont été mis en cause dans le syndrome de Jervell et Lange-Nielson. Leur rôle dans le contrôle de l'homéostasie de l'endolymphe pourrait expliquer la surdité observée chez ces patients.

Une mutation sur l'un des gènes LQT1 à LQT6 altère le potentiel d'action cellulaire. Il en résulte selon le type de canal ionique atteint, un courant potassique sortant ou un courant sodique entrant persistant, entraînant un allongement du temps de repolarisation ventriculaire et donc de l'espace QT. Les gènes les plus fréquemment impliqués dans le syndrome de Romano-Ward sont KCNQ1 (42 % des mutations) et HERG (45 %). SCN5A n'est responsable que de 8 % des formes et enfin les mutations portées par KCNE1, KCNE2 ne représentent respectivement que 2 et 3 % du total. Il est difficile d'évaluer le nombre de mutations présentes sur l'ensemble des 5 gènes, cependant une revue récente de la littérature l'a estimé à 177 mutations différentes [Splawski et al., 2000]. Il s'agit en majorité (72 % des cas), de mutations faux-sens (changeant l'acide aminé codé), les autres mutations se répartissent entre non-sens (conduisant à une protéine tronquée), touchant le site d'épissage, des délétions et des modifications du cadre de lecture.



d'après Towbin et Vatta, Am. J. Med. (2001)

Figure 3 : *Localisation chromosomique des gènes impliqués dans le syndrome du QT-long congénital et structure des canaux ioniques qui leur sont associés*

II.1.2- Relations génotype-phénotype

Parmi les **arythmies héréditaires**, c'est clairement dans le **syndrome du QT-long** congénital que les **relations génotype-phénotype** sont les mieux définies [Zareba et al., 1998 ; Schwartz, 2001].

En ce qui concerne l'adaptation de la repolarisation et les circonstances de survenue des accidents rythmiques, il existe des variations parfois importantes entre les 6 gènes. LQT1 et LQT2 présentent une repolarisation qui ne se normalise pas à l'effort, les accidents syncopaux et les morts subites surviennent donc le plus souvent lors d'un stress. La repolarisation de LQT3 (canal sodique) est très anormale au repos et a tendance à se normaliser à l'effort, et les syncopes ou morts subites surviennent le plus souvent au repos, voire pendant le sommeil. Chacun des trois loci (KCNQ1, HERG et SCN5A) a pu être associé à une modification différente du profil d'onde T. Cette observation pourrait être un élément d'orientation vers un locus préférentiellement impliqué, chez des patients présentant un profil d'onde T anormal.

La probabilité cumulative de mortalité est supérieure pour les patients porteurs d'une mutation sur LQT1 par rapport à LQT2 et LQT3 jusqu'à 15 ans, mais devient identique entre les 3 gènes si la population est considérée jusqu'à 40 ans. Le génotype influence la probabilité et la létalité des évènements cardiaques, indépendamment de l'importance de l'allongement de l'espace QT.

Si l'on considère les relations entre localisation de la mutation et forme clinique, schématiquement, les phénotypes les plus sévères sont associés à des mutations de KCNQ1 ou HERG dans les régions codant le domaine transmembranaire (domaine P et boucles S4-S5) de la protéine canal (voir figure 3). Les mutations dans les boucles S2-S3 semblent donner des formes moins sévères. Enfin les mutations dans le domaine C- ou N-terminal sont associées à une expression phénotypique moins sévère (avec un pourcentage de syncope et de **mort subite**

significativement inférieur aux porteurs d'autres mutations) et pourraient correspondre à l'état de prédisposition au **syndrome du QT-long** acquis. Un polymorphisme du gène KCNE2 (variation non pathologique de la séquence nucléotidique d'un gène) retrouvé chez 1,6 % de la population générale, a pu être associé au risque de déclencher une arythmie sous traitement antiseptique de type sulfaméthoxazole [Sesti et al., 2000]. Ces deux constatations attirent l'attention sur un certain nombre de médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointes chez les sujets présentant une prédisposition génétique. Il s'agit de médicaments en vente libre ou largement prescrits, listés dans le tableau II, et dont la connaissance pourra être importante pour le Biologiste.

Tableau II : *Agents pharmacologiques susceptibles d'allonger l'espace QT et d'induire des torsades de pointes (TdP)*

	TdP		TdP
Anti-arythmiques	+	**Antibiotiques et anti-palludéens**	
Ajmaline	+	Amantadine	+
Almokalant	+	Clarythromycine	+
Amiodarone	+	Chloroquine	+
Aprindine	+	Cotrimoxazole	+
Azimilide	+	Érythromycine	+
Brétylium	+	Grépafloxacine	+
Clofilium	+	Halofantrine	+
Dofétilide	+	Kétoconazole	+
Disopyramide	+	Pentamidine	+
Ibutilide	+	Quinine	+
N-acétyl-procaïnamide	+	Spiramycine	+
Procaïnamide	+	Sparfloxacine	
Prapafénone	+		
Quinidine	+		
Sematilide	+		
Sotalol			
Vasodilatateurs/anti-ischémiques		**Anti-histaminiques**	
Bépridil	+	Astémizole	+
Lipoflazine	+	Diphenhydramine	+
Prénylamine	+	Ebastine	
Papavérine	+	Hydroxyzine	
		Terfénadine	+
Agents psychotropes		**Autres**	
Amitryptiline	+	Budipine	+
Clomipramine		Cisapride	+
Hydrate de Chloral	+	Probucol	+
Chlorpromazine	+	Térodiline	+
Citalopram	+	Vasopressine	+
Désipramine	+		
Doxépin	+		
Dropéridol	+		
Fluphénazine			
Halopéridol	+		
Imipramine	+		
Lithium	+		
Maprotiline			
Mésoridazine			
Nortryptiline			
Péricycline	+		
Pimozide			
Prochlorpérazine	+		
Sertindole	+		
Sultopride	+		
Thioridazine	+		
Timipérone			
Trifluoropérazine	+		
Zimeldine			

d'après Haverkamp et al., Eur. Heart. J. (2000)

Bien que classiquement transmis selon un mode autosomique dominant, le syndrome de Romano-Ward semble plus affecter les femmes que les hommes. La contribution de « gènes modificateurs » qui interviendraient en augmentant l'espace QT chez les femmes et en le diminuant chez les hommes pourrait expliquer ce phénomène. L'observation de la prépondérance des torsades de pointe induites par certains agents pharmacologiques chez les femmes, est un argument supplémentaire permettant d'envisager de réunir, dans une même explication physiopathologique, les arythmies congénitales et acquises.

Les éléments de la **relation phénotype-génotype** ont une influence sur les choix thérapeutiques. Chez les patients symptomatiques porteurs d'une anomalie d'un canal potassique, le traitement de choix est représenté par les β-bloquants, mais environ 5 à 10 % des patients ne répondent pas à ce traitement. Les β-bloquants permettent de réduire très significativement le risque de mortalité par **mort subite**. Le risque de 50 % à 10 ans pour un patient symptomatique avec une forme sévère, diminue à 8 % à 5 ans. Dans de plus rares cas, les cliniciens ont recours à l'implantation d'un stimulateur cardiaque auriculaire à fréquence asservie, à la stellectomie gauche, voire à l'implantation d'un défibrillateur. Chez les patients asymptomatiques, une thérapeutique préventive par β-bloquants sera discutée au cas par cas. Enfin, les patients porteurs d'une anomalie du canal sodique (SCN5A) seront préférentiellement traités par un sodium-bloqueur comme la méxilétine.

II.2- SYNDROME DE BRUGADA

Les troubles du rythme présents dans le **syndrome de Brugada** combinent un bloc de branche droit, un sus-décalage du segment ST à l'ECG dans les dérivations précordiales, sans allongement de l'espace QT, pouvant évoluer vers la fibrillation ventriculaire et la **mort subite** [voir Towbin, 2001].

Le gène SCN5A a également été mis en cause dans cette pathologie. Les mutations identifiées dans ce syndrome conduisent à une perte de fonction du canal sodique contrairement au **syndrome du QT-long** pour lequel une mutation du gène SCN5A conduit à un gain de fonction, permettant ainsi d'expliquer les expressions cliniques différentes. L'identification d'autres gènes responsables du **syndrome de Brugada** est certainement à attendre.

II.3- DYSPLASIE ARYTHMOGÈNE DU VENTRICULE DROIT

La **dysplasie arythmogène du ventricule droit** est une myocardiopathie familiale d'origine inconnue, caractérisée par une perte progressive de myocytes qui sont remplacés par du tissu fibreux et graisseux, conduisant à la dilatation du ventricule et à l'altération de sa fonction contractile [voir Towbin, 2001]. Elle débute exclusivement dans le ventricule droit, mais peut s'étendre plus tardivement à l'autre ventricule. Elle se caractérise cliniquement par une arythmie, une insuffisance cardiaque et la survenue potentielle de **mort subite**. C'est une cause fréquente de **mort subite** chez le jeune athlète, et permettrait d'expliquer 22 % d'entre elles. La mortalité est de 2,5 % par an des sujets porteurs, souvent sans signe clinique d'appel. Aucun gène n'a été identifié à ce jour, par contre 5 loci ont été localisés en 14q23, 1q42, 2q32, 3p23 et 10p12-p14. Le diagnostic génétique n'est donc pas disponible pour cette pathologie. Il est cependant possible, pour les équipes de recherche travaillant sur cette pathologie, de faire une étude de liaison dans les grandes familles présentant plusieurs sujets cliniquement atteints.

