Les Marqueurs Cardiaques

« La Biologie au secours de la Clinique ? »

D.Léglise : (Biochimie & Biologie Moléculaire Pr. J.L Carré)

Définition Marqueurs

Substance spécifique (cellules et /ou organes)

Préexistence

Augmentation

Absence

Perméabilisation cellulaire

Présence

Définition : « bons » Marqueurs Cardiaques

Pas satisfaisant mais à défaut :

chercher 1 ou des substance(s) :

communes à tout le système musculaire ?

Définition : « bons » Marqueurs Cardiaques

Chercher

Existent - ils des *substances spécifiques* du muscle cardiaque ?

Définition : « bons » Marqueurs Cardiaques

Si oui :

Ces substances sont elles

- - normalement absentes

ou

- - indétectables

par les techniques classiques du sang ?

Exemple Historique
« Mauvais » Marqueurs Cardiaques

TISSUS	ASAT (SGOT)	ALAT (SGPT°
Cœur	8000	350
Foie	7000	2200
Muscle squelettique	5000	250
Rein	4500	1000
Pancréas	1400	100
Rate	700	60
Poumon	500	35
Globule rouge	50	0

Historique : Progrès des marqueurs anciens

(mesure activité enzymatique)

1. LDH totales (non spécifiques)
2. ⇨ iso LDH (poumon et cœur)
3. ⇨ Alpha HBDH (Cœur)

Historique : Progrès des marqueurs anciens

1. **CK totales** (pas spécifique)
2. **CK-MB** (plus spécifique)
3. **CK-MB** (dosage pondéral)

Définition : Marqueurs Cardiaques

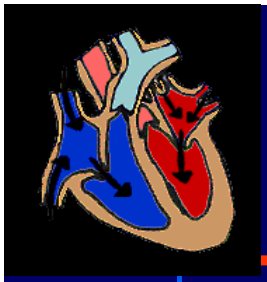
Marqueurs actuels (IM)

- - Myoglobine
- - CK-MB massique
- - Troponines Ic ou T

Définition : Marqueurs Cardiaques !

Marqueurs actuels (non IM)

- - BNP (pro BNP)
- - CRP us



Synthèse du BNP

cardiomyocyte

Pr -pro_ BNP
(134 aminoacids)

Précurseur

Pro BNP (108 AA)

peptide
(26 AA)

ProHormones

sang

Hormones

NT-pro BNP
(76 AA) (non actif)

BNP 32 AA
(forme biologiquement active)

Définition : Marqueurs Cardiaques

Etat des lieux

- AMI (Albumine modifiée par l'ischémie)
- Protéine A amyloïde
- Protéine S100 A1
- Myosines (chaînes légères et lourdes)

- H-FABP *(heart fatty acid binding protein)*

Propriétés Marqueurs

Spécificité

La spécificité : utilisée pour caractériser l'effet des résultats « vrais (-) » obtenus quand un test est appliqué à des patients dont on sait qu'ils ne sont pas porteurs de la maladie.

$$\frac{\text{Vrai (-)}}{\text{Vrai (-) + faux (+)}} \times 100 =$$

Propriétés Marqueurs

Sensibilité

La sensibilité : utilisée pour caractériser l'effet des résultats « vrais positifs » obtenus quand un test est appliqué à des patients dont on sait qu'ils sont porteurs de la maladie.

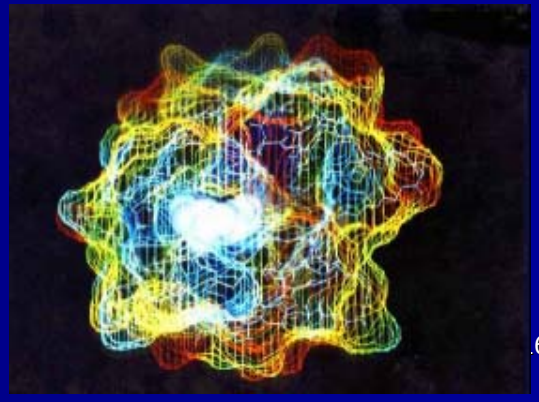
$$\frac{\text{Vrai Positif}}{\text{Vrai Positif} + \text{Faux Négatif}} \times 100 =$$

Cinétique : différents marqueurs

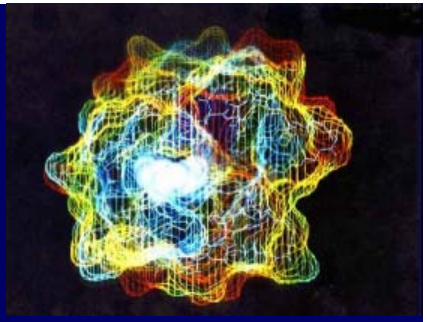
	TO	T4	T8
Myoglobine			
Sensibilité	*0,65*	0,92	0,92
Spécificité	*0,76*	0,74	0,68
Troponine Ic			
Sensibilité	*0,50*	0,78	0,92
Spécificité	*0,92*	0,85	0,80
CK-MB "massique"			
Sensibilité	*0,51*	0,72	0,97
Spécificité	*0,89*	0,69	0,65

h- FABP

Intérêt d'un nouveau marqueur de la nécrose myocardique précoce dans la prise en charge d'un SCA



