

European Society of Cardiology : ESC 2017, Barcelone



Syndrome coronarien aigu : comment utiliser les biomarqueurs pour optimiser le diagnostic et stratifier le risque

Dans le cadre du congrès annuel 2017 de l'European Society of Cardiology (ESC) à Barcelone, un symposium satellite, soutenu par Roche Diagnostics International, a eu lieu sur le diagnostic du syndrome coronarien aigu et la stratification du risque. L'importance de l'algorithme 0-1 heure et la variabilité de la troponine T cardiaque en fonction du sexe du patient ont été discutées par deux experts renommés.

Diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde avec la troponine T hs

Utilité de l'algorithme 0-1 heure

L'infarctus aigu du myocarde (IAM) est un événement menaçant la vie, survenant fréquemment, a constaté le **Pr Christian E. Müller**, de Bâle. Un diagnostic précoce et correct est crucial car le temps est un facteur de la plus haute importance. Actuellement, des traitements extrêmement efficaces, comme le contrôle du rythme cardiaque, la double antiagrégation plaquettaire (DAPT), l'intervention coronarienne percutanée (ICP), les statines et les inhibiteurs de l'ECA sont disponibles. L'examen d'un patient chez qui un IAM est suspecté comprend toujours l'examen clinique sur la base des symptômes et un ECG. Bien que le symptôme principal, la douleur poignante dans la poitrine, soit connu, cette douleur est également parfois décrite comme une brûlure, une pression ou une traction et le terme « inconfort thoracique » (« chest discomfort ») décrit mieux la situation. A l'ECG initial, on peut observer un abaissement ou une hausse légère du segment ST, voire aucune modification. Des mesures dynamiques de la troponine T avec des tests hautement sensibles (hs) aident à établir un diagnostic différentiel. Pour ce faire, des mesures à 0 heure et 1 heure, et, le cas échéant, après 2 ou 3 heures, sont effectuées. Selon l'intervenant, les diagnostics différentiels vont d'une étiologie non cardiaque au diagnostic de NSTEMI et STEMI, en passant par l'angor instable et d'autres troubles cardiaques. Alors que les tests conventionnels de la troponine T nécessitent 3 ou 6 heures d'attente pour attribuer une augmentation de la concentration à un infarctus du myocarde, le test hs donne un résultat en seulement 1 heure.



Pr C. Müller

L'algorithme hs-cTnT (1, 2)

Comment fonctionne-t-il ? Comment est-il utilisé ? L'algorithme 0-1h est l'algorithme hs-cTnT le mieux validé. Il est très sûr (sensibilité 99-100%) et très efficace. Cet algorithme est recommandé avec un niveau 1 dans les directives (3). La figure 1 montre l'algorithme 0-1h de l'ESC pour la hs-cTnT. Le Pr Müller a illustré son exposé avec deux cas de patients.

Cas 1 : patient de 61 ans avec douleurs thoraciques depuis 2 heures, sensation d'oppression, durée 1/2h, 5 sur 10 sur EVA (échelle visuelle analogue pour la douleur), diffusion dans le bras gauche, soulagement des symptômes en position allongée. Fibrillation auriculaire paroxystique, isolation des veines pulmonaires (IVP) il y a 4 ans, insuffisance mitrale connue. Les facteurs de risque sont les suivants : tabagisme passé, taux de cholesté-

rol élevé. Le patient ne reçoit aucune médication. L'ECG ne montre aucune élévation du segment ST.

La hs-cTnT à l'heure 0 est de 3 ng/l (exclusion). Après 1h, le taux monte à 4 ng/l et reste constant après 3h. Le patient est autorisé à quitter l'hôpital. L'imagerie de perfusion myocardique ambulatoire donne des résultats normaux.

Message à retenir pour le cas 1

- ◆ hs-cTnT ≤ 5 ng/l: probabilité d'IAM très faible. Ce résultat permettrait une exclusion immédiate si les douleurs thoraciques étaient apparues il y a 3h ou plus.
- ◆ Les douleurs thoraciques étant apparues 2h plus tôt, l'exclusion était possible après 1h.

