



# Chapitre 123

## Les biomarqueurs de l'infarctus du myocarde

*D<sup>r</sup> C. GAST, R. MOUSNY, IDE, P<sup>r</sup> P. RAY*

### Points essentiels

- Face à un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST, il n'est pas recommandé d'attendre le dosage de la troponine.
- Une élévation de troponine est toujours d'origine cardiaque, mais pas forcément d'origine coronaire.
- Un dosage répété de Troponine HS est maintenant recommandé pour une interprétation adéquate.

### 1. Physiopathologie de l'infarctus du myocarde

Dans la plupart des cas, l'infarctus du myocarde (IDM) est la conséquence de la formation de plaques athéromateuses dans la paroi des artères coronaires. Les plaques athéromateuses sont constituées de lipides et de cellules inflammatoires, et sont le plus souvent asymptomatiques lorsqu'elles restent localisées dans la paroi artérielle (1).

À l'occasion d'une rupture (ulcération ou fissuration), peut se créer un thrombus soit d'emblée occlusif, soit non occlusif primitivement, mais qui en migrant, se fragmentant, deviendra complètement occlusif secondairement. Les autres mécanismes à l'origine d'un IDM sont plus rares : spasme sur les coronaires saines ou peu lésées (prise de toxiques, efforts violents), embolie coronaire, dissection coronaire. Un rétrécissement de la lumière des artères coronaires peut être à l'origine d'un angor (douleur thoracique typique survenant à l'effort). Une occlusion coronaire complète et aiguë est responsable d'une nécrose

*Correspondance* : Service d'accueil des urgences, Hôpital Tenon 4, rue de la Chine, 75020 Paris.  
E-mail : [daire.gast@tnn.aphp.fr](mailto:daire.gast@tnn.aphp.fr), [romain.mousny@gmail.com](mailto:romain.mousny@gmail.com), [patrick.ray@tnn.aphp.fr](mailto:patrick.ray@tnn.aphp.fr)

myocardique, qui se traduit cliniquement par un « syndrome coronarien aigu » (SCA). Ainsi l'IDM se définit sur le plan physiopathologique par la mort cellulaire des cellules myocardiques exposées à une ischémie prolongée. L'ischémie conduit à une nécrose complète des cellules myocardiques en 2 à 4 heures, selon la présence ou non de collatérales dans la zone touchée et le caractère persistant du degré d'occlusion coronaire (2). La nécrose est d'autant plus importante que le siège de l'occlusion est proximal (notamment atteinte de l'artère interventriculaire antérieure). La conséquence sur le myocarde est une perte de la fonction contractile (akinésie) irréversible. L'ischémie aiguë peut enfin entraîner une fibrillation ventriculaire, cause non négligeable de mort subite.

## 2. Rôle des biomarqueurs (myoglobine, créatine kinase, troponine et copeptine)

L'intérêt pour un biomarqueur peut s'évaluer avec sa spécificité (patients sains qui ont une valeur normale) et sa sensibilité (malades qui ont un dosage élevé). Dans l'idéal, un biomarqueur doit avoir une sensibilité et une spécificité élevées.

L'atteinte des cellules myocardiques peut être détectée avec le dosage sanguin de biomarqueurs sensibles comme la myoglobine, la créatine kinase (fraction MB), ou très spécifiques comme la troponine. La copeptine fait partie des nouveaux biomarqueurs dont l'intérêt est en cours d'étude (3).

### 2.1. La myoglobine

La myoglobine est une protéine cytoplasmique des muscles striés (muscles squelettiques et myocarde). Elle participe au transport de l'oxygène dans les myocytes, et constitue également un réservoir d'oxygène. Le taux sérique de myoglobine augmente environ 2 heures après un infarctus du myocarde, ce qui en fait le marqueur le plus précoce de cette pathologie. La concentration atteint sa valeur maximale entre 4 à 12 heures ; après résolution de l'ischémie, elle diminue ensuite relativement vite pour retomber à son niveau normal après environ 24 heures. La valeur prédictive négative de ce marqueur pour le diagnostic de l'IDM étant élevée, l'absence d'augmentation peut permettre un diagnostic d'exclusion. Le dosage de la myoglobine dans le sérum était donc utilisé pour le diagnostic précoce de l'infarctus aigu du myocarde, mais aussi pour détecter une récurrence précoce d'infarctus. Cependant la spécificité diagnostique de la myoglobine est médiocre, car une augmentation du taux peut également se rencontrer lors de lésions des muscles squelettiques ou dans les insuffisances rénales graves. Son dosage est quasiment abandonné en France.