La h-FABP

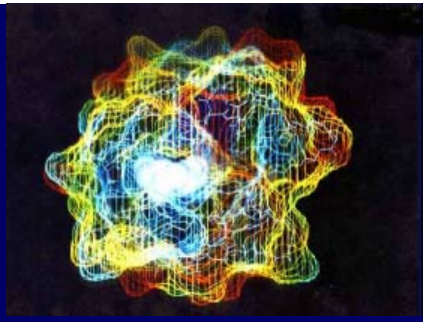


- - H-FABP *(Isoforme Cardiaque)*
- - Protéine (14,5 kD)- 132 AA
- - Relie 2 AG *(Krebs)*
- - Très abondante : *myocyte cardiaque*

(70 fois / muscle squelettique)

1.Glatz JFC, Van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding protein : current concepts and future directions. Mol Cell Biochem 1990;89 237-251
2.Veerkamp JH, Peeters RA, Maatman RG. Structural and functional features of different types of cytoplasmic fatty acid-binding proteins. Biochim Biophys Acta 1991; 1081: 1-24
3.Yoshimoto K, Tanaka T, Somiya K, Tsuji R, Okamoto F, Kawamura K, et al. Human heart type cytoplasmic fatty acid-binding protein as an indicator of acute myocardial infarction. Heart Vessels 1995; 10: 304-305

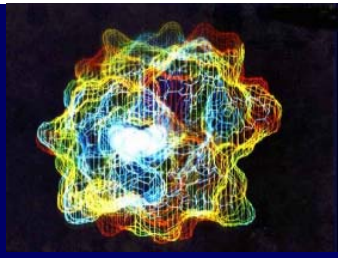
La h-FABP



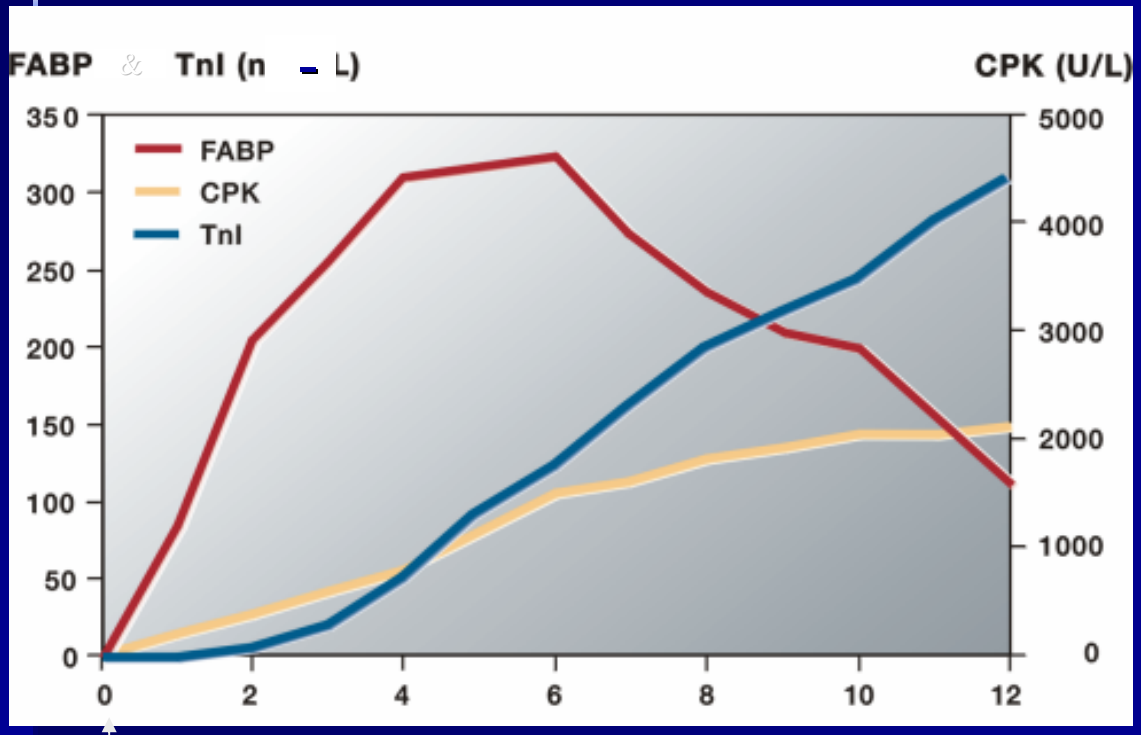
- - [plasma] basale quasi nulle
- - Nécrose= libération < 20 mn
  (cinétique rapide)
- - Elimination urinaire !

1.Glatz JFC, Van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding protein : current concepts and future directions. Mol Cell Biochem 1990;89 237-251
2.Veerkamp JH, Peeters RA, Maatman RG. Structural and functional features of different types of cytoplasmic fatty acid-binding proteins. Biochim Biophys Acta 1991; 1081: 1-24
3.Yoshimoto K, Tanaka T, Somiya K, Tsuji R, Okamoto F, Kawamura K, et al. Human heart type cytoplasmic fatty acid-binding protein as an indicator of acute myocardial infarction. Heart Vessels 1995; 10: 304-305

La h-FABP: cinétique



Concentration post IDM



Temps (H)

Pic: 5H

Retour: 24 H

Début de la nécrose

D'après Chan (2004)