II.4- MYOCARDIOPATHIES HYPERTROPHIQUES

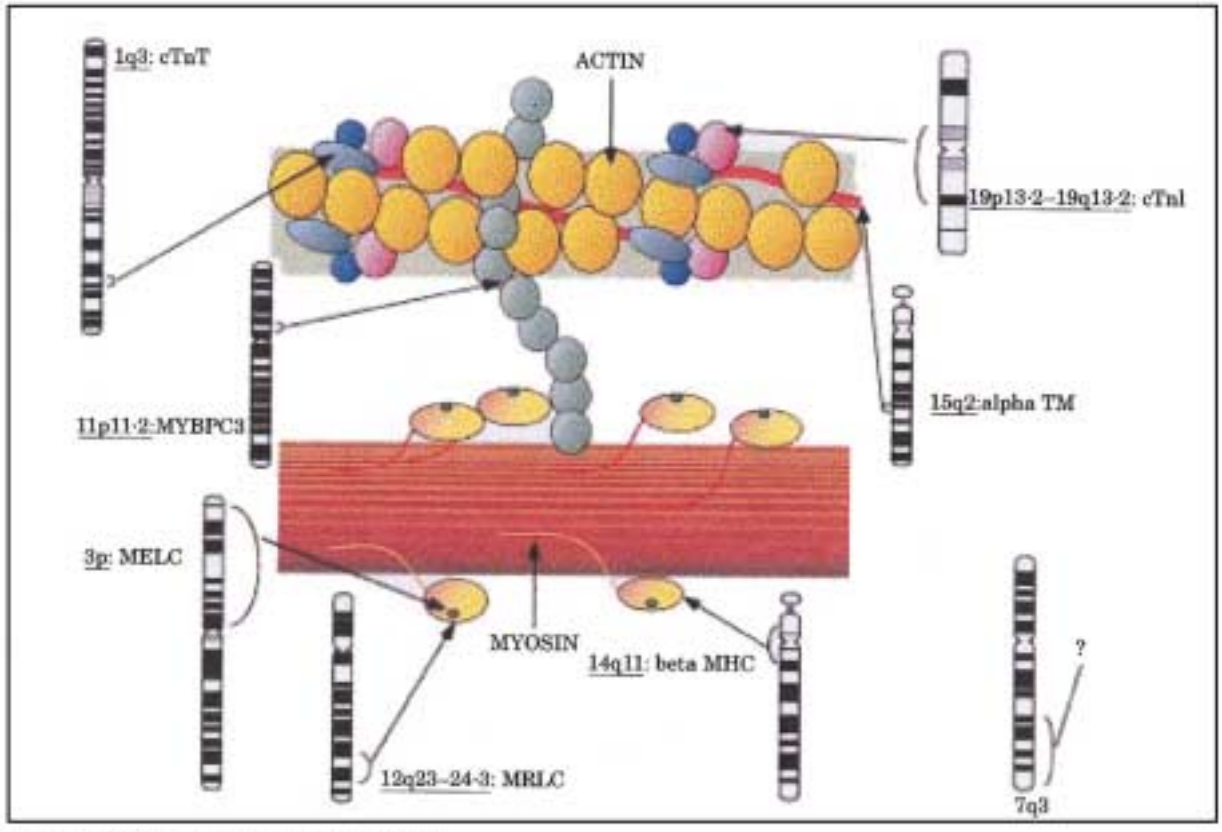
La **myocardiopathie hypertrophique** se distingue des 3 pathologies précédentes sur le plan clinique et physio-pathologique [pour revue Sadoul et al., 1999]. Elle est caractérisée par une hypertrophie du ventricule gauche sans dilatation, en absence de toute autre maladie qui pourrait provoquer une augmentation de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche. L'hypertrophie est généralement asymétrique, prédominante dans le septum interventriculaire. Elle présente une grande variété de manifestations cliniques : syncopes, vertiges, douleurs thoraciques, dyspnée, arythmie. L'évolution de la maladie est également très variable et pour une large part imprévisible. La gravité de la maladie est liée au risque d'obstruction intraventriculaire, à celui d'insuffisance cardiaque, mais aussi à la survenue de **mort subite** à l'effort évaluée à 5 % par an, qui peut être la première manifestation de la maladie. L'évaluation du risque est rendue difficile par le fait que de nombreux porteurs sont asymptomatiques. La **myocardiopathie hypertrophique** représente la première cause organique de mortalité de l'adulte jeune. Elle permet d'expliquer un grand nombre de morts subites chez le jeune athlète. La **myocardiopathie hypertrophique** est une pathologie relativement fréquente puisque sa prévalence est actuellement estimée à 1 pour 500 environ. Si cette maladie est assez fréquente, son expression clinique est très variable puisque tous les extrêmes peuvent se voir entre une hypertrophie quasi asymptomatique et les formes gravissimes familiales avec morts subites multiples. L'incidence de la **mort subite** est estimée à 3-4 % par an chez l'adulte et jusqu'à 6 % chez l'enfant et l'adolescent. Au-delà de 40 ans, le risque potentiel n'est plus que de 1 à 2 %.

Le critère majeur du diagnostic est représenté par une épaisseur pariétale supérieure à 13 mm à l'échographie cardiaque. Si l'échographie n'est pas suffisamment évocatrice, l'existence d'ondes Q anormales et de changements marqués ST-T à l'ECG permettent de confirmer le diagnostic. D'un point de vue histologique, la **myocardiopathie hypertrophique** est caractérisée par une désorganisation myocytaire, les cellules perdant leur orientation régulière jusqu'à former des angles droits. Les myocytes sont hypertrophiés et l'importance quantitative de cette désorganisation cellulaire est le marqueur anatomo-pathologique de la maladie. Le problème du clinicien est de poser le diagnostic de **myocardiopathie hypertrophique**, mais aussi d'apprécier le risque du patient, surtout chez les adolescents et jeunes adultes, puisque passé 40 ans, le pronostic de la maladie est meilleur.

II.4.1- Hétérogénéité génétique de la myocardiopathie hypertrophique

Tous les gènes morbides identifiés codent des constituants de l'appareil contractile du cardiomyocyte (voir figure 4) : 3 protéines contractiles : chaîne lourde béta de la myosine cardiaque (MYH7, la première identifiée en 1990), chaîne légère essentielle de la myosine, chaîne légère régulatrice de la myosine ; 3 protéines associées : troponine T, troponine I cardiaque et alpha tropomyosine, et enfin une protéine liant la myosine : protéine C cardiaque (MYBPC3) [pour revue Bonne et al., 1998a]. D'autres gènes restent encore à identifier, en particulier un gène déjà localisé au chromosome 7, par une analyse de liaison.

Dans la **myocardiopathie hypertrophique**, la protéine mutée perturbe les interactions entre les protéines du sarcomère, avec pour conséquence une altération de la fonction contractile, produisant secondairement une hypertrophie et une désorganisation des myocytes.



d'après Priori et al., Eur. J. Heart (1999b)

alphaTM: alpha tropomyosine ; bêta MHC: chaîne lourde bêta de la myosine ; cTnI: troponine I ; cTnT: troponine T ; MELC: chaîne légère essentielle de la myosine ; MRLC: chaîne légère régulatrice de la myosine ; MYBPC3: protéine C cardiaque liant la myosine.

Figure 4 : *Localisation chromosomique des principaux gènes impliqués dans la myocardiopathie hypertrophique et localisation des protéines sarcomériques qui leur sont associées*

II.4.2- Relations génotype-phénotype

Plus de 100 mutations ont déjà été décrites sur l'ensemble des 7 gènes actuellement impliqués dans la **myocardiopathie hypertrophique** [pour revue Bonne et al., 1998b]. 40 mutations ponctuelles faux-sens ont été publiées sur le gène de la chaîne lourde de la myosine. Certaines mutations sont associées à une mortalité très élevée et sont qualifiées de « malignes » (Arg403Gln, Arg453Cys, Arg719Trp) puisque dans les familles qui ont cette mutation, moins de 50 % des sujets atteignent l'âge de 30 ans. Par opposition, d'autres mutations ponctuelles apparaissent comme « bénignes » (Leu908Val, Gly258Glu, Val606Met), car associées à un moindre risque de **mort subite**. Ce locus semble être impliqué dans 30 à 40 % des formes familiales. Les myocardiopathies hypertrophiques liées à une mutation du gène MYBPC3 représentant 30 % des cas, sont associées à une faible pénétrance (pourcentage de sujets porteurs d'un gène dominant exprimant la maladie) et des formes cliniques moins sévères. De la même façon, les mutations sur le gène de la tropomyosine (3 % des cas) sont de moins mauvais pronostic. Bien qu'associées à une hypertrophie modérée, les mutations de la troponine T (15 % des cas) présentent un risque élevé de **mort subite**. Les mutations dans les chaînes légères essentielle et régulatrice de la myosine et de la troponine Ic paraissent associées à une hypertrophie modérée, mais le risque

de **mort subite** n'est pas encore évalué. L'intérêt du dépistage génotypique dans la fratrie de patients atteints de **myocardiopathie hypertrophique** a été clairement démontré, par une étude française multicentrique [Charron etal., 1997], chez les patients présentant seulement des anomalies mineures à l'ECG et à l'échographie, pour lesquels le risque d'être génétiquement affecté est d'environ 50 %, et d'autre part chez les sujets de moins de 30 ans présentant une échographie et un ECG normaux. Cependant, malgré les informations déjà fournies par les corrélations phénotype-génotype, l'identification d'une mutation donnée ne permet pas toutefois de prédire le phénotype, car dans une même famille il existe une grande variabilité dans la sévérité de l'hypertrophie ventriculaire et dans l'incidence de mort subite, suggérant l'intervention de gènes modificateurs (polymorphisme DD de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) par exemple) ou de facteurs environnementaux.

II.5- MYOCARDIOPATHIES DILATÉES

Les myocardiopathies dilatées sont définies par la présence d'une dilatation inexpliquée des cavités ventriculaires associée à une altération de la fonction contractile du myocarde. Il s'agit d'une affection sévère évoluant vers l'insuffisance cardiaque chronique, les troubles du rythme ventriculaire avec risque de mort subite. Le nombre de personnes atteintes en France a été estimé à 20 000. Les myocardiopathies dilatées représentent environ 50 % des indications de transplantation cardiaque en France. La mortalité est de 30 à 50 % à 5 ans. Les étiologies sont multiples : toxique, virale et/ou immune, idiopathique, liée à la consommation d'alcool ou génétique dans environ 30 % des cas. Le mécanisme moléculaire à l'origine des myocardiopathies dilatées familiales serait l'altération d'un gène codant pour une protéine de structure, cytosquelettique ou sarcomérique, entraînant une anomalie de la transmission de la force de contraction engendrée par le sarcomère aux sarcomères des myocytes adjacents.

II.5.1- Hétérogénéité génétique de la myocardiopathie dilatée

Les myocardiopathies dilatées familiales présentent des caractéristiques cliniques et des modes de transmission variables, démontrant un cadre pathologique très complexe [pour revue Tesson, 1999].

Trois formes autosomiques dominantes sont connues : (1) la **myocardiopathie dilatée** « pure », car non associée à une autre maladie cardio-vasculaire. Elle représente la forme la plus fréquente, et implique une anomalie portant sur l'actine ou d'autres protéines de l'appareil contractile impliquées dans d'autres pathologies (comme la desmine dans certaines myopathies, la lamine dans la maladie d'Emery-Dreyfuss, le δ-sarcoglycane dans une pathologie musculaire), ou des protéines impliquées dans la **myocardiopathie hypertrophique** (troponine T et α-tropomyosine) ; (2) la forme associée à des troubles du rythme (bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie sinusale et tachyarythmie pour laquelle 2 loci sont localisés ; (3) la forme associée à un prolapsus valvulaire mitral (1 gène localisé).

Une forme autosomique récessive associée à des cheveux laineux et une kératose palmo-plantaire, implique le gène de la desmoplakine.