### 2.2. Créatine kinase

La créatine phospho-kinase est composée de 3 iso-enzymes : MM (musculaire), MB (myocardique) et BB. L'isomère MB est retrouvé de manière prédominante au niveau du myocarde, mais n'est cependant pas spécifique de celui-ci puisqu'il est

également retrouvé dans le muscle squelettique, la rate et la prostate. Son augmentation devient détectable dans les 3 à 12 heures suivant un infarctus du myocarde, avec un pic vers la 24<sup>e</sup> heure puis un retour à la normale dans les 72 heures. L'intérêt du dosage de la CK-MB réside dans son augmentation plus précoce et sa plus grande sensibilité par rapport à la mesure de l'activité de la CK. Le dosage de la CK-MB est utilisé dans le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde (mais elle serait moins sensible que la myoglobine dans cet usage), pour estimer le moment de survenue de l'infarctus, sa taille et son extension, et diagnostiquer la récurrence d'ischémie ou d'infarctus. Il est à noter que cette enzyme augmente au décours d'un massage cardiaque ou d'un choc électrique externe. Son dosage n'est plus recommandé.

### 2.3. Troponine

Ce ne sont pas des enzymes ! Les troponines sont des protéines structurelles du système contractile du myocarde. Elles sont exprimées presque exclusivement au niveau du cœur (spécificité de quasi 100 %, mais spécificité coronaire plus faible). Elles sont constituées de trois sous-unités : la troponine T, la C et la I.

- La troponine T comporte deux protéines distinctes, de localisation tissulaire spécifique : une pour les muscles striés et une pour le myocarde (cTnT).
- Trois isoformes tissu-spécifiques de la troponine I ont été identifiées dont la cTnI dans le myocarde.

Après un infarctus du myocarde, les taux de cTnT et cTnI s'élèvent après deux à quatre heures, avec un pic plasmatique aux alentours de la 14<sup>e</sup> heure et restent élevés pendant 75 à 140 heures pour la troponine I et plus de dix jours pour la troponine T.

Bien que l'élévation de ces biomarqueurs dans le sang reflète une atteinte conduisant à la nécrose des cellules myocardiques, ils n'informent pas sur le mécanisme sous-jacent (4, 5).

Ainsi, l'augmentation de la troponine peut être observée en dehors du SCA et dans l'évolution, d'autres atteintes cardiaques :

- Arythmie sévère.
- Détresse respiratoire aiguë, embolie pulmonaire, décompensation sévère de bronchopneumonie chronique obstructive.
- Anémie sévère.
- Hypertension artérielle sévère avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche.
- Atteinte myocardique non ischémique (myocardite, contusion cardiaque).
- Atteinte myocardique multifactorielle (décompensation cardiaque, embolie pulmonaire sévère, sepsis sévère, insuffisance rénale, AVC).
- Atteinte toxique (chimiothérapie cardiotoxique, intoxications médicamenteuses...).

Actuellement, dans un service d'Urgences, environ la moitié des élévations de troponine ne sont pas d'origine coronaire !! Ce type de situation de taux élevé difficile à interpréter, est encore plus difficile lorsque le dosage n'a pas été fait dans un contexte évocateur de douleur thoracique suspecte de SCA : malaise, altération de l'état général, surtout chez les patients âgés ou comorbides. En revanche, toutes ces situations d'élévation de troponine hors SCA sont toujours associées à un plus mauvais pronostic.