Etude : Ischii

Performance Myo vs h FABP à l'admission aux urgences

- 165 patients admis aux urgences pour suspicion SCA
- 99 IDM (coronarographie) avec 70 % ST +
- 66 non IDM pas Myo ni variation ST et coronaro N)

	IDM	Non IDM
Nombre	99	66
Age	63.0	63.9
M/F	74/25	49/17
	Sensibilité	Spécificité
h FABP <6 h	81.8	86.4
h FABP < 3 h	72.3	86.4
3< T < 6 h	90.4	
Myoglobine < 6 h	72.6	75.5
H FABP < 3 h	57.8	
3 h < T < 6 h	81.1	

Ishii and all Clinical Chemistry 43:8 1372-1378 (1997)

Etude : Glatz

h FABP et IM : Etude multicentrique EUROCARDI

- 4 hôpitaux
- 327 patients
- Douleur thoracique entre 2-24 H
- 177 IDM selon les critères OMS (ST +) 150 non IDM

		T< 3 h	3 h<T< 6 h
	N =IDM	90	47
h-FABP	Sensibilité	48 %	83 %
Myoglobine	Sensibilité	37 %	74 %
CKMB (m)	Sensibilité	31 %	61 %

*(P< 0,01)

Glatz JFC, et al. the EUROCARDI Multicenter Trial. Circulation 1997; 96(Suppl. I):215.

Etude : Chan

Comparatif Troponine Ic & h FABP dans le diagnostic de l'infarctus ST + et ST -

Aire sous la courbe (couplage spécificité/sensibilité)

	T admission	T 1 H	T 8 H
h- FABP	0,871	0,995	0,99
CPK	0,711	0,856	-
Troponine Ic	0,677	0,875	0,995

Chan & all -Z Kardiol 93:1-10 (2004)

Le CardioDetect®

Test identification h FABP

Le prélèvement

- **Capillaire**

Masser le doigt

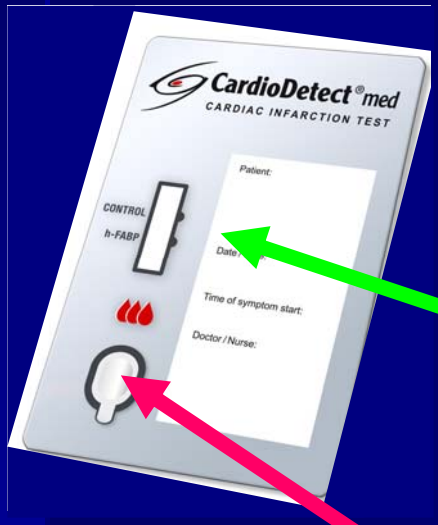
Piquer le doigt avec la lancette

Déposer 3 gouttes minimum

- **Veineux +++**
- **Tube hépariné exclusivement (bouchon BD bleu ou vert)**
- **Déposer 4 gouttes (compte goutte :modèle PCT)**

Le test d'identification h FABP

Bande de migration

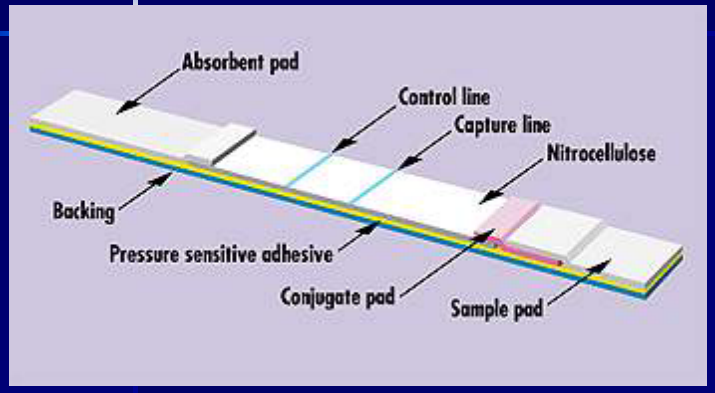


Renseignements patient

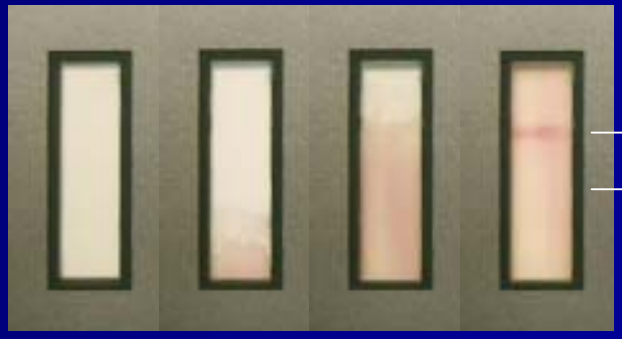
(nom, délai douleur, ECG ...)