Deux formes sont transmises par le chromosome X : l'une met en jeu une altération portant sur la dystrophine responsable de formes sévères sans atteinte musculaire périphérique

comme dans la maladie de Duchesne ou de Becker ; l'autre implique la tafazzine et associe parfois à la myocardiopathie dilatée, des troubles musculaires et métaboliques.

II.5.2- Exploration génétique des myocardiopathies dilatées

Le diagnostic moléculaire des cardiopathies dilatées doit être considéré à ce jour comme un outil encore réservé à la recherche, et essentiellement dans le cadre de grandes familles où une analyse de liaison est réalisable.

III. DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES ARYTHMIES CONGÉNITALES

III.1- Stratégie diagnostique

Le diagnostic moléculaire concerne essentiellement trois des pathologies décrites associées à un risque de mort subite, le **syndrome du QT-long** congénital, le **syndrome de Brugada** et la **myocardiopathie hypertrophique**, pour lesquels l'exploration des gènes identifiés (ou screening) est actuellement réalisable.

Le **génotypage** est proposé dans le cadre d'une consultation pluri-disciplinaire. Elle implique le cardiologue qui a posé le diagnostic clinique chez le propositus ou cas index, le généticien qui va faire l'enquête génétique et réaliser un arbre généalogique détaillé mentionnant tous les membres de la famille décédés de **mort subite** ainsi que leur âge, et un psychologue qui pourra suivre les patients génétiquement atteints. Le Biologiste en possession des informations médicales et généalogiques va réaliser le screening complet des gènes connus et impliqués dans la pathologie pressentie, chez le cas index selon une des méthodologies détaillées ci-après. Si une mutation est identifiée chez le cas index, celle-ci sera recherchée chez les apparentés. Dans une pathologie à transmission autosomale dominante, 50 % de la fratrie va hériter de la mutation et sera à risque de développer la maladie.

Tout prélèvement de sang réalisé en vue de l'extraction d'ADN est soumis aux règles de la législation, qui nécessite la signature d'un consentement éclairé par le patient ou par les parents d'un enfant mineur. L'analyse ne pourra être réalisée que par un laboratoire et validée par un biologiste, ayant obtenu une accréditation. Le résultat de l'analyse génétique est enfin rendu au patient par le généticien ou le cardiologue. Trois cas sont alors possibles :

– Le patient est cliniquement et génétiquement atteint, une thérapeutique adaptée est mise en route et une stratégie de suivi médical est établie.

– Le patient est génétiquement atteint, mais non cliniquement atteint (porteur sain). Bien qu'il existe un risque psychologique d'informer des sujets apparemment bien portants d'un facteur de mauvais pronostic, ces patients pourront bénéficier directement du diagnostic. Au cas par cas après discussion avec le patient (ou les parents d'un patient mineur), un traitement préventif pourra être mis en place, par les β-bloquants par exemple dans le syndrome du QT-long. Une liste des médicaments susceptibles de déclencher des torsades de pointes, et donc contre-indiqués sera remise aux patients ou aux parents d'un mineur atteint, ainsi que des conseils de restriction d'effort physique intense (**syndrome du QT-long** et **myocardiopathie hypertrophique**). Le risque individuel pourra être évalué par le biais des corrélations génotype/phénotype. Un suivi médical régulier est également mis en place, permettant le

dépistage du caractère évolutif de la maladie. Un suivi par un psychologue sera également proposé au patient.

– Le sujet est non atteint génétiquement, il sera informé de son statut par le généticien ou le cardiologue et ne sera donc pas pris en charge ultérieurement.

La lourdeur de cette stratégie diagnostique, ainsi que son coût, font qu'elle ne pourra être mise en route que lorsque le diagnostic clinique aura été clairement établi chez le cas index, ainsi que la notion de forme familiale.

III.2- Étapes de l'analyse génétique

III.2.1- Extraction de l'ADN génomique

L'ADN génomique est extrait à partir de 5 ml de sang total prélevé sur EDTA, en utilisant une technique d'extraction manuelle par le phénol-chloroforme ou un kit du commerce.

III.2.2- Amplification par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR)

Cette technique permet d'amplifier en un nombre très élevé de copies une séquence particulière d'ADN, afin d'en faciliter l'analyse ultérieure. La séquence à amplifier est délimitée par des amorces oligonucléotidiques (environ 20 nucléotides) dont la séquence est complémentaire des extrémités 3' des deux brins du fragment considéré (figure 5). La réaction se déroule en trois étapes (voir figure 5) qui sont répétées pendant n cycles : (1) dénaturation par chauffage (94 ˚C) pour séparer les brins pendant environ 30 secondes, (2) hybridation des amorces, respectivement sur chacun des brins matrices, à une température bien précise (30-64 ˚C) pendant 30 secondes, (3) synthèse de la séquence nucléotidique par complémentarité de base du brin matrice par une ADN polymérase thermorésistante (Taq polymérase) (65-75 ˚C pendant environ 2 minutes). Au bout de n cycles on obtient 2^n copies du fragment à amplifier.

Dans le cadre de l'exploration des gènes impliqués dans les **arythmies héréditaires**, des amplifications PCR séquentielles à l'aide de couples d'amorces introniques (permettant d'analyser les exons et les jonctions exons-introns) ou exoniques (pour les exons de taille importante fractionnés en plusieurs segments) sont réalisées pour chacun des exons.

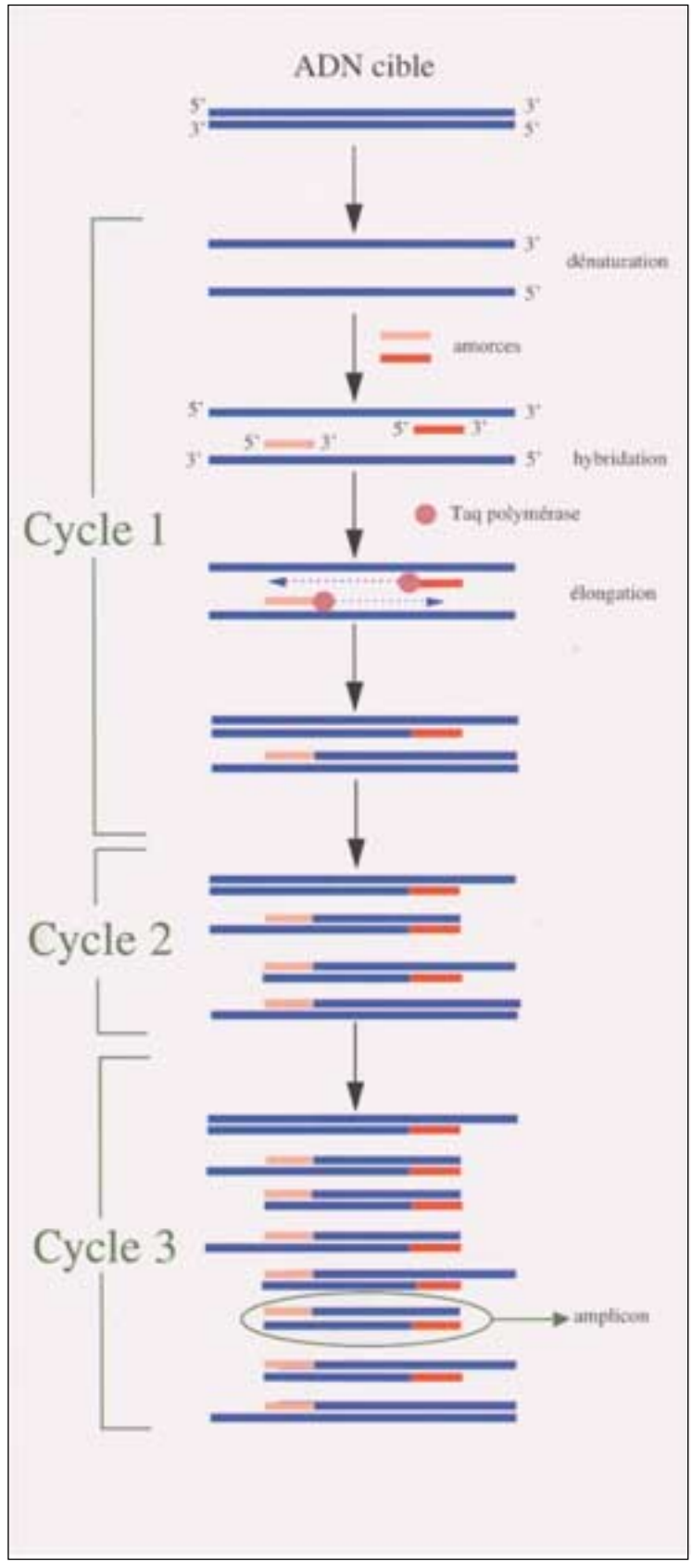
Le contrôle de la PCR est réalisé pour chaque échantillon, après migration sur un gel d'agarose et révélation au bromure d'éthidium (voir figure 6, exemple de PCR sur l'exon 6 de KCNQ1). Les fragments sont visualisés sur un transilluminateur, permettant un contrôle de la taille du fragment par rapport à un marqueur de poids moléculaire et de la pureté du fragment amplifié.

III.2.3- Analyse des fragments

III.2.3.1- Par la technique « single stranded conformational polymorphism » (SSCP)

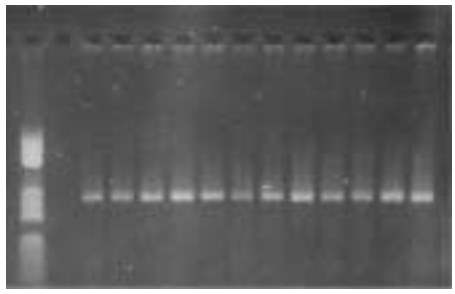
La technique SSCP permet de mettre en évidence des variations de séquence nucléotidique dans un produit de PCR, en se basant sur la différence de mobilité électrophorétique des molécules d'ADN simple brin (figure 7).

