



Angelika Hammerer-Lercher<sup>1</sup>, Nicolas Vuilleumier<sup>2</sup>

# Biomarqueurs de la fibrillation auriculaire

**Représentant les arythmies les plus fréquentes, les fibrillations auriculaires ont un impact important sur la qualité de vie des patients et le risque d'événements indésirables. L'objectif est de mieux identifier les patients qui présentent un risque de fibrillation auriculaire. Avec l'amélioration de la connaissance de la genèse de la maladie, des biomarqueurs établis et nouveaux sont envisagés pour développer des modèles de prédiction des risques, laissant ainsi émerger de nouvelles cibles thérapeutiques.**

## Introduction

La fibrillation auriculaire (FA) est de loin l'arythmie la plus fréquemment observée par les médecins. Sa prévalence dans les pays occidentaux atteint environ 2% et doublera au cours des deux prochaines décennies [1]. La FA est associée à une qualité de vie réduite et un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de décès [2]. La pathophysiologie des arythmies n'est pas encore totalement élucidée et le taux de réussite des traitements est limité [3, 4]. Il a été montré qu'une fibrillation auriculaire prolongée entraîne en elle-même un remodelage électrique, avec une fibrose dans l'atrium due à l'activation des fibroblastes [3]. Les facteurs prédisposant à une fibrillation auriculaire sont une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle, des antécédents d'infarctus du myocarde, un diabète sucré, une obésité [5], une maladie rénale chronique [6] et un âge avancé [7, 8, 9, 10] (tableau 1). Ces dix dernières années, les stratégies de prise en charge des patients sont restées très similaires, même si le recours à l'ablation par cathéter et aux anticoagulants oraux a augmenté. Cela a permis de réduire les événements thrombo-emboliques, alors que la mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues ne s'est pas améliorée [10]. Bien que l'on dispose de l'électrocardiogramme (ECG) et de différentes techniques d'imagerie pour identifier les patients à risque d'arythmies, il s'agit de solutions qui mobilisent beaucoup de ressources. C'est pourquoi des biomarqueurs sont à l'étude pour aider au diagnostic et à la stratification des risques, mais aussi afin de mieux clari-

fier le mécanisme pathologique sous-jacent et ainsi potentiellement trouver des stratégies thérapeutiques ciblées.

## Pathophysiologie des arythmies

L'étiologie de la FA est multifactorielle, avec de nombreux facteurs de stress susceptibles d'entraîner un stress hémodynamique auriculaire, ce qui fait augmenter le taux de différents médiateurs favorisant le remodelage métabolique, électrique et structurel et prédisposant à la FA [9, 11]. Il s'agit d'un processus long qui comporte différents stades allant de stades précoces indétectables aux stades manifestes, en passant par des stades précliniques. Les mécanismes inflammatoires et le stress oxydatif pourraient jouer un rôle important dans la progression de la maladie, et il a été démontré qu'une élévation du taux d'interleukine 6 (IL-6) ou de protéine C réactive (CRP) était associée à un diamètre accru de l'oreillette gauche [12]. L'étirement et le remodelage de l'oreillette favorisent ainsi l'apparition de la FA [13].

## Biomarqueurs

### Biomarqueurs cardiaques classiques

Au Royaume-Uni, plus de 700 patients du registre britannique BBC-AF (Black Country Atrial Fibrillation Registry) qui ne présentaient aucune FA connue ont subi un ECG de dépistage pendant sept jours en ambulatoire [7]. Sur les 40 biomarqueurs et paramètres cliniques étudiés, parmi lesquels figuraient le sexe masculin, un âge avancé et un indice de masse corporelle élevé, le peptide natriurétique de type b (BNP) et le facteur 23 de croissance des fibroblastes (FGF-23) se sont révélés être les facteurs associés à la FA les plus significatifs, avec respectivement un odds ratio de 1,293 et de 1,667. Biomarqueur établi de l'insuffisance cardiaque, le BNP est synthétisé par les cardiomyocytes sous l'effet d'une pression et d'un étirement accrus. Le