Cas 2 : patient de 48 ans avec des douleurs thoraciques depuis 2 heures, sensation de brûlure, durée 1h, 9 sur 10 sur EVA, diffusion transitoire dans les deux bras et dyspnée légère associée. Rien à signaler au niveau de l'anamnèse, pas de médication. L'ECG ne montre aucune modification typique de l'ischémie. Facteurs de risque : tabagisme intense, 60pY, douleurs thoraciques apparues il y a 2h, sensation de brûlure, hs-cTnT 0h 38 ng/l. Evolution de l'hs-cTnT: 1h 106 ng/l, 2h 258 ng/l, 3h 436 ng/l.

Message à retenir pour le cas 2

- ◆ Patient jeune, pas d'antécédents de maladie cardiovasculaire. Douleurs thoraciques typiques. Douleurs thoraciques apparues 2h plus tôt
- ◆ Le taux de base de l'hs-cTnT était de 3 fois le 99e percentile
- ◆ La VPP était d'environ 90% pour l'IAM
- ◆ Transfert direct du patient au laboratoire de cathétérisme

Conclusion

L'utilisé de l'algorithme 0-1h hs-cTnT réside dans :

- une réduction importante de la durée jusqu'au diagnostic
- une réduction importante de la durée jusqu'au traitement
- une forte valeur médicale pour le patient et le médecin traitant
- une diminution des coûts au service des urgences

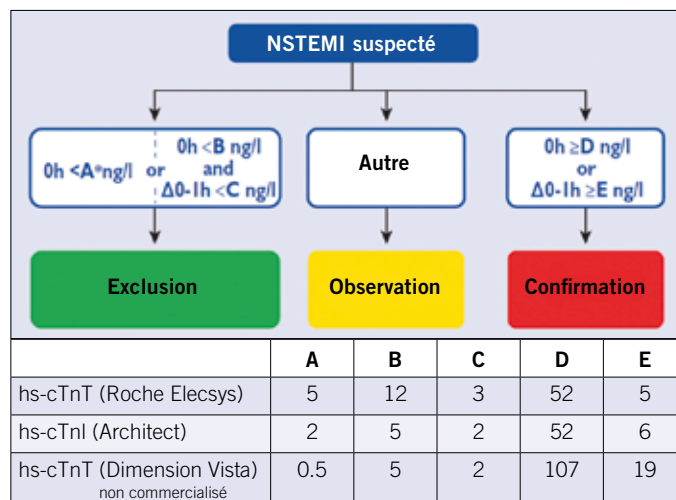


Fig. 1 : algorithme de l'ESC pour la hs-cTnT 0-1h

Traitement de l'infarctus du myocarde aigu

L'introduction de valeurs limites spécifiques en fonction du sexe dans le quotidien clinique est-elle utile ?

La troponine cardiaque est spécifique du sexe, a constaté le **Pr Evangelos Giannitsis**, d'Heidelberg. Les femmes présentent un taux de troponine cardiaque plus faible et cette différence peut être mesurée grâce à de nouveaux tests hautement sensibles.



Pr E. Giannitsis

L'intervenant a montré que l'étendue de cette différence dans la population de référence saine dépend du test. Ainsi, le test hs-cTnT de Roche montre une différence de 6,65 ng/l, alors que celui d'Abbott montre une différence plus marquée de 13,4 ng/l. Par conséquent, l'utilité des valeurs seuils spécifiques au sexe est également dépendante du test.