- Dépôt du prélèvement capillaire ou veineux

Le test d'identification h FABP



Fluid flow



Contrôle

h-FABP négatif

Contrôle

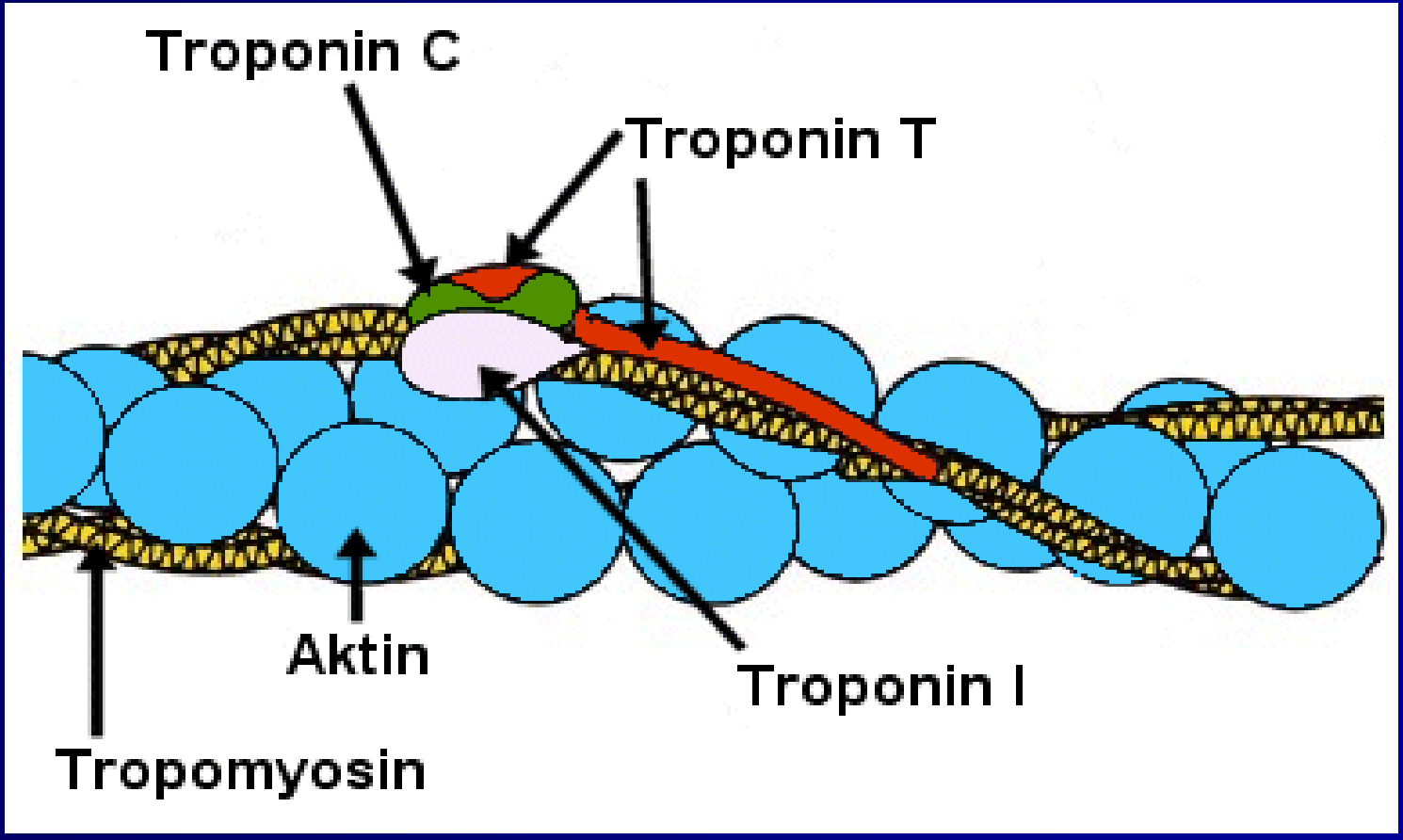
h-FABP +

max. 15 min

Résultats en fonction du délai douleur

		< 3 H	Total
h-FABP	Sensibilité	89 %	87 %
	Spécificité	90 %	94 %
ECG (ST+)	Sensibilité	50 %	78 %
	Spécificité	90 %	67 %
Troponine Ic	Sensibilité	39 %	41 %
	Spécificité	100 %	100 %

Les Troponines



Troponine I vs CKMB

- La [Troponine] (Cœur)

(jusqu 'a 13 fois celle de la CKMB)

➔ - Sensibilité > si lésions (faible ampleur)

- La CKMB peut être ↗ si atteinte des muscles squelettiques : Pas la troponine.

Troponine I vs CKMB

Sensibilité comparées

(patients dosés 7 à 36 h après douleur)