Chaque fragment amplifié par PCR est dénaturé par chauffage, entraînant la séparation des deux brins d'ADN. Un refroidissement brutal à 4 ˚C empêche la réassociation de ceux-ci qui vont adopter une conformation particulière « en pelote », dépendant de la séquence



d'après l'ouvrage Biologie moléculaire en biologie clinique (collection Option Bio)

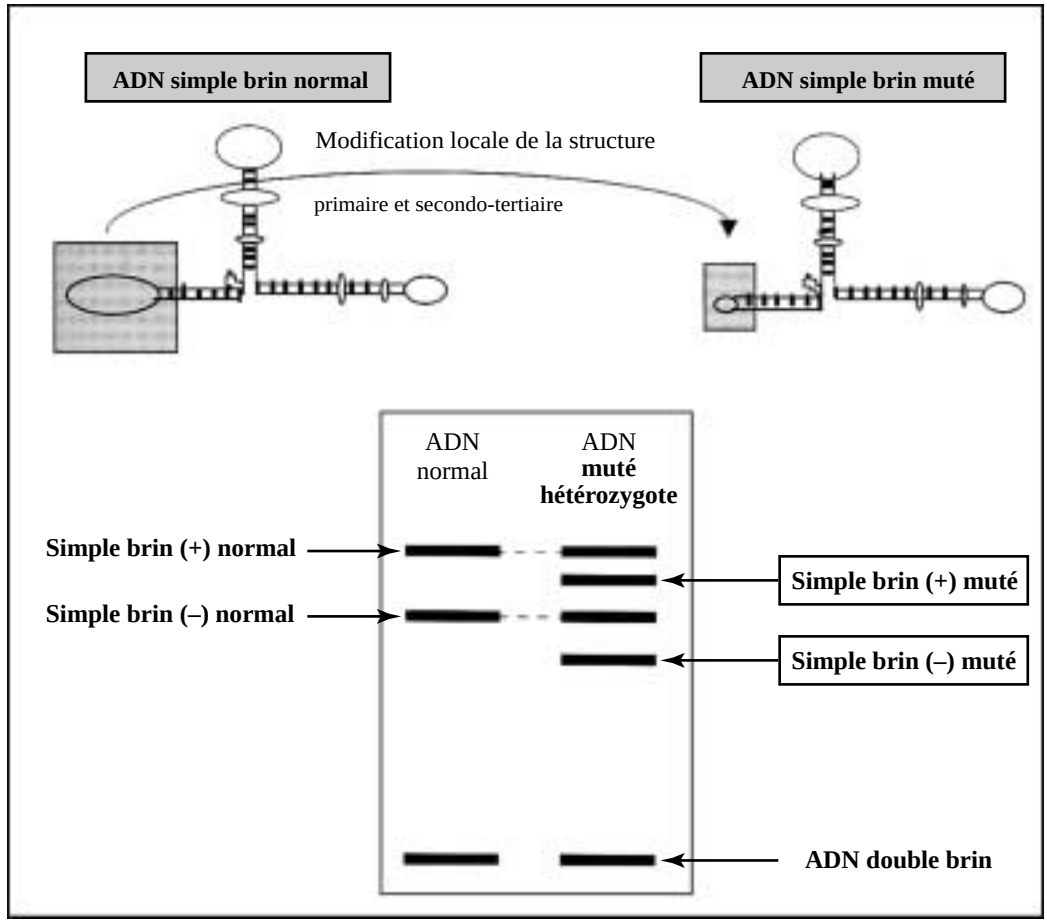
Figure 5 : *Principe général de la réaction PCR*



Fragment de 247 paires de bases correspondant à la taille attendue de l'exon 6

* : marqueur de taille des fragments

Figure 6 : *Exemple de vérification du produit de PCR (exon 6, KCNQ1)*



d'après l'ouvrage Biologie moléculaire en biologie clinique (collection Option Bio)

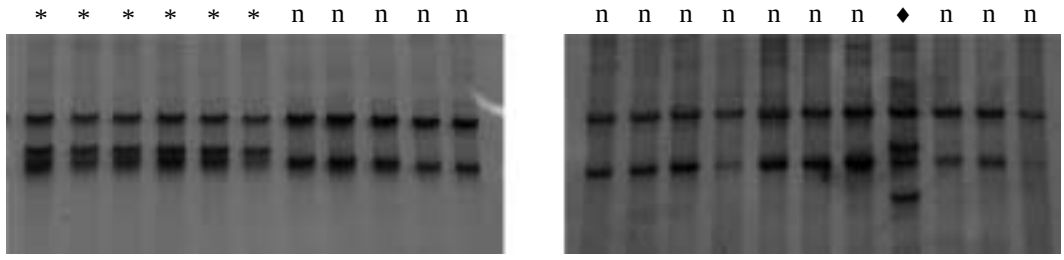
Figure 7 : *Principe général de la SSCP*

nucléotidique du brin. Les échantillons sous forme de monobrins d'ADN sont ensuite déposés sur un gel de polyacrylamide. La migration est effectuée à 2 températures (7 et 25 ˚C) pour chacun des exons, pendant un temps adapté à chaque fragment. Après migration les gels sont colorés à l'argent, puis séchés avant interprétation. La taille des produits de PCR analysés en SSCP ne doit pas dépasser environ 300 paires de bases.

Lorsqu'une anomalie du profil SSCP est détectée pour un fragment, il est vérifié par rapport à 100 témoins (soit 200 allèles) qu'il ne s'agit pas d'un polymorphisme (variation non

pathologique de la séquence nucléotidique d'un gène). Le séquençage du fragment présentant un profil SSCP anormal ou inconnu est ensuite réalisé.

Un exemple de profils SSCP obtenus pour l'exon 6 du gène KCNQ1 est représenté sur la figure 8.



n : sujets avec un profil normal à 25 °C

∗ : différents membres d'une famille porteurs d'une mutation sur l'exon 6 et présentant un profil SSCP anormal

♦ : patient présentant un autre type de profil SSCP anormal (mutation différente de ∗)

Figure 8 : *Exemple de profil SSCP obtenu pour l'exon 6 du gène KCNQ1 (point chaud de mutation)*

Cette technique est utilisée en routine pour la détection de fragments anormaux, en disposant en batterie une série de cuves d'électrophorèse permettant l'analyse de nombreux exons en même temps pour une série de patients. Peu onéreuse, mais longue, cette technique est très utilisée, mais elle ne permet pas la détection de 100 % des mutations.

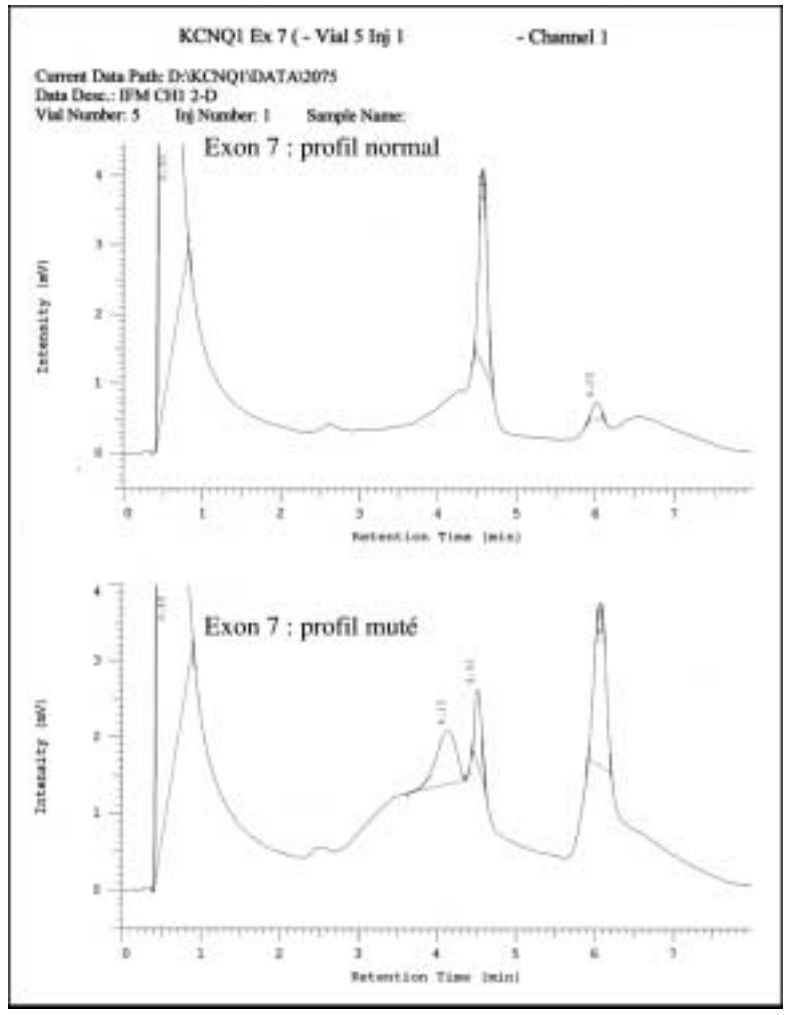
La technique SSCP peut être facilitée par la séparation des fragments en électrophorèse capillaire, adaptée sur différents automates (exemple système ABI Applied).

III.2.3.2- Par la technique DHPLC

Elle est basée sur la séparation par chromatographie liquide haute performance haute résolution de fragments d'ADN possédant environ 600 nucléotides. Elle permet de détecter des variations de la séquence nucléotidique (mutation ou polymorphisme) par l'apparition d'un profil de 4 pics correspondant aux deux homoduplex et deux hétéroduplex (voir figure 9). Elle nécessite un investissement financier important dans un appareil dédié, commercialisé par Transgenomic. Ce système permet l'analyse automatisée d'un fragment en 15 minutes environ, à un coût inférieur au séquençage, et avec une sensibilité supérieure à la SSCP. Cependant, il doit être couplé à un séquenceur qui permettra, dans un deuxième temps, l'identification d'une mutation inconnue.

III.2.4- Identification des mutations par séquençage

Le séquençage peut être réalisé par la technique enzymatique de Sanger, à partir du fragment amplifié par PCR. La séparation des fragments obtenus après la réaction de séquence sera réalisée manuellement ou sur un séquenceur automatique. Les séquenceurs automatiques équipés de lasers performants permettent le marquage des 4 nucléotides par 4 fluorophores différents. La figure 10 représente un exemple de séquence obtenue, sur un séquenceur automatique de type Perkin-Elmer 373, à partir du produit amplifié par PCR de l'exon 6 KCNQ1.



document fourni par le Dr P. Richard (Hôpital Pitié Salpétrière)

Figure 9 : *Exemple de profil DHPC obtenu pour le gène KCNQ1, exon 7*

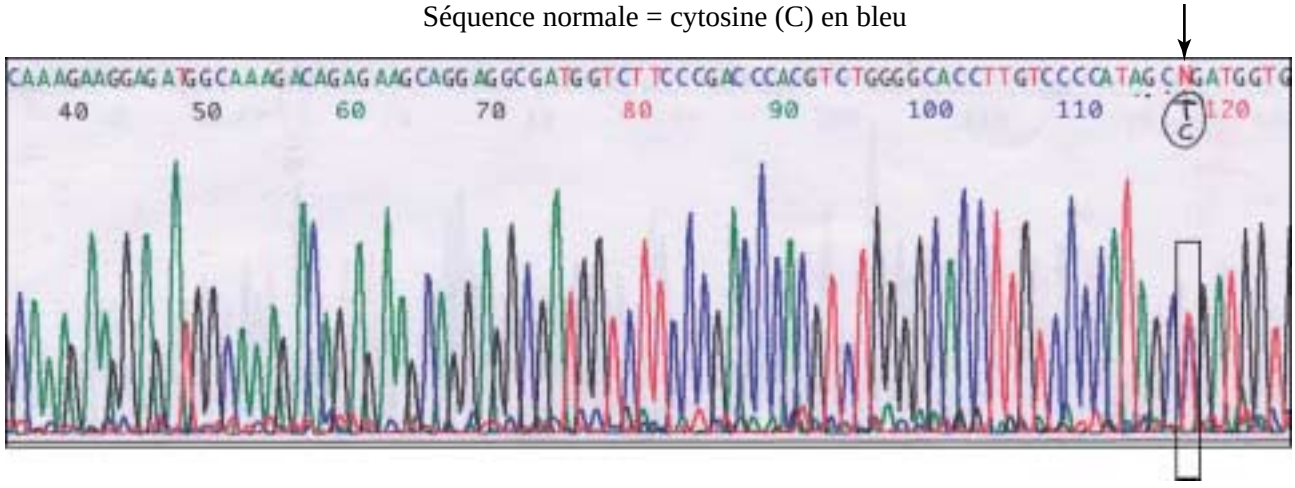
Pour les laboratoires disposant d'un séquenceur, un séquençage direct de l'ensemble du gène peut être directement réalisé à partir des différents fragments amplifiés, permettant ainsi d'éviter l'étape de screening par analyse des fragments. Cet appareillage coûteux n'est pas disponible pour tous les laboratoires. Cette technique exhaustive représente cependant la méthode idéale pour la détection de mutations.