Plus récemment, la troponine est dosée par des méthodes de dosage hypersensible (HS) ou Ultra-Sensible (US), selon le nom donné par les fournisseurs. Ce nouveau type de traitement améliore encore la sensibilité par rapport à la méthode de référence, en permettant de détecter l'IDM 3 heures après l'apparition de la douleur thoracique. Cela contredit la critique majeure faite aux troponine, à savoir leur incapacité à détecter précocement un IDM. Toutefois l'interprétation de la troponine HS en termes de spécificité est discutable encore plus que pour le dosage classique, de nombreuses situations cliniques d'origine non ischémiques augmentent le taux sérique du biomarqueur (6). Actuellement, il est souvent recommandé de doser 2 troponines hypersensibles à 3 h d'intervalle.

Le dosage de la troponine HS/US n'a pas d'intérêt dans le diagnostic positif de SCA ST+. En revanche, il est indispensable (et souvent nécessite 2 dosages successifs) devant une douleur thoracique suspecte de SCA non ST+. Son élévation, dans ce contexte clinique évocateur, est non seulement diagnostique (de SCA non ST+), mais aussi pronostique. Avec les nouvelles troponines de haute sensibilité, la notion d'angor instable a quasiment disparu.

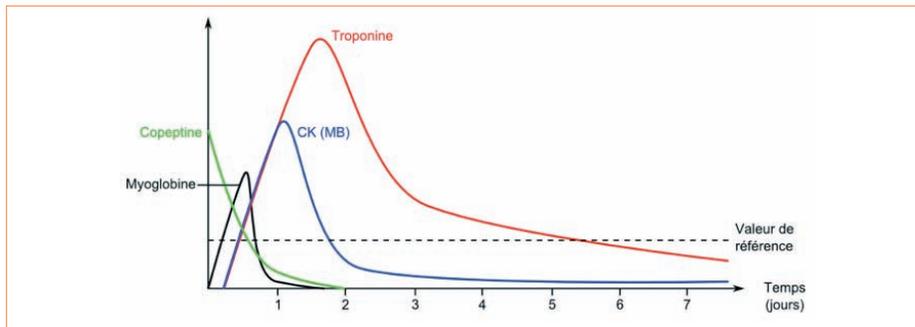
## 2.4. La copeptine

La copeptine constitue la partie C-terminale de l'hormone pro-arginine vasopressine, sécrétée par la neurohypophyse. Sa fonction précise est jusqu'ici inconnue, mais on sait qu'elle est sécrétée en même quantité que la vasopressine, et elle a l'avantage d'être stable lors du prélèvement sanguin. C'est un marqueur non spécifique (car sécrétée lorsque l'organisme est soumis à un « stress » physiologique) mais lorsque celui-ci la combine au dosage de la troponine (très cardio-spécifique), il prend tout son intérêt. La troponine a évidemment une meilleure précision diagnostique que la copeptine pour le diagnostic de SCA, mais des études récentes montrent qu'une combinaison des deux permet d'augmenter significativement la sensibilité de ces biomarqueurs par rapport à la troponine seule (7). Ainsi, le dosage précoce de la copeptine permettrait en cas de dosage négatif, d'aider à la décision de sortie précoce d'un patient des urgences considéré comme « sans risques », sans augmenter la mortalité (8, 9).

## 2.5. Récapitulatif des différents marqueurs d'ischémie (Figure 1)

– Myoglobine : non spécifique d'IDM, elle peut s'élever en cas de traumatisme musculaire (rhabdomyolyse) ou d'insuffisance rénale. Début : 2-3 h de l'IDM.

**Figure 1** – Évolution dans le temps des taux sanguins des différents marqueurs d'ischémie.



- Créatine kinase (MB) : s'élève à 3-4 h de la nécrose, mais non spécifique, car les muscles striés périphériques en contiennent de faibles quantités. Dosage abandonné.
- Troponines T et Ic : 100 % cardiospécifiques et très sensibles, mais pas 100 % spécifiques de la coronaire. Le dosage est surtout utile lorsqu'il est réalisé à 6 h du début des symptômes ou bien sur 2 dosages réalisés à 4 h d'intervalle. Ce délai peut être raccourci avec les nouvelles troponines de haute sensibilité (HS ou US).
- Troponine HS (hypersensible) : dosage précoce, détectable dans les 3 heures après le début de la douleur thoracique mais de nombreux faux positifs.
- Copeptine : Dosage précoce, utile pour un patient se présentant avant 6 h pour une douleur thoracique, forcément en association avec un dosage de troponine.