Troponine	88 % à 100%
CKMB	61% à 81%

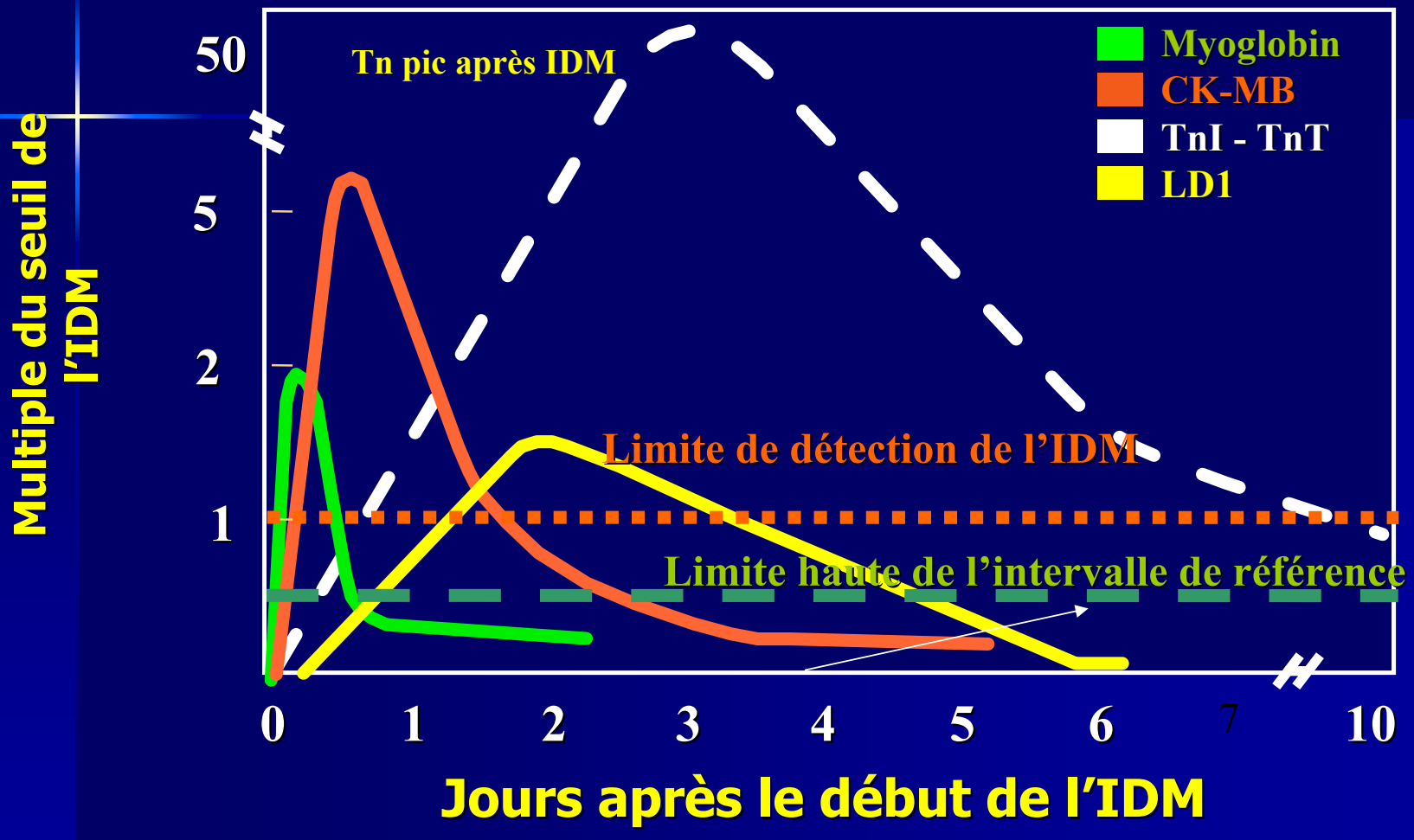
Protocole marqueurs cardiaques

Recommandations & Contradictions & Evolutions

(Sociétés savantes)

National Academy of Clinical Biochemistry - Copyright 1999
Clinical Chemistry 1999; Vol 45, Nr 7, 1104-1121.