III.2.5- L'avenir

Il est difficile d'évaluer aujourd'hui le développement futur des puces à ADN dans le domaine du diagnostic des **arythmies héréditaires**. Idéalement, elles permettraient pour un patient le screening de plusieurs gènes, voire plusieurs pathologies, en même temps. Elles nécessitent une mise au point technologique poussée, et à l'heure actuelle leur coût est tel, qu'il s'agit d'un outil réservé à la recherche et qu'il n'est pas envisageable de les utiliser dans le cadre du diagnostic génétique à large échelle.

Patient hétérozygote pour la mutation Gly314 Ser (exon 6 – KCNQ1)

Superposition d'une thymine et d'une cytosine chez le patient hétérozygote (pic rouge et bleu)
Séquence normale = cytosine (C) en bleu



Après détection du profil SSCP anormal sur l'exon 6 KCNQ1 du patient ♦ (figure 6), le produit de PCR de l'exon 6 a été séquencé pour ce sujet, en vue de l'identification de la mutation. Une substitution nucléotidique à l'état hétérozygote a été identifiée conduisant à un changement d'acide aminé sur le codon 314, glycine remplacée par sérine ou mutation Gly 314 Ser.

Figure 10 : *Exemple de séquence obtenue à partir d'un séquenceur automatique [Perkin-Elmer 373]*

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ACKERMAN M.J., The long QT syndrome : ion channel diseases of the heart, Mayo Clin. Proc., *73 (3)* : 250-269, 1998.

BONNE G., CARRIER L., RICHARD P., HAINQUE B., TESSON F., KOMAJDA M., and SCHWARTZ, K., Génétique des cardiomyopathies hypertrophiques, Med. Sci., *14* : 1054-1066, 1998a.

BONNE G., CARRIER L., RICHARD P., HAINQUE B., and SCHWARTZ K., Familial hypertrophic cardiomyopathy : from mutations to functional defects, Circ.Res., *83* : 580-593, 1998b.

CHARRON P., DUBOURG O., DESNOS M., ISNARD R., HAGEGE A., MILLAIRE A., CARRIER L., BONNE G., TESSON F., RICHARD P., BOUHOUR J.B., SCHWARTZ K., and KOMAJDA M., Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population, Circulation, *96*, 214-219. 1997.

GUICHENEY P., BARHANIN J. and LE MAREC H., Bases moléculaires des arythmies héréditaires, Med. Sci., *14* : 1025-1035, 1998.

HAVERKAMP W., BREITHARDT G., CAMM A. J., JANSE M. J., ROSEN M. R., ANTZELEVITCH C., ESCANDE D., FRANZ M., MALIK M., MOSS A., and SHAH R., The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non- antiarrhythmic drugs : clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology, Eur. Heart J., *21* : 1216-1231, 2000.

LEENHARDT A., DENJOY I., MAISON-BLANCHE P., GUICHENEY P., and COUMEL P., Present concepts of congenital long QT syndrome, Arch. Mal. Cœur Vaiss., *93* : 17-21, 2000.

PRIORI S. G., BARHANIN J., HAUER R. N., HAVERKAMP W., JONGSMA H. J., KLEBER A. G., MCKENNA W. J., RODEN D. M., RUDY Y., SCHWARTZ K., SCHWARTZ P. J., TOWBIN J. A., and WILDE A., Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias : impact on clinical management parts I and II, Circulation, *99 (4)* : 518-528, 1999a.

PRIORI S. G., BARHANIN J., HAUER R. N., HAVERKAMP W., JONGSMA H. J., KLEBER A. G., MCKENNA W. J., RODEN D. M., RUDY Y., SCHWARTZ K., SCHWARTZ P. J., TOWBIN J. A., and WILDE, A., Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias; impact on clinical management. Study group on molecular basis of arrhythmias of the working group on arrhythmias of the european society of cardiology, Eur. Heart J., *20* : 174-195, 1999b.

ROBERTS R., and BRUGADA R., Genetic aspects of arrhythmias, Am. J. Med. Genet., *97* : 310-318, 2000.

SADOUL N., DE CHILLOU C., ALIOT E., and MCKENNA W. J., Evaluation of the risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy, Arch. Mal. Cœur Vaiss., *92* : 65-73, 1999.

SCHWARTZ P. J., STRAMBA-BADIALE M., SEGANTINI A., AUSTONI P., BOSI G., GIORGETTI R., GRANCINI F., MARNI E. D., PERTICONE F., ROSTI D., and SALICE P., Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome, N. Engl. J. Med., *338* : 1709-1714, 1998.

SCHWARTZ P.J., PRIORI S.G., SPAZZOLINI C., MOSS A.J., VINCENT G.M., NAPOLITANO C., DENJOY I., GUICHENEY P., BREITHARDT G., KEATING M.T., TOWBIN J.A., BEGGS A.H., BRINK P., WILDE A.A., TOIVONEN L., ZAREBA W., ROBINSON J.L., TIMOTHY K.W., CORFIELD V., WATTANASIRICHAIGOON D., CORBETT C., HAVERKAMP W., SCHULZE-BAHR E., LEHMANN M.H., SCHWARTZ K., COUMEL P., and BLOISE R., Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome : gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias, Circulation, *103* : 89-95, 2001.

SESTI F., ABBOTT G.W., WEI J., MURRAY K.T., SAKSENA S., SCHWARTZ P.J., PRIORI S.G., RODEN D.M., GEORGE A.L., Jr., and GOLDSTEIN S.A., A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, *97* : 10613-10618, 2000.

SPLAWSKI I., SHEN J., TIMOTHY K. W., LEHMANN M. H., PRIORI S., ROBINSON J. L., MOSS A.J., SCHWARTZ P. J., TOWBIN J. A., VINCENT G.M., and KEATING M.T., Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2, Circulation, *102* : 1178-1185, 2000.

TESSON F., CHARRON P., SCHWARTZ K., and KOMAJDA M., Génétique des myocardiopathies dilatées, Med. Sci., *3* : 369-375, 1999.

TOWBIN J. A., Molecular genetic basis of sudden cardiac death, Cardiovasc. Pathol., *10 (6)* : 283-295, 2001.

TOWBIN J.A., and VATTA M., Molecular biology and the prolonged QT syndromes, Am. J. Med., *110(5)* : 385-398, 2001.

ZAREBA A. J., MOSS P.J., SCHWARTZ G.M., VINCENT J.L., ROBINSON S.G., PRIORI J., BENHORIN E.H., LOCATI J.A., TOWBIN M.T., KEATING M.H., LEHMANN M.H., and HALL W.J., Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group, N. Engl. J. Med., *339 (14)* : 960-965, 1998.

MOTS CLÉS

Arythmies héréditaires

Dysplasie arythmogène du ventricule droit

Génotypage

Syndrome du QT-long

Syndrome de Brugada

Myocardiopathie dilatée

Myocardiopathie hypertrophique

Mort subite

Relations phénotype-génotype

Stratégie diagnostique

BIOFORMA

ELEMENTS DE STRATEGIE DECISIONNELLE CONCERNANT LES MARQUEURS BIOCHIMIQUES EN SITUATION D'URGENCE CARDIOLOGIQUE.

M.J. BUGUGNANI, G. LEFÈVRE

Introduction

Vouloir définir la place des marqueurs biochimiques en situation d'**urgence cardiologique** n'a de véritable intérêt que si le biologiste est sollicité dans des conditions idéales de disponibilité, de fiabilité et de rapidité d'exécution.

Avec l'amélioration des performances de certains marqueurs, les cardiologues et les biochimistes ont tenté de dresser des organigrammes décisionnels (algorithmes) où certains marqueurs ont pu parfois être intégrés dans la pratique médicale.

Les auteurs de cette monographie ont voulu rassembler un certain nombre de données utiles présentées dans une série de tableaux.

Par ailleurs, le facteur temps étant un élément essentiel dans la prise en charge des syndromes coronariens, la mise en place d'analyseurs de marqueurs cardiaques dans les services d'accueil des urgences devient un problème difficilement contournable, si les délais de rendu des résultats du laboratoire central sont trop importants.

Ce cahier a tenté de faire le point à la fin de l'année 2001.

I. ÉLÉMENTS DE STRATÉGIE DÉCISIONNELLE

I.1- Modèles susceptibles de situer la place des marqueurs biochimiques en situation d'urgence cardiologique.

Fig 1 : Exemple de la conduite à tenir dans les syndromes coronariens aigus (emprunté à G. Leroy, service de cardiologie, CHI Saint Germain-Poissy).

Fig 2 : Diagnostic biologique des SCA utilisant l'association troponine-myoglobine (emprunté à M.J. Bugugnani)

I.2- Les différentes recommandations.

Les différentes **recommandations** concernant l'utilisation diagnostique des **troponines** publiées en 1999 par l' « International Federation of Clinical Chemistry » (IFCC) et la « National Academy of Clinical Biochemistry » (NACB) et en 2000 par l' « European Society of Cardiology » (ESC) (voir réf. 4), l' « American College of Cardiology » (ACC) et l'« American Heart Association » (AHA) constituent un tableau complexe de l'interprétation du dosage des **troponines** (Fig. 3) (Wu 1999) (Braunwald E. et al, 2000) (**recommandations** of a joint Committee, 2000).