Les dosages enzymatiques sont d'un intérêt limité au stade du SCA ST+, car ils ne font que confirmer le diagnostic de nécrose, et évaluer le pronostic. Ils ne doivent donc pas retarder le traitement d'urgence.

### 3. Interprétation des cycles des biomarqueurs dans le processus de l'infarctus du myocarde

La définition même de l'IDM fait appel à la mise en évidence d'une augmentation ou d'une diminution des valeurs de troponine, qui nécessite au moins 2 mesures sur 2 échantillons distincts : l'un prélevé à l'admission puis entre la 3<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> heure après l'admission.

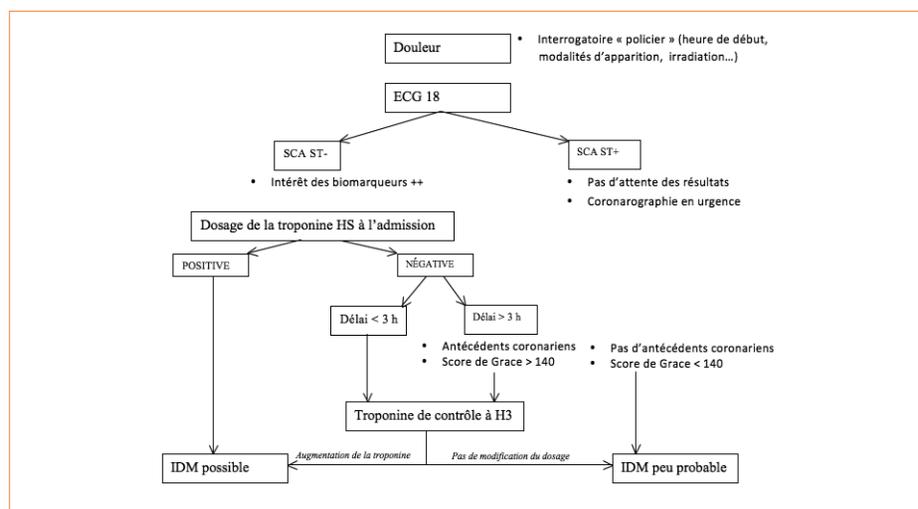
Les progrès techniques pour les dosages des biomarqueurs (et notamment la troponine), mettent face à de nouvelles interrogations. En effet, l'augmentation de la sensibilité signifie une augmentation du nombre de faux positifs. Dans le cas de la troponine HS, le risque de faux positifs rend nécessaire l'utilisation d'une cinétique pour identifier les patients ayant un infarctus sans diminuer la spécificité du biomarqueur.

Les recommandations de la société européenne de cardiologie sur la prise en charge des SCA non ST+ autorise un seul dosage seulement si les patients ont une douleur évoluant depuis plus de 6 h. Dans cette situation, une troponine HS négative associée à un score de GRACE (score « clinique » de stratification du risque) < 140 et un amendement spontané du syndrome douloureux peut permettre un retour du patient au domicile (10).

Baucoup d'études ont validé l'utilisation d'une cinétique de troponine aux urgences dans le but d'identifier les patients à risque (mortalité dans les 30 jours). Le nombre d'événements est faible s'ils sortent des urgences après un cycle négatif et élevé s'ils sont hospitalisés après une mesure positive. Récemment, il a été suggéré que 2 prélèvements de troponine T HS négatifs à 1 h d'intervalle permettraient une sortie précoce du patient. Cela suppose une organisation interne et une stratégie diagnostique structurée, puisque le 2<sup>e</sup> dosage serait réalisé quasiment avant le résultat du 1<sup>er</sup> !

La **Figure 2** permet d'illustrer l'algorithme décisionnel auquel est confronté l'urgentiste face à une douleur thoracique.