Cinétique Marqueurs cardiaques



Wu, A. H., ClinChem 1999; 45, 1104-1121

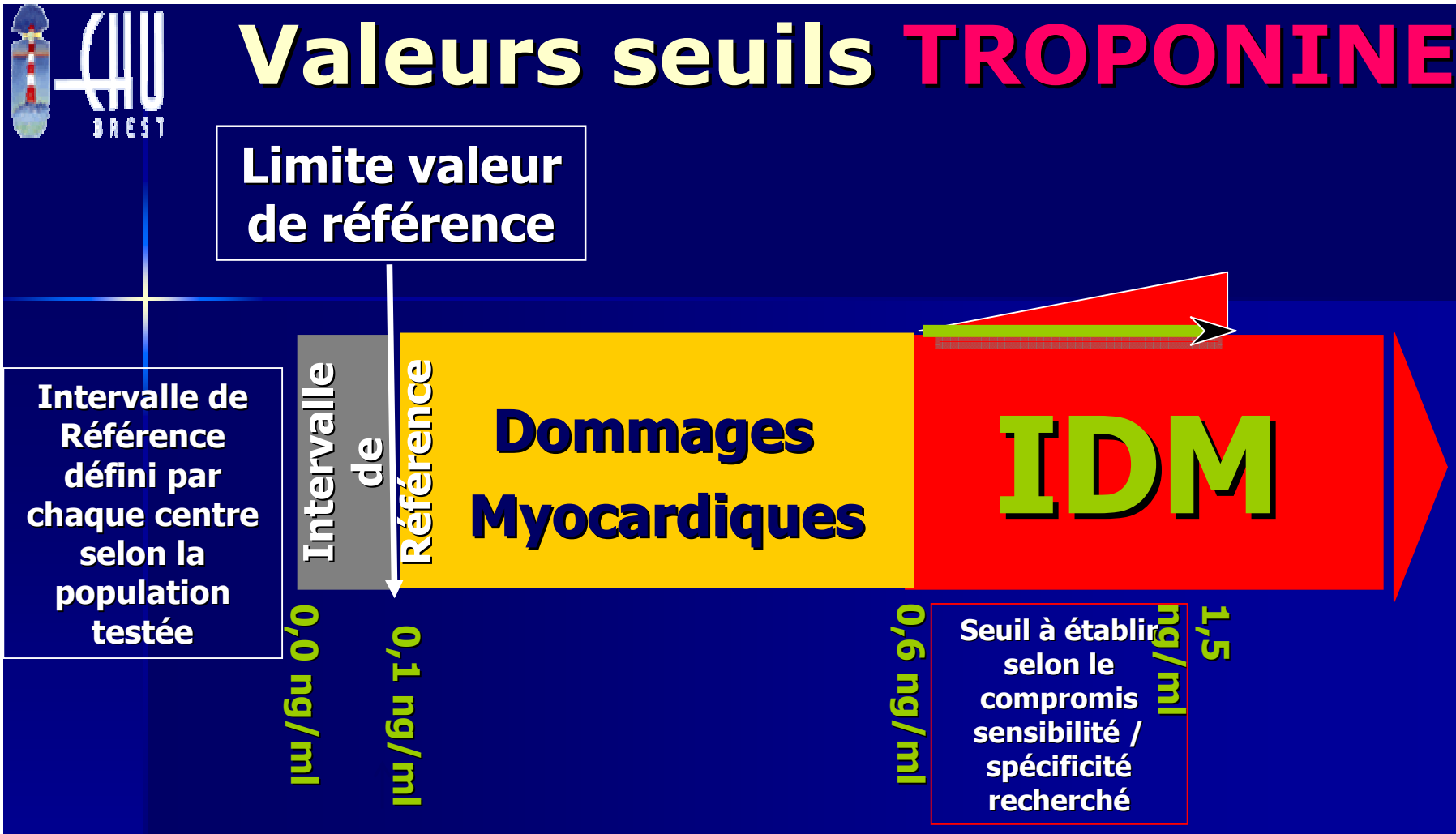
Recommandations NACB

2 seuils de décision

(marqueurs sensibles et spécifiques)

- **- Un seuil bas** *(atteintes myocardiques)*
- **- Un seuil plus élevé IM** ***(WHO)***

Valeurs seuils TROPONINE



RxL, Morrow 2000 97,5 % d 'une population exempte de pathol.cardiaque

La 2ème génération de TnIc permet de considérer toute valeur > à 0,1 ng/ml comme prédictive de risque

Recommandations NACB

- - 1 marqueur précoce
  (< 6 h, ou 4 h ?) Myoglobine
  - (h FABP) arrive !

- - 1 marqueur de confirmation
  (6-9 h) TnI et TnT
  (sensibilité et spécificité = +++)

Recommandations NACB

Les patients avec des douleurs thoraciques et des résultats compris entre la limite supérieure de l'intervalle de référence et le seuil de décision de l'infarctus du myocarde doivent être étiquetés comme ayant des :

- **"dommages myocardiques".**

Ces patients doivent être hospitalisés et traités pour réduire le risque lié à ces lésions.

Recommandations NACB

- **- Définition IDM par la WHO : devra inclure**
  - **- Les marqueurs biochimiques**
  - **- Ne pas se limiter aux variations des enzymes.**

- ***- Il faut insister sur le fait que l'exclusion de l' IDM ne peut être faite sur la base d'un unique prélèvement.***

Recommandations NACB

- *Actuellement il n'existe pas de données recommandant l'usage systématique des marqueurs (Troponine) pour le dépistage chez les patients asymptomatiques*

Recommandations NACB

Estimation de la re-perfusion après thrombolyse :

au moins 2 prélèvements et les marqueurs comparées :

- **T = 0 (T° traitement).**
- **T = 1 (+ 90 mn).**

- **Comparer les résultats des marqueurs TO et T1**

Recommandations NACB

Troponine :

- **- doit être utilisée pour la détection des IDM péri-opératoires en chirurgie non cardiaque.**

- **- Les même seuils de décision de l'IDM devront être utilisés ? !**

Recommandations NACB

- **- Les marqueurs cardiaques ne doivent pas être utilisés pour évaluer la taille de la nécrose car les marqueurs actuels sont inexacts en cas de re-perfusion spontanée, médicamenteuse ou chirurgicale.** ***(phénomène de lavage).***

Recommandations (ESC – ACC)

Cut off :

- - Valeur du 99 percentile (population saine)
- - Imprécision technique < 10 %
- - X Pand = 0,14 ng/ml
- - Seuil efficace pour l'identification des patients lesquels le devenir cardiaque risque d'être défavorable

Valeurs seuils TROPONINE

Limite valeur de référence

0,14 ng/ml

99,0 % d 'une population exempte de pathol.cardiaque

La nouvelle définition de valeurs seuil de TnIc permet de considérer toute valeur > à 0,14 ng/ml comme prédictive de risque futur à évaluer dans le contexte clinique etc.

Recommandations NACB

Utilisation courbes ROC pour établir les valeurs décisionnelles de l'IDM

(patients soigneusement sélectionnés et diagnostiqués)

Recommandations NACB

Le laboratoire réalisera les tests des marqueurs cardiaques en urgence

→ - Objectif de délai de rendu de résultats 1 < h.

Délai défini à compter du prélèvement jusqu'au rendu du résultat

Recommandations NACB

- Précision (CV) < à 10 % au seuil de décision de l'IDM (Temps d'analyse < 30 mn)

(les techniques doivent être documentées par rapport aux substances interférentes potentielles.)

- Plasma ou sang total pour les analyses d'urgence des marqueurs cardiaques.