Dans différentes études, l'utilité d'un reclassement en fonction du sexe a été examinée. Il a été constaté que, globalement, moins de 1% des patients étaient reclassés et que ces reclassements concernaient surtout les femmes. Dans une étude sur la hs-cTnI, les valeurs seuils spécifiques ont permis de classer plus d'infarctus du myocarde de type 2 et de lésions myocardiques chez les femmes. Dans une méta-analyse portant sur plus de 250 000 patients, il a cependant été constaté que l'utilisation de valeurs seuils spécifiques au sexe ne conduit pas à une diminution de la mortalité lorsque des facteurs comme l'âge, la fonction rénale, le diabète et la prévalence du sexe sont pris en compte (4).

Indépendamment des valeurs seuils spécifiques au sexe, il existe cependant des différences biologiques importantes entre les hommes et les femmes (5) qui conduisent de manière avérée à des différences dans le traitement. Ainsi, les femmes souffrent environ 5 fois plus souvent que les hommes d'un infarctus du myocarde de type 2 et sont moins traitées par ICP, angiographie coronarienne, aspirine ou antagonistes GPIIb/IIIa, ce qui pourrait être en relation avec le risque hémorragique plus important chez elles. On peut se poser la question de savoir quel traitement est adapté aux patientes avec SCA. Le

Pr Giannitsis considère que ce thème, pour lequel les données actuellement disponibles sont insuffisantes, est important, mais **que l'utilisation de valeurs seuils spécifiques au sexe pour la troponine T hs n'est pas indispensable dans la pratique clinique courante**, d'autant plus que les directives ESC ne recommandent pas cette mesure.

Il est intéressant de noter que les femmes sont en moyenne de 10 ans plus âgées que les hommes au moment de l'infarctus du myocarde. A cet âge, les femmes présentent également plus de comorbidités. Un diabète (avec une limitation de la fonction rénale) et leur taux plus faible de troponine pourraient « s'équilibrer », ce qui remet encore en question l'utilité des valeurs seuils spécifiques au sexe. Le Pr Giannitsis a encore souligné qu'une mesure dynamique de l'augmentation de la hs-troponine avec le temps (algorithme 0-1h) est pour cette raison recommandée pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde.

Conclusion

- ▶ Les hommes et les femmes souffrant de syndrome coronarien aigu montrent des différences au niveau du traitement et des résultats cliniques.
- ▶ Les raisons de ces différences sont multifactorielles, par ex. un âge plus élevé, une limitation de la fonction rénale, des comorbidités, l'anatomie coronaire.
- ▶ Les valeurs pour le 99^e pourcentile sont, chez les femmes en bonne santé, significativement plus faibles que chez les hommes et sont fortement dépendantes du test utilisé (Abbott hs-cTnI).
- ▶ La pertinence de l'utilisation de valeurs seuils spécifiques au sexe pour le diagnostic est douteuse au vu du très faible nombre de reclassements (seulement une étude plaide en ce sens).
- ▶ L'amélioration des résultats cliniques grâce à l'utilisation de valeurs seuils spécifiques au sexe via une augmentation des interventions de revascularisation et du traitement pharmacologique est douteuse.
- ▶ L'utilisation de la hs-cTn permet d'identifier plus de patients avec des lésions myocardiques ou un infarctus du myocarde de type 2, surtout chez les femmes (HR 4,7).
- ▶ Le traitement optimal de l'infarctus du myocarde de type 2, y compris la coronaropathie non obstructive, ne fait pas encore l'objet de recherches actuellement.

Syndrome coronarien aigu

GDF-15 : un marqueur pour la stratification et la pose du diagnostic

Le taux de facteur de différenciation de croissance 15 (GDF-15) en circulation est un instrument important pour la stratification et la pose du diagnostic chez les patients avec syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (NSTEMI) diagnostiqué initialement par ECG et troponine, a



Pr L. Wallentin

constaté le **Pr Lars Wallentin**, d'Uppsala. Au cours d'une étude du GDF-15 en cas de NSTEMI, une élévation des taux de GDF-15 a permis de pronostiquer le risque d'apparition du critère d'évaluation (décès ou récurrence de l'infarctus du myocarde) de manière indépendante dans le groupe sous traitement conservateur ($P=0,016$), mais pas dans le groupe sous traitement invasif (6).