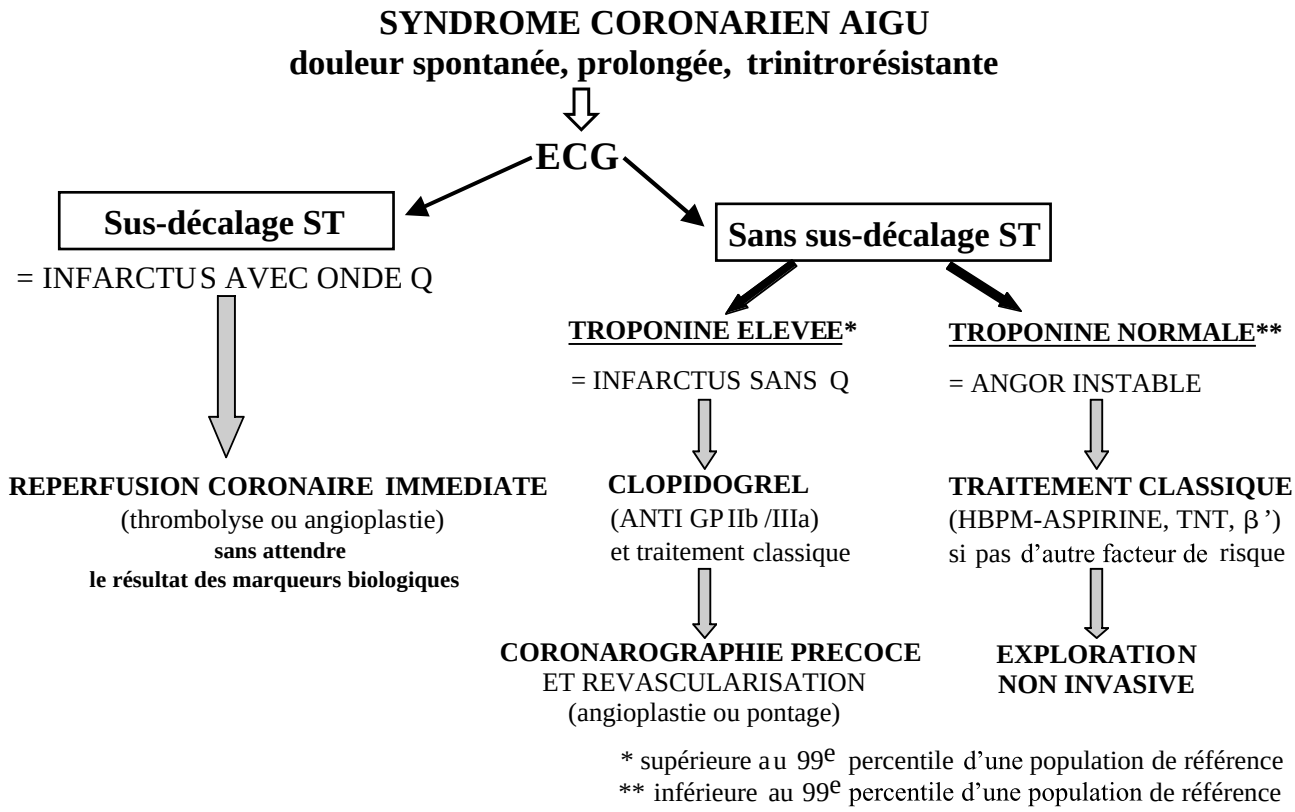


Figure 1 : *Exemple d'algorithme de la conduite à tenir dans les syndromes coronariens aigus (emprunté à G. Leroy, service de cardiologie, CHI Poissy/St-Germain-en-Laye) - (atelier du 18e colloque CORATA, Nantes 2001)*

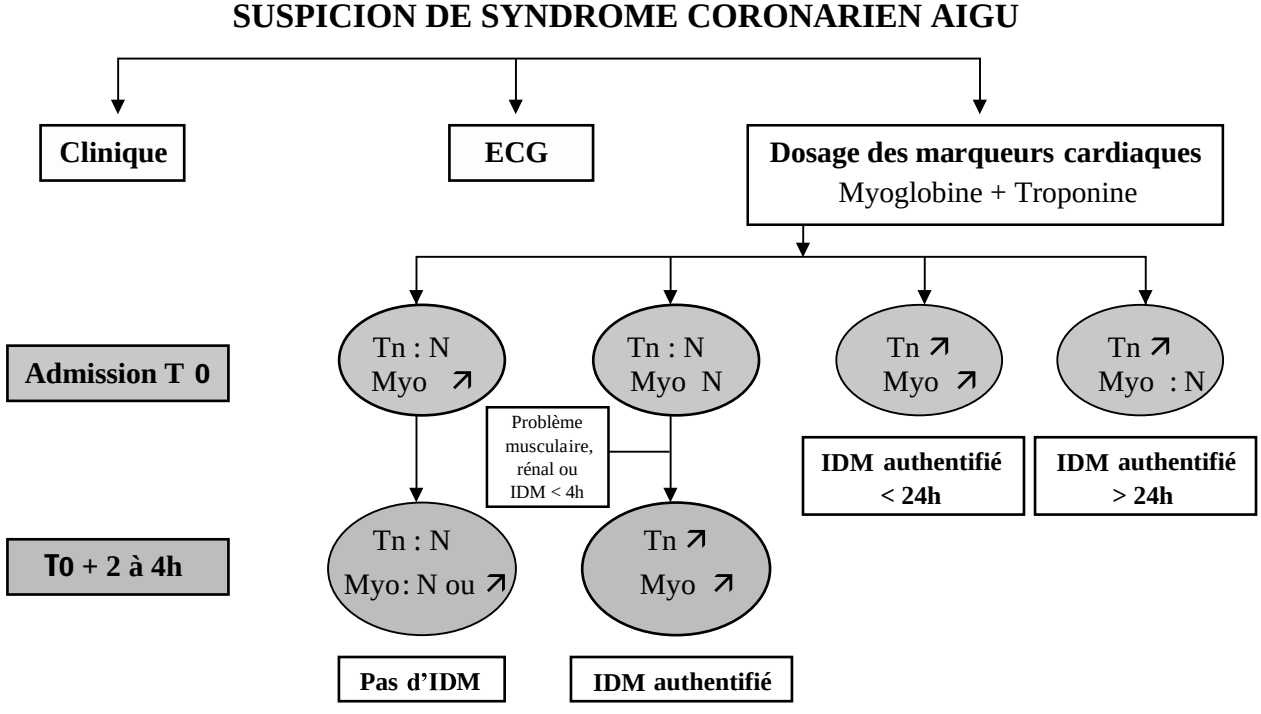


Figure 2 : *Diagnostic biologique des syndromes coronaires aigus (Myo : myoglobine ; Tn : troponine) (emprunté à M.J. Bugugnani)*

Les excellentes qualités diagnostiques de la **troponine** ont entraîné la possibilité d'apprécier l'atteinte myocardique dans des situations où la clinique et les marqueurs classiques étaient défaillants. Initialement, l' IFCC et la NACB avaient recommandé en 1999, l'utilisation de 2 seuils diagnostiques pour la **troponine** : un seuil bas, au delà duquel existait une atteinte myocardique et défini comme la valeur de la TnIc correspondant au 97,5^{e} percentile d'une population normale et un seuil haut correspondant au meilleur compromis spécificité/ sensibilité pour l'infarctus du myocarde. Ce seuil haut était calculé par une courbe ROC réalisée en comparant une population de référence à une population présentant un infarctus du myocarde selon les critères décrits alors par l'OMS (signes cliniques, électriques et augmentation de l'activité CK). Les valeurs de la **troponine** se situant entre le 97,5^{e} percentile d'une population normale et le seuil de l'infarctus du myocarde étaient considérés comme des « *minor myocardial injury* » (**micronécroses**). Cependant, il est apparu que ce concept, bien qu'il semblait logique, ne reflétait pas la conception moderne du continûum physiopathologique de la maladie coronarienne.

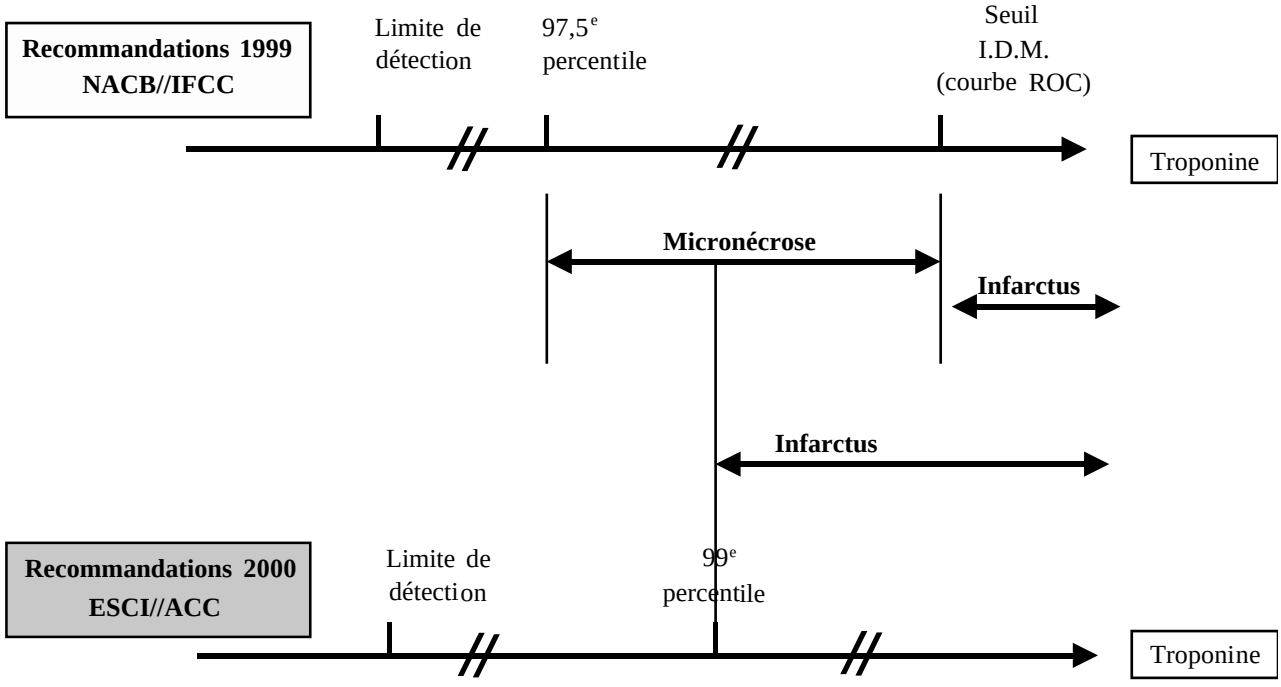


Figure 3 : *Les différents seuils d 'interprétation des concentrations de troponine (recommandations NACB/IFCC et ESCI/ACC) (I.M. = infarctus du myocarde) - (Wu, 1999 ; Braunwald, 2000)*

De plus, une relation entre l'augmentation de la valeur de la **troponine** et l'importance des complications cardiaques avait été rapidement mise en évidence pour la TnI et la TnT.