Recommandations NACB

Si délais > 1 h

- **- Biologie Délocalisé**
- **= POCT (GB; USA)**

Recommandations ESC/ACC

Il faut mieux définir le terme lésion cardiaque

- **- n cellules lésées ? (taille IM)**
- **- Circonstances apparition IM (*spontanée, post coronarographie etc.)***
- **- Datation nécrose par rapport au moment de la consultation.**

(Evolution – Guérison – Cicatrisation de la nécrose).

Recommandations ESC/ACC

Définition WHO (World Health Organization)

L'atteinte myocardique est caractérisée par :

- - ↗ enzymes
- - Symptomes cliniques *(ex. douleurs thoraciques)*
- - Modification typique ECG incluant des ondes Q.

Recommandations ESC/ACC

- - Les prélèvements doivent être réalisés
  - - à l'admission, (+ 6 et 9 h)
  - - délai (+ 12 et 24 h)

Recommandations ESC/ACC

- **Les marqueurs biochimiques :**
- **Plus spécifiques**
- **Moins coûteux**

que les techniques d'imagerie.

Les lésions > 20% du myocarde doivent être détectées par échocardiographie.

Intérêt de la troponine en chirurgie cardiaque

Applications aux cardiopathies congénitales

Ph Mauriat, R Djamouri, B Marie
Hôpital Laennec

Quantification précoce de l'ischémie myocardique

- Appréciation échographique
  - Contractilité ventriculaire (globale et segmentaire)
  - Volumes diastolique et systolique
- Utilisation de marqueurs biochimiques du cardiomyocyte

Marqueur Biochimique en pédiatrie : Troponine Ic

- **Valeurs normales pédiatriques**
  - *Hirsch The Journal of Pediatrics 1997*
- **TcI n'est pas élevée chez les enfants porteurs de cardiopathies congénitales**
  - **seulement si sévère défaillance cardiaque => mauvais pronostic**

Interprétation : Augmentation de la Troponine

- Proportionnelle à l'ischémie myocardique
- Défaut de protection myocardique
- Reflet de la reperfusion coronaire
- Section des fibres musculaires

Etude Laennec

- - Définir Valeurs normales de Troponine Ic post-opératoire selon la cardiopathie et le geste chirurgicale

- - Apport de la Troponine Ic (stratégie thérapeutique)

Etude Laennec

Série de patients adultes et enfants

- **- Chirurgie des cardiopathies congénitales et acquises**
- **- Transplantations cardiaques**