Une interaction significative a été constatée entre le taux de GDF-15 lors de l'hospitalisation et l'effet de la stratégie thérapeutique sur le critère d'évaluation. La survenue du critère d'évaluation composite a été réduite de 51% grâce à la stratégie invasive à un taux de GDF-15 > 1800 ng/l (Hazard Ratio, 0,49; intervalle de confiance à 95%, 0,33 à 0,73, $P=0,001$) et de 31% entre 1200 et 1800 ng/l (Hazard Ratio 0,68; intervalle de confiance à 95%, 0,46 à 1,00, $P=0,048$), mais pas à des taux de GDF-15 < 1200 ng/l (Hazard Ratio 1,06; intervalle de confiance à 95%, 0,68 à 1,65, $P=0,81$). Les

patients avec une dépression du segment ST ou un taux de troponine T > 0,01 µg/l et un taux de GDF-15 < 1200 ng/l ne profitent pas de la stratégie invasive. Au cours de l'étude FRISC II, à des taux de GDF-15 < 1800 ng/l, aucune différence au niveau du nombre moyen d'infarctus du myocarde récurrents ou de la mortalité n'a été constatée entre les traitements invasif et non invasif. A des taux ≥ 1800 ng/l, la différence était cependant significative ($p=0,021$) (7).

Un lien entre le GDF-15 et les saignements apparaît également. Des taux élevés étaient associés à un risque plus élevé d'hémorragies non dues aux pontages (8,9).

Conclusion

- ▶ Chez les patients avec syndrome coronarien aigu, le taux de GDF-15 est associé de manière indépendante au risque de mortalité ou d'infarctus du myocarde.
- ▶ Le GDF-15 contribue à l'identification des patients pouvant bénéficier le plus d'un traitement invasif précoce.
- ▶ Le GDF-15 est indépendamment associé au risque d'hémorragies sévères.
- ▶ Le facteur contribue à l'identification des patients pouvant profiter d'un traitement antithrombotique bref ou peu intensif.

Le GDF-15 ainsi que la troponine fournissent des informations complémentaires utiles pour la prise de décision concernant les patients avec syndrome coronarien aigu.

NT-proBNP: le biomarqueur de référence pour l'insuffisance cardiaque

Au cours d'un symposium satellite de Roche Diagnostics International organisé dans le cadre du congrès annuel 2017 de l'European Society of Cardiology (ESC) à Barcelone, l'utilité du NT-proBNP en cas d'insuffisance cardiaque a été présentée, des directives jusqu'à l'implémentation dans la pratique quotidienne.

Importance du NT-proBNP en cas d'insuffisance cardiaque aiguë conformément aux directives ESC 2016

« Les peptides natriurétiques (NP) sont les meilleurs biomarqueurs circulants pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque symptomatique et asymptomatique. Leur détermination est recommandée à la sortie de l'hôpital, elle est acceptée et admise aux caisses. » Tel est le message du **Pr Alexandre Mebazaa**, de Paris, à propos du pronostic à court et long terme. Les NP font partie de la définition de l'insuffisance cardiaque (10). La détermination des NP est recommandée dans tous les cas de dyspnée aiguë et de suspicion d'insuffisance cardiaque

aiguë pour aider à la distinction des causes non cardiaques d'une dyspnée aiguë lors de l'examen du patient (recommandation de niveau I/A) (11).