**Figure 2** – Algorithme décisionnel auquel est confronté l'urgentiste face à une douleur thoracique.



#### 4. Rôle infirmier dans le processus de prélèvement des biomarqueurs et importance de la phase préanalytique

La phase préanalytique est définie comme l'ensemble des facteurs qui peuvent influencer le résultat d'un échantillon avant analyse.

Dans ce but, l’infirmier(ère) devra vérifier les points suivants :

- Que les informations cliniques prérequis reprises sur la prescription soient libellées de manière précise, lisible et non équivoque.
- Que la prise de contact, l’identification ainsi que la préparation du patient soit effectives.
- Vérifier les conditions et mode de prélèvement car ils ont une importance essentielle.
- Que les prélèvements soient dûment étiquetés et identifiés.
- Que le transport soit effectué de manière optimale.

Dans la plupart des cas, pour le prélèvement des biomarqueurs, un tube à héparinate de lithium (vert) est nécessaire, qui sera prélevé après les tubes de purge et d’hémostase (Figure 3). Selon le type de biomarqueurs, les structures et les outils biochimiques utilisés, il peut y avoir des variations dans les types de tubes.

**Figure 3** – Ordre de prélèvement des tubes avec unité à ailette. (Le tube neutre n’est prélevé en premier qu’en l’absence d’hémocultures.) En cas de prélèvement à l’aiguille, le tube de citrate de sodium (bleu) est utilisé en premier (12).



L’hémolyse a toujours été un problème récurrent pour les laboratoires de biologie médicale. Elle est définie comme la destruction des hématies et la libération d’hémoglobine ainsi que du contenu intracellulaire dans le plasma. Les facteurs qui affectent l’hémolyse peuvent se situer au niveau du prélèvement, du transport, du stockage des échantillons. Dans le but d’éviter l’hémolyse, qui affecte les résultats (faux positif de la troponine par exemple), il est nécessaire de limiter au maximum les prélèvements avec garrot en place voire, dans la mesure du possible, de prélever sans garrot. Il est aussi nécessaire d’utiliser un tube de purge, qui va permettre d’éliminer la carotte de chair résultant de la ponction veineuse, ainsi que les éléments hémolysés avant la ponction. Une étude de 2012 a démontré qu’une hémolyse pouvait faire varier de 5 à 10 % les valeurs de la troponine (11, 12).

## Références

1. Libby P. Atherosclerosis: disease biology affecting the coronary vasculature. *Am J Cardiol* 2006 ; 98(12A) : 3Q-9Q.
2. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D., *et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012 ; 33(20) : 2551-67.
3. HAS. Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronaire et l'insuffisance cardiaque. Rapport d'évolution technologique. 2010.
4. Jaffe A.S., Babuin L., Apple F.S. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 48(1) : 1-11.
5. White H.D. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 57(24) : 2406-8.
6. Twerenbold R., Jaffe A., Reichlin T., Reiter M., Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J* 2012 ; 33(5) : 579-86.
7. Gu Y.L., Voors A.A., Zijlstra F., Hillege H.L., Struck J., Masson S., *et al.* Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 2011 ; 100(12) : 1069-76.
8. Bohyn E., Dubie E., Lebrun C., Jund J., Beaune G., Lesage P., *et al.* Expeditious exclusion of acute coronary syndrome diagnosis by combined measurements of copeptin, high-sensitivity troponin, and GRACE score. *Am J Emerg Med* 2014 ; 32(4) : 293-6.
9. Lipinski M.J., Escárcega R.O., D'Ascenzo F., Magalhães M.A., Baker N.C., Torguson R., *et al.* A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014 ; 113(9) : 1581-91.
10. Hamm C.W., Bassand J.-P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011 ; 32(23) : 2999-3054.
11. Brunel V., Larson T., Peschanski N., Cauliez B. Evaluation of haemolysis in emergency department samples requesting high sensitivity troponin T measurement. *Ann Clin Biochem.* 2012 ; 49(Pt 5) : 509-10.
12. Recommandations CLSI (NCCLS). 2007.