FGF-23 est quant à lui une hormone paracrine qui favorise le remodelage et l'hypertrophie cardiaque [14]. Le BNP a permis de prédire la FA incidente au cours du suivi à long terme et d'améliorer la stratification des risques sur la base de marqueurs de risque cliniques établis, alors que la CRP n'a donné lieu qu'à des améliorations mineures [15]. Dans deux vastes cohortes communautaires ayant fait l'objet d'un suivi pendant plus de dix ans, le NT-proBNP (N-terminal proBNP) est apparu comme étant le facteur prédictif de FA incidente le plus puissant parmi d'autres marqueurs tels que la troponine cardiaque hypersensible (hs-cTn), le facteur-15 de croissance et de différenciation (GDF-15), la cystatine C et la CRP [16]. Toutefois, une approche basée sur de multiples marqueurs dont le BNP, la CRP et le taux de filtration glomérulaire estimé a été progressivement utilisée en plus des facteurs de risque cliniques pour prédire la réapparition de l'arythmie après l'ablation par cathéter chez des patients atteints de FA [17]. Chez les sujets sains sans maladie cardiovasculaire apparente, la détection d'un taux de hs-cTnT supérieur à 11 ng/l lors d'un bilan de santé a révélé un risque de FA 4,8 fois supérieur après ajustement sur les facteurs de confusion [18]. De même, l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) a montré qu'une augmentation du taux de hs-cTnT au-delà du taux limite de 14 ng/l était associée à un risque de FA 1,78 fois plus élevé par rapport à un niveau indétectable [19]. Les 11,2 années de suivi de la vaste cohorte de l'étude CHS (Cardiovascular Health Study) ont par ailleurs mis en évidence qu'une élévation mineure du taux initial de hs-cTnT était un facteur prédictif significatif de FA, supérieur aux facteurs de risque classiques et aux biomarqueurs traditionnels de l'inflammation ou de la contrainte hémodynamique [20]. De plus, un risque de mortalité 13,4 fois

1 D<sup>r</sup> méd. Angelika Hammerer-Lercher, PD, Institut de médecine de laboratoire, Kantonsspital Aarau AG, Aarau

2 Prof. D<sup>r</sup> méd. Nicolas Vuilleumier, Service de médecine de laboratoire, Département Diagnostique, Hôpitaux Universitaires et Faculté de médecine de Genève

plus élevé a été enregistré chez des patients atteints de FA qui présentaient un taux de hs-cTnT élevé [21]. Enfin, il est intéressant de noter qu'une méta-analyse récente a mis en lumière une association significative entre la cTnT, d'une part, et l'apparition d'une FA incidente et le risque de récurrence de la FA après ablation par radiofréquence, mais aussi le risque d'accident vasculaire cérébral ou d'hémorragie majeure, d'autre part [22]. En revanche, une telle relation n'a pas été constatée pour la cTnI.

### Biomarqueurs inflammatoires

Une inflammation persistante avec un taux d'interleukine 6 (IL-6) élevé a été associée à des arythmies supraventriculaires [6]. Une relation significative entre l'IL-6 (mais pas la CRP) et la FA, confirmée par l'ECG, a été établie chez plus de 3900 patients qui ont participé à l'étude CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort). De plus, les patients dont le taux d'IL-6 se situait dans le tertile le plus élevé présentaient un risque deux fois plus élevé d'apparition d'une FA que ceux avec un taux d'IL-6 dans le tertile le plus bas [6]. En ce qui concerne la CRP, l'enregistrement d'un unique taux de CRP élevé lors de l'inclusion dans l'étude ne s'est pas révélé utile pour prédire l'apparition d'une FA après ajustement sur les facteurs de confusion au sein d'une cohorte de population comprenant près de 4500 patients [23]. Toutefois, une élévation persistante du taux de CRP au-delà de 1 mg/l pendant le suivi de 140 mois était associée à un risque deux fois plus élevé de FA, ce qui suggère l'existence d'un lien entre inflammation chronique et FA.