En 2000, l'ESC/ACC et l'AHA/ACC ont adopté un texte de redéfinition de l'infarctus du myocarde qui se traduit par un seuil décisionnel unique correspondant à la valeur du 99^{e} percentile d'une population de référence (Braunwald 2000). En ce qui concerne les performances analytiques des test **troponine**, une imprécision maximale de 10 % pour une concentration correspondant au seuil diagnostic de l'infarctus du myocarde (99^{e} percentile) est recommandée. Il doit exister pour un dosage de **troponine** donné un rapport d'au moins 5 entre la limite de détection et la valeur du seuil décisionnel. Toute valeur de **troponine** au- delà du 99^{e}

percentile suggère qu'il existe une atteinte cardiaque. Cette concentration a également une valeur pronostique. Le seuil 97,5^{e} percentile a déjà été défini et le seuil 99^{e} percentile est en cours de définition pour l'ensemble des tests. Parallèlement, des études cliniques devraient être réalisées pour définir avec précision pour chaque test son utilisation dans l'appréciation du risque coronarien. L'emploi des marqueurs cardiaques peut fournir également des indications pronostiques intéressantes pour le suivi d'un patient et notamment la mise en évidence des effets d'un médicament.

II. BIOLOGIE DÉLOCALISÉE ET MARQUEURS CARDIAQUES

La prise en charge des patients présentant une douleur thoracique est réalisée au niveau des Services hospitaliers d'Urgence ou par les SAMU ou les SMUR avec si nécessaire une orientation directe en Réanimation Cardiologique. Le diagnostic d'un syndrome coronarien (infarctus du myocarde (IM) et angor instable (AI)) représente un défi pour le clinicien. En effet, les signes cliniques et les signes électriques (objectivés à l'électrocardiogramme) peuvent ne pas être suffisamment évocateurs pour un diagnostic de nécrose. C'est pourquoi, l'analyse biologique peut s'avérer essentielle en permettant la mise en évidence dans le sang circulant de l'augmentation des marqueurs de nécrose. En 2000, les **recommandations** de l'OMS concernant le diagnostic de l'IM ont été modifiées et le marqueur de référence remplaçant l'activité CK et/ou son isoenzyme MB est la **troponine**. Les marqueurs actuels reconnus de la nécrose cardiaque sont la **myoglobine**, la **CKMB** masse (c'est à dire dosée par une méthode immunoenzymatique) et les **troponines** I et T. Chacun de ces marqueurs possède des caractéristiques biologiques et cliniques propres (fig. 6). La **myoglobine**, non cardiospécifique, est le marqueur possédant la cinétique de libération la plus précoce. La **CKMB** et la **troponine** sont relativement proches en terme de cinétique après nécrose cardiaque

Les marqueurs comme la **myoglobine**, la **CKMB** et les **troponines** cardiaques peuvent être essentiellement utilisés dans le **diagnostic d'exclusion** de l'IM, principalement dans les premières heures de prise en charge du patient. Il est à noter que les **Troponines** I et T ne voient leur concentration plasmatique augmenter qu'à partir de 4 à 6 heures après le début des douleurs. Dans le même intervalle de temps, leur sensibilité augmente progressivement (de 30 à 90 %) mais on observe d'emblée une spécificité importante (90 à 100 %).

En ce qui concerne les dispositifs utilisables en **biologie délocalisée**, plusieurs remarques peuvent être faites. Certains dispositifs sont transportables (Triage®), d'autres non (StratusCS, Cardiac Reader). Pour ces derniers dispositifs, il existe une possibilité de connexion informatique avec un laboratoire central. Certains dispositifs donnent des résultats qualitatifs, qui devront être confirmés ultérieurement après analyse dans un laboratoire central, comme récemment recommandé. La plupart de ces dispositifs donnent un résultat en 15 à 20 minutes environ pour un test ou pour un « panel » complet (**CKMB**m, **troponine**, **myoglobine**).

Le système Triage® est un analyseur portatif permettant la quantification de la **myoglobine**, de la **CKMB** masse et de la **troponine** I, par immunodosage avec mesure fluorimétrique. Il peut travailler sur sang total hépariné et sur plasma. Il nécessite environ 200 µl de prélèvement. Les résultats sont disponibles en 15 minutes. La concordance diagnostique entre Triage® et un

appareil de mesure des marqueurs cardiaques (Dade Stratus II) est supérieure à 80% pour la CKMB et la **troponine** et d'environ 70% pour la **myoglobine**.

Le Stratus CS est un **analyseur dédié** aux marqueurs cardiaques utilisant la technologie des dendrimères (cTnI, **CKMB**m, **myoglobine**). Il est doté d'une centrifugeuse intégrée permettant de travailler directement à partir d'un prélèvement hépariné. Le premier résultat est accessible en 14 minutes, les autres toutes les 4 minutes. La traçabilité des procédures et l'identification des utilisateurs est possible. Un dispositif d'auto contrôle est programmable par l'utilisateur qui décide de la fréquence des contrôles. Le calibrage est stable 10 semaines. La sensibilité analytique du système est excellente, permettant un détection plus fiable des petites variations de la cTnI, indicatrice de micro-nécroses cardiaques.

Les problèmes posés par l'utilisation des marqueurs cardiaques en **biologie délocalisée** sont nombreux. D'un point de vue analytique, à l'exception de la **CKMB**m, les tests ne sont pas standardisés, c'est à dire que les résultats donnés par les appareils délocalisés et ceux donnés par les laboratoires centraux peuvent différer en valeur absolue. C'est le cas en particulier des techniques de dosage de la cTnI qui sont cependant généralement bien corrélées entre elles.

D'un point de vue clinique, cette donnée pose les problèmes d'interprétation des valeurs observées chez un malade, des problèmes de vérification d'un dosage par une autre technique implantée dans un laboratoire central.

L'ensemble des dispositifs disponibles actuellement ou dans un futur proche est indiqué dans le tableau I.

Tableau I : Analyseurs délocalisés réalisant le dosage des marqueurs cardiaques.

nom	distributeur	Tests réalisés	résultat	échantillon
Icon®	Hybritech	CKMB	Quantitatif	S, P
STATus®	Spectral	CKMB, Myo, TnIc	Quantitatif	SGT, SP
STATus®	Spectral	TnIc	Qualitatif	SGT, SP
Card I®	Aboa Tech Ltd	TnIc	Qualitatif	SGT
Triage Biosite®	BMD	CKMB, Myo, TnIc	Quantitatif	SGT, P
Stratus CS®	Dade Behring	CKMB, Myo, TnIc	Quantitatif	SGT, P
CardiacT®	Roche	TnTc	Qualitatif	SGT,

SGT : sang total - S : Sérum - P : Plasma

L'installation d'un **analyseur dédié** aux marqueurs cardiaques implique le respect d'un protocole destiné à évaluer la praticabilité de l'automate, assurer la formation des utilisateurs, le maintien de la qualité analytique et confirmer l'intérêt d'un gain de temps.

Cette démarche doit résulter d'un accord commun entre biologistes, cliniciens, et responsables administratifs. (Goudable, 1998).

L'automate doit être placé sous la responsabilité du laboratoire qui en assure la maintenance, la gestion des réactifs et la traçabilité des résultats.

Etant donné le coût élevé des marqueurs cardiaques dans cette situation, il importe d'éviter une dérive de la prescription qui doit correspondre à une urgence réelle et non à une commodité (Klouche W. et al, 2001).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BRAUNWALD E, ANTMAN E.M et al
ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non – ST segment elevation myocardial infarction
Circulation, 2000, 102, 1193-1209

GOUDABLE J.
Recommandations concernant la **biologie délocalisée**.
Ann. Biol. Clin, 1998, 56, n° 1, 114-115

KLOUCHE W. , DUPONT C. , KERVOT C. , DESPLANQUES A. , FICHELLE A., DURAND G. ET DEHOUX M.
Mise en place d'un analyseur de marqueurs cardiaques délocalisé dans un Service d'accueil des urgences ; Expérience de l'hôpital Bichat – Claude Bernard
Eurobiologiste, 2000, 255/256, 35-38

Recommandations of a joint Committee
Myocardial infarctus redefined : a consensus document of the joint European Society of cardiology College of Cardiology Committee
Eur. Heart J. , 2001, 21, 1502–1513.

WU A.H.B. et al.
National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory practice : recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases
Clin. Chem., 1999, 45, 1104-1121

INDEX

A

Absorber de l'énergie : 94
Actine : 18, 28, 29, 30, 161
Actine-tropomyosine : 161
Activation du système neurohormonal cardiaque : 185
Adaptation : 88
Adénosine : 84
Agents de contraste vasculaire : 101
ALAT : 111, 112, 113
ALT : 111
Amplitude : 86
Analyseur dédié : 249
Angiographie coronaire : 38, 39, 79, 80
Angiographies IRM des coronaires : 107
Angioplastie : 40, 41, 46, 52, 53, 80, 82
Angioplastie primaire : 48, 52, 53, 54
Angioplastie : 53
Angor : 35, 36, 39, 40, 41, 44, 46
Angor instable : 36, 43, 44, 79, 80, 82, 152
Angor stable : 33, 35, 36, 39
ANP : 176, 177, 178, 187
Anti-agrégants plaquettaires : 46, 52
Anticorps anti TnI : 171
Anticorps hétérophiles : 171
Anticorps monoclonaux : 166
Anticorps monoclonaux cardiospécifiques : 166
Anti-gpIIb/IIIa : 46, 52
Artères coronaires : 16
Artères mammaires internes : 40
Arythmies héréditaires : 225, 229, 236, 240
ASAT : 111, 112, 113
Aspirine : 40, 45, 46, 49, 54
AST : 111
Athérosclérose : 35, 147, 151
Atteintes du ventricule droit : 94
Automates : 165, 167

B

Bêtabloquants : 39, 40, 45, 46
Biologie délocalisée : 248, 249, 250
BNP : 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 190
BNP-Test Triage : 179