Les tests de diagnostic en cas d'insuffisance cardiaque aiguë comprennent un enregistrement ECG 12 canaux, un cliché radiographique du thorax, des analyses de sang et une échocardiographie chez les patients instables (recommandation de niveau I/C). Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque montre une forte concordance avec le diagnostic en milieu hospitalier : parmi 200 patients avec diagnostic initial d'insuffisance cardiaque, le diagnostic a été confirmé au moment de la sortie chez 191 d'entre eux (95,5%). Des déterminations en série des NP peuvent être utiles pour le traitement des patients en conditions critiques. Une dimi-



Pr A. Mebazaa

Des directives à l'implémentation dans la pratique quotidienne

Utilisation des peptides natriurétiques dans la pratique clinique

Dans les directives ESC 2016, le NT-proBNP est recommandé en tant que paramètre de diagnostic. Le traitement par inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI) (Entresto®) implique l'utilisation du NT-proBNP pour la sélection des patients, a constaté le **Pr Yigal M. Pinto**, d'Amsterdam. Sous Entresto®, les taux de BNP ne peuvent plus être utilisés pour le diagnostic ou le pronostic car Entresto® augmente la production de BNP. Le NT-proBNP, par contre, n'est pas influencé par Entresto®.



Pr Y. Pinto

Avec la néprilysine, le NT-proBNP reste un biomarqueur adéquat

Entresto®, médicament de la classe des ARNI, prévient la dégradation du BNP, ce qui conduit à une augmentation du taux de BNP. Le NT-proBNP n'est pas un substrat de la néprilysine et reste donc un biomarqueur fiable. La directive européenne recommande un traitement par ARNI en cas de NYHA II avec fraction d'éjection < 35% et augmentation du NT-proBNP. L'implémenta-

tion des NP est associée à un bon résultat clinique, une augmentation à une dégradation de la fonction cardiaque. Si une augmentation simultanée de la troponine est constatée, un SCA peut survenir. L'étude SURVIVE a montré que la mortalité était plus faible lorsque la modification de la concentration du BNP le jour 5 était supérieure à 30% (11). En cas de d'insuffisance cardiaque décompensée aiguë, la détermination en série du NT-proBNP a amélioré la prédiction du risque : une augmentation/diminution de 30% du taux de NT-proBNP a permis la meilleure prédiction du risque (12).

Directives américaines et NT-proBNP

Dans les directives ACC/AHA/HFSA de 2017, la détermination des NP est recommandée au degré le plus élevé, aussi bien pour le diagnostic que pour le pronostic ou la détermination de la sévérité de la maladie (niveau I/A). La mesure des NP est même recommandée pour la prévention chez les patients avec un risque d'insuffisance cardiaque (niveau IIa/B). Le traitement dirigé par les biomarqueurs est raisonnable pour un traitement médical ciblé (niveau IIa/B) et peut améliorer le résultat clinique en cas d'insuffisance cardiaque chronique (classe IIb/B).

En outre, la détermination du NT-proBNP, recommandée comme paramètre pour la sortie de l'hôpital, est déjà utilisée dans la pratique (14).

Conclusion

L'intervenant a confirmé ses constatations du début de la présentation :

- Les NP sont les meilleurs biomarqueurs circulants pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque symptomatique et asymptomatique.
- La détermination des NP lors de la sortie de l'hôpital est recommandée, acceptée et admise aux caisses. Ils sont adaptés au pronostic à court et long terme.

tation dans la pratique signifie que, chez tous les patients avec une FE < 35%, un NYHA II ou plus et une élévation du NT-proBNP (donc > 600 pg/ml), et présentant encore des symptômes sous traitement par des inhibiteurs de l'ECA, des bêta-bloquants et des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes, le traitement par ARNI est recommandé (recommandation de niveau I). Le NT-proBNP est utilisé comme paramètre pour la réponse et peut permettre un pronostic fiable du risque de réhospitalisation (13).

Conclusion

- Le NT-proBNP est crucial dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque, y compris l'insuffisance cardiaque avec conservation de la fraction d'éjection (HFpEF)
- Le NT-proBNP est essentiel dans la sélection des patients pour le traitement par ARNI (Entresto®)
- Le NT-proBNP est utile chez les patients hospitalisés avant la sortie de l'hôpital

► Pr Walter F. Riesen

Source: Congrès ESC 2017; Barcelone, 26 - 30 août 2017