### Biomarqueurs de la fibrose Gal-3, GDF-15 et sST2

Des modèles expérimentaux animaux ou de culture cellulaire ont montré que la lectine liant le galactoside appelée «galectine-3» ou Gal-3 est une protéine pro-fibrotique qui est activée par une stimulation électrique rapide [24]. De tels processus profibrotiques ont été atténués par un inhibiteur de la Gal-3 dans différentes études, ce qui souligne le rôle de la Gal-3 dans la fibrose, qui pourrait devenir une nouvelle cible thérapeutique potentielle [24, 25, 26]. Par comparaison avec des patients qui ne souffraient pas de FA, des concentrations de Gal-3 supérieures ont par ailleurs été décelées dans des échantillons de sang prélevés dans les sinus coronaires et les tissus de l'oreille gauche de patients atteints de FA qui ont été opérés de la valve mitrale [24]. Une augmentation progressive des taux de Gal-3 a été constatée entre les sujets témoins et les patients atteints de FA persistante et paroxystique [27, 28, 29]. Néanmoins, la relation établie entre la Gal-3 et la FA dans la cohorte de la Framingham Offspring Study était moins importante après ajustement sur les facteurs de risque classiques [28]. Se basant sur une évaluation par échocardiographie transoesophagienne, Tang et al. ont récemment mis en évidence une dégradation significative du fonctionnement et de la morphologie de l'appendice auriculaire gauche des patients avec une FA persistante ou permanente par comparaison avec celui de patients atteints de FA paroxystique [29]. Ces patients présentaient également un taux de Gal-3 significativement plus élevé et étaient plus susceptibles d'être touchés par des thrombus de l'appendice auriculaire gauche. En outre, la Gal-3 s'est avérée être un facteur prédictif indépendant significatif de la présence de thrombus, en plus du score CHA2DS2VASc. Le facteur-15 de croissance et de différenciation (GDF-15) est un membre de la superfamille de la cytokine TGF- $\beta$  (facteur de croissance transformant bêta) qui est activé en cas d'ischémie cellulaire et de stress mécanique ou oxydatif. Le taux initial de GDF-15 était significativement plus élevé chez les patients atteints de FA paroxystique que chez les sujets témoins et a révélé

une association indépendante avec la maladie [30]. Le point fort du GDF-15 semble se situer dans l'évaluation du risque d'hémorragies majeures chez les patients atteints de FA [31, 32] ou d'un syndrome coronarien aigu [33]. Il a été montré que le GDF-15 a une valeur prédictive de la mortalité et d'hémorragies majeures chez les patients atteints de FA sous anticoagulants [32]. Ce constat a été dressé indépendamment des caractéristiques cliniques et des biomarqueurs tels que la hs-cTnI et le NT-proBNP [31], ou les marqueurs de l'inflammation (CRP, IL-6) et de la coagulation (D-dimère). De plus, le GDF-15 a amélioré la valeur des scores de risque comme HAS-BLED, CHA2DS2VASc [31] et ORBIT [32].

Il a également été montré que le récepteur soluble sST2 (soluble suppression of tumorigenicity), qui constitue un autre marqueur de la fibrose, empêche la liaison de l'interleukine 33 aux cardiomyocytes et, par conséquent, le déploiement de ses effets cardioprotecteurs [34, 35]. Il a été démontré que de hautes concentrations de sST2 aidaient à stratifier les risques après un infarctus du myocarde afin d'identifier les patients à haut risque d'événements cardiovasculaires indésirables, dont la mort. La valeur du sST2 en tant que facteur prédictif de l'apparition d'une FA a été étudiée chez plus de 1700 patients atteints de maladie coronarienne, parmi lesquels environ 8% ont développé une FA dans un délai de 5,7 années. Bien que la hs-cTnI, le BNP, la CRP ultrasensible (hs-CRP) et le sST2 ont tous été significativement associés à l'apparition d'une AF, seuls la hs-CRP et le sST2 ont conservé leur valeur prédictive significative dans un modèle multivarié [36]. Toutefois, ces biomarqueurs n'ont pas permis d'améliorer nettement le modèle de risque incluant tous les marqueurs de risque cliniques, ce qui suggère des possibilités d'application cliniques limitées chez les patients souffrant de maladie coronarienne. De plus, seule la hs-cTnI a été significativement associée à la FA dans la Framingham Heart Study. Néanmoins, aucun des biomarqueurs évalués, y compris le sST2, le GDF-15 et la hs-cTnI, n'a amélioré la prédiction du

*Suite voir page 18*

#### **Tableau 1: Facteurs potentiels de risque de fibrillation auriculaire**

- Insuffisance cardiaque
- Hypertension
- Antécédents d'infarctus du myocarde
- Diabète de type 2
- Syndrome métabolique
- Obésité
- Dyslipidémie
- Maladie rénale chronique
- Apnée obstructive du sommeil
- Age avancé
- Consommation d'alcool
- Exercice excessif ou manque d'activité physique