C

Calcium : 161, 164, 170
Calcium-bloquant : 45, 46
Cardiomyocytes : 17, 18, 22, 29
Cardiopathies congénitales : 94, 106, 107
Cardiospécificité : 166, 167, 168, 172
Chirurgie cardiaque : 80
Choc septique : 173
Cinétique : 164, 165
Cinétique du BNP : 186
Circonflexe : 34
CK : 128, 130, 131, 133, 134
CK mitochondriale : 125
CK1 : 124
CK2 : 124
CK3 : 124
CKBB : 124
CKMB : 124, 125, 128, 130, 131, 132, 248, 249
CKMB1 : 129
CK-MB2 : 126, 129, 130
CKMB2/CKMB : 132
CKMM : 124
Classe fonctionnelle : 182
Complexes thrombine anti-thrombine (TAT) : 215
Contours : 86
Contraction cardiaque : 18, 29
Coronaire droite : 34, 80
Coronaire gauche : 80
Coronaires : 34, 35, 38, 40, 41, 44, 46
Coronarographie : 79, 80, 82
Créatine kinase (CK) : 123, 133
CRP : 145, 146, 147, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155
CRP ultrasensible : 149, 150, 152
Cut-off : 182
Cystathionine b-synthétase : 193, 194
Cytolyse hépatique : 111

D

Danger de mort immédiate : 49
DAVD : 87
D-dimères : 192, 215, 216
Débit cardiaque : 105
Diagnostic d'exclusion : 248
Dipyridamole : 38, 84
Distribution intracardiaque : 162
Dobutamine : 38, 84
Douleur angineuse : 36
Dysplasie arythmogène : 87
Dysplasie arythmogène du ventricule droit : 231
Dyspnée : 63, 64, 66

E

Échocardiographie : 38, 48
Échocardiographie dobutamine : 45
Échographie de stress : 78, 79
Échographie semi-invasive trans-œsophagienne : 79
Échographie standard transthoracique : 79
Échographie trans-œsophagienne (ETO) : 72
Échographie transthoracique (ETT) : 71
Échographie-doppler : 64, 65, 66
EDTA : 170, 171
Électrocardiogramme : 24, 27, 36, 38, 41, 44, 47, 54
Électrophorèse en gel d'agarose à haut voltage : 129
Électrophorèse sur gel d'agarose : 128
Épreuve d'effort : 38, 45, 46
Ergonovine : 81
Étapes consécutives : 94
ETO : 72, 76, 77, 78
ETT : 72, 76
Évaluation de la perfusion myocardique : 108

F

Facteur de risque : 191, 197, 199, 202, 208, 209, 211
Facteur rhumatoïde : 171
Facteur Willebrand : 192, 210, 212, 213, 214
Facteur VII : 208, 209, 215
Facteur VIII : 192, 210, 213, 214
Facteur XIIa : 214
Faux négatif : 171
Fibrinogène : 192, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 216
Fibrinogenémie : 206, 207
Fibrose : 90
Fluoro-déoxy-glucose : 90
Fonctionnement cardiaque : 94, 104, 106
Fraction d'éjection : 87, 182
Fractions d'éjection : 94, 99
Fragments F1+2 de la prothrombine : 215

G

Gène de la MTHFR : 195
Gènes : 161
Génotypage : 235
Groupe glycoprotéique GPIIb/IIIa : 196, 197

H

Hémostase : 190, 191, 192, 196, 217
Héparine : 45, 53, 170
Hibernation : 90
Holter : 38
Homocystéine : 192, 193, 194, 195, 196
Hypercholestérolémie : 47
Hyperhomocystéinémie : 194, 196
Hypertrophie myocardique : 61
Hypothyroïdie : 173

I

IC diastolique : 61, 66
IC systolique : 61
Imagerie non invasive : 71
Immunofluorimétrique (IFMA) : 179
Immunoradiométrique (IRMA) Shionoria-BNP : 178
Index Relatif : 130
Infarctus du myocarde : 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 79, 80, 82, 117, 119, 121, 122, 131, 132, 135, 139, 140, 143, 144, 184
Inhibiteurs calciques : 40, 85
Insuffisance cardiaque : 176, 181, 182, 183, 184, 185, 188
Intégrale de libération : 121
Interventriculaire antérieure : 34
Intoxication par le monoxyde de carbone : 173

Inversion des ondes T : 36, 44
Ischémie myocardique : 34, 35
Ischémie silencieuse : 35, 36
Isoenzymes : 124, 125, 126, 128, 130, 131, 132, 133, 134
Isoformes : 125, 126, 129, 131, 161, 162

L

Lactate déshydrogénase (LDH) : 115, 116, 118, 119
Lidocaïne : 54

M

MacroCK : 125, 126, 128
Magnésium : 54
Maladie coronaire : 33, 34, 35, 36, 38, 39, 41
Marqueurs cardiaques : 117, 119, 142
Méthionine synthétase : 193
MHC : 120, 121
mIBG : 91
Micronécroses : 247
MLC : 120, 121, 122
MLC1 : 120
MLC2 : 120
Morphine : 49
Mort subite : 225, 226, 227, 229, 231, 232, 233, 234, 235
MTHFR : 193, 195, 196
Myocarde : 79, 80, 82
Myocardiopathie dilatée : 225, 234
Myocardiopathie hypertrophique : 225, 232, 233, 234, 235
Myocardites : 172
Myoglobine : 135, 136, 137, 140, 141, 142, 143, 144, 248, 249
Myopathie : 173
Myopéricardites : 172
Myosine : 18, 28, 29, 30, 120, 121

N

Nécrose : 90, 162, 163, 164
Nécrose cardiaque : 113, 172
N-terminal proBNP : 177

P

PAI : 1 213
PAI-1 : 191, 211, 212
Peptide d'activation du facteur X : 214
Peptide natriurétique : 175, 176
Péricarde : 94, 103, 104
Phosphorylation : 161, 162
Plaque d'athérome : 42, 43, 44, 45, 54
Plaquettes : 192, 196, 197
Pondération en densité de protons : 96
Pondération T1 : 95
Pondération T2 : 95
Pontages coronaires : 40, 41
Potentiel d'action : 22, 23, 27
Progrès techniques et technologiques : 108
Protéolyse : 162, 164, 168
Prothrombine : 215

R

Réaction croisée : 167
Réaction neuro-hormonale : 67, 68
Réactivité fibrinolytique : 191
Réactivité thrombotique :191, 210
Récepteurs béta-adrénergiques : 91
Recommandations : 245, 248
Redistribution : 83, 85
Relation phénotype-génotype : 231
Relations génotype-phénotype :229
Relaxation : 95
Reperfusion : 48, 49, 53, 54
Résonance : 94
Resténose : 40
Risque : 82
Risque cardiovasculaire :152

S

Sarcomères : 18, 30
Séquences d'écho de spin : 100
Shionoria-BNP : 178
Sidération : 90
Sous-décalage du segment ST : 36
Spasme coronaire : 81
Standardisation : 128, 129, 167, 168
Statines : 40
Stent : 40, 52
Stratégie diagnostique : 225

Sus-décalage du segment ST : 41, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 51, 54
Synchronisation : 86
Syndrome de Brugada : 225, 231, 235
Syndrome du QT-long : 225, 226, 227, 229, 230, 231, 235
Syndromes coronariens aigus : 33, 41, 44, 46, 49, 54, 80, 185

T

Tabagisme : 47
Tagging : 99
TAT : 215
Tatouage : 99
Thallium : 201 38
Thrombolyse : 41, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54
Thrombolytiques : 43, 51
Thrombomoduline : 215
Thrombus : 82
Thrombus « blanc » : 43
Thrombus « rouge » : 43
Troponine T (TnT) : 161, 162, 163, 164, 165, 166, 170, 171, 172
TnT recombinante : 167
Tomoscintigraphie : 83
tPA : 191, 210, 211, 212
Transaminases : 111, 112, 113
Trinitrine : 36, 39, 47, 53
Tropomyosine : 29, 159, 161
Troponine I (TnI) : 29, 41, 161, 162, 164, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 247, 248, 249
Troponines : 44, 48, 159, 164, 165, 172, 245, 247, 248, 249
Troponine-tropomyosine : 30, 161
Tumeurs : 94, 95, 101, 102

U

Ultrasons : 71
Urgence cardiologique : 245

V

Valeurs de référence : 193, 206
Ventricule droit : 95, 103
Viabilité résiduelle du tissu myocardique : 104

CAHIER DE

Formation

Biologie médicale

Cahiers de formation déjà parus

N° 1 : *HÉMATOLOGIE*
N° 2 : *IMMUNOANALYSE*
N° 3 : *PARASITOLOGIE*
N° 4 : *BACTÉRIOLOGIE*
N° 5 : *HORMONOLOGIE GAZOMÉTRIE*
N° 6 : *G.B.E.A.*
N° 7 : *IMMUNO-ALLERGIE (1)*
N° 8 : *HÉMOGLOBINES GLYQUÉES LIPIDES*
N° 9 : *DOSAGE DES MÉDICAMENTS TOME 1*
N° 10 : *HÉMATOLOGIE CAS ILLUSTRÉS*
N° 11 : *AMIBES ET FLAGELLÉS INTESTINAUX*
N° 12 : *LES MALADIES A PRIONS*
N° 13 : *AUTOIMMUNITÉ ET AUTOANTICORPS*
N° 14 : *L'EXPLORATION DE LA THYROÏDE*
N° 15 : *DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21*
N° 16 : *IMMUNO-ALLERGIE (2)*
N° 17 : *VIRUS DES HÉPATITES A (VHA) et E (VHE)*
N° 18 : *DOSAGE DES MÉDICAMENTS TOME II*
N° 19 : *VAGINITES ET VAGINOSES*
N° 20 : *HÉMOSTASE ET THROMBOSE*
N° 21 : *VIRUS DES HÉPATITES B (VHB), DELTA (VDH), C (VHC), AUTRES*
N° 22 : *SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES*
N° 23 : *PARASITES SANGUINS*
N° 24 : *BIOCHIMIE PEDIATRIQUE*
N° 25 : *LES MOISISSURES D'INTÉRÊT MÉDICAL*
N° 26 : *IMMUNO-HÉMATOLOGIE ET GROUPES SANGUINS*

BIOFORMA est la structure nationale qui gère et organise la formation continue conventionnelle des directeurs et directeurs adjoints de L.a.b.m. privés.

Cette formation continue est financée par les trois Caisses Nationales de l'Assurance Maladie (C.N.A.M.T.S., C.C.M.S.A., et C.A.N.A.M.) dans le cadre de la convention passée entre elles et les trois syndicats de biologistes. (S.d.B., S.N.M.B., et S.L.B.C.).

A ce titre, BIOFORMA édite des cahiers de formation comme celui-ci.

Ces ouvrages sont distribués à chaque laboratoire d'analyse de biologie médicale, privés et hospitaliers, aux inspecteurs des DRASS, aux pharmaciens et médecins conseils des CRAM, aux responsables de la DGS et du Ministère de la Santé. Les précédents numéros, ou épuisés en version papier, sont disponibles à la consultation sur le site Internet **www.bioforma.net** à partir de 2002.

Ces livres ne sont pas en vente dans le commerce et le tirage est de 6 500 exemplaires.

ISSN : 1293-2892
ISBN : 2-913-633-36-6
Dépôt légal : octobre 2002