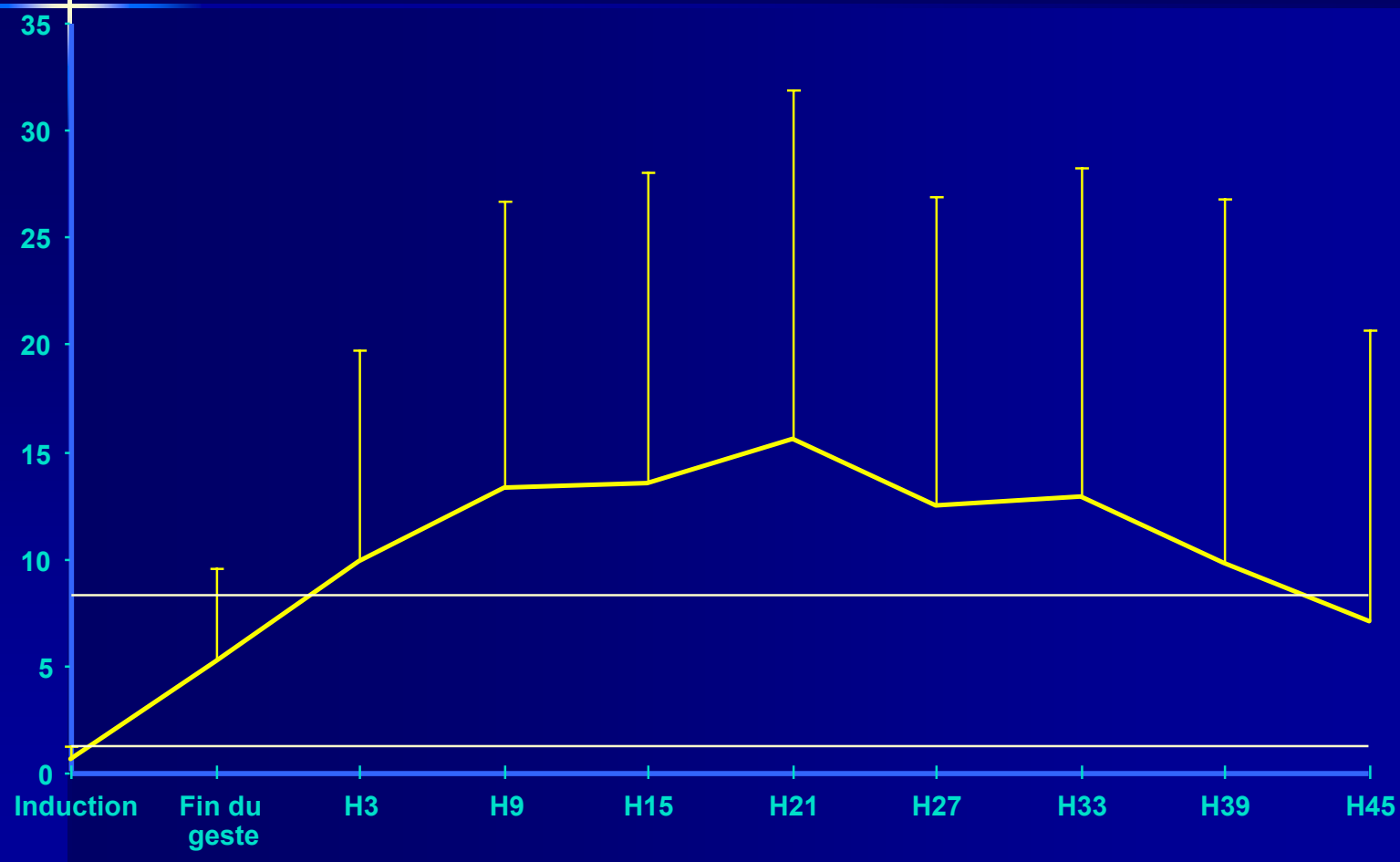
Interventions chirurgicales

- Vaisseaux à distance du cœur : coartaction aortique, anastomose artère sous-clavière-AP
- Vaisseaux proches du cœur : aorte, AP
- Valves cardiaques
- Oreillettes, veines pulmonaires ou caves
- Ventricules
- Septum ventriculaire
- Coronaires
- Transplantation cardiaque

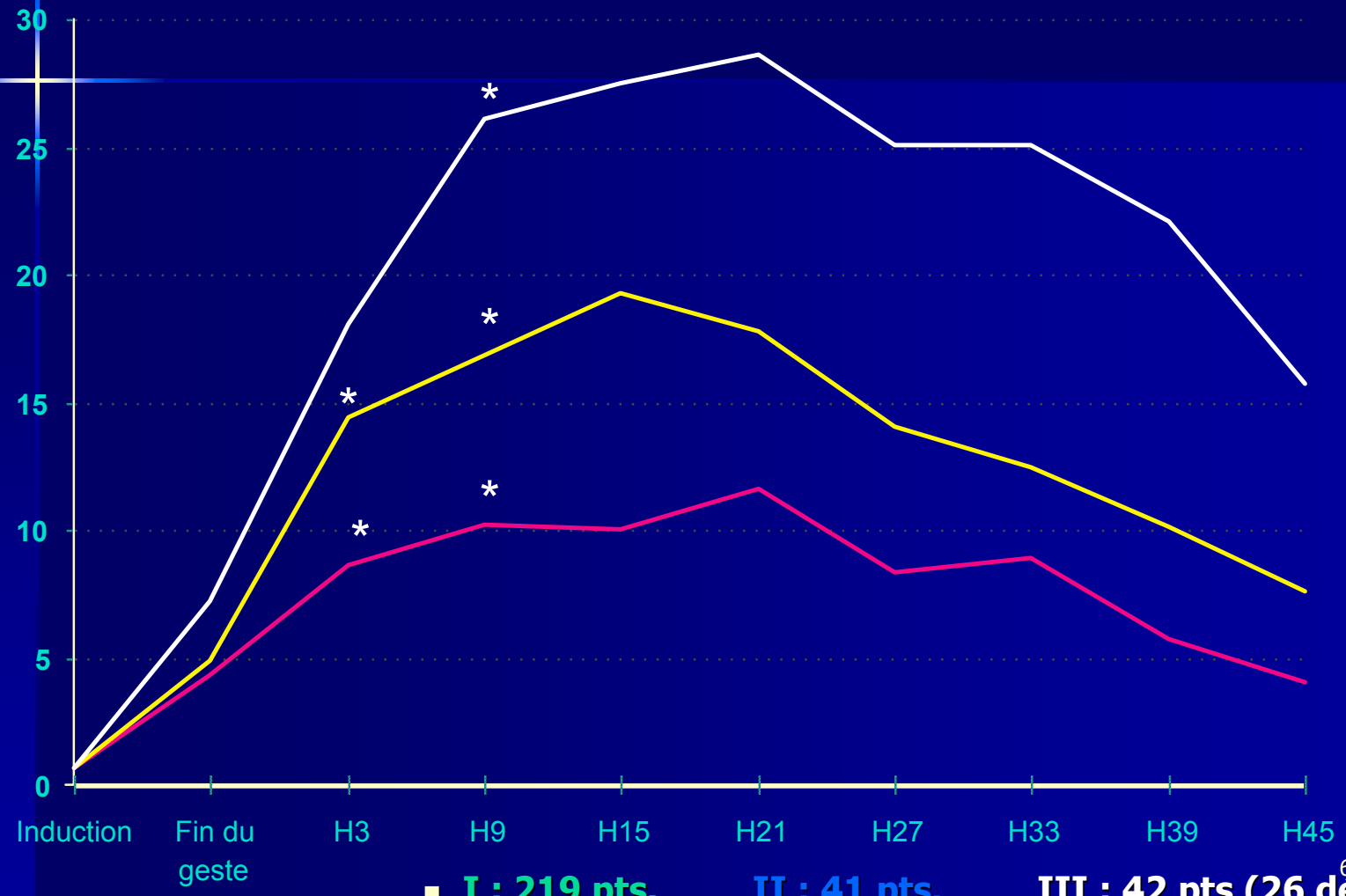
Techniques chirurgicales

- La plus simple : pas de CEC
- Avec CEC seule
- En CEC : arrêt cardiaque volontaire après clampage aortique et injection d'une solution cardioplégique dans les coronaires
- Plus un arrêt de la CEC en hypothermie profonde

Valeurs moyennes de la TcI : 302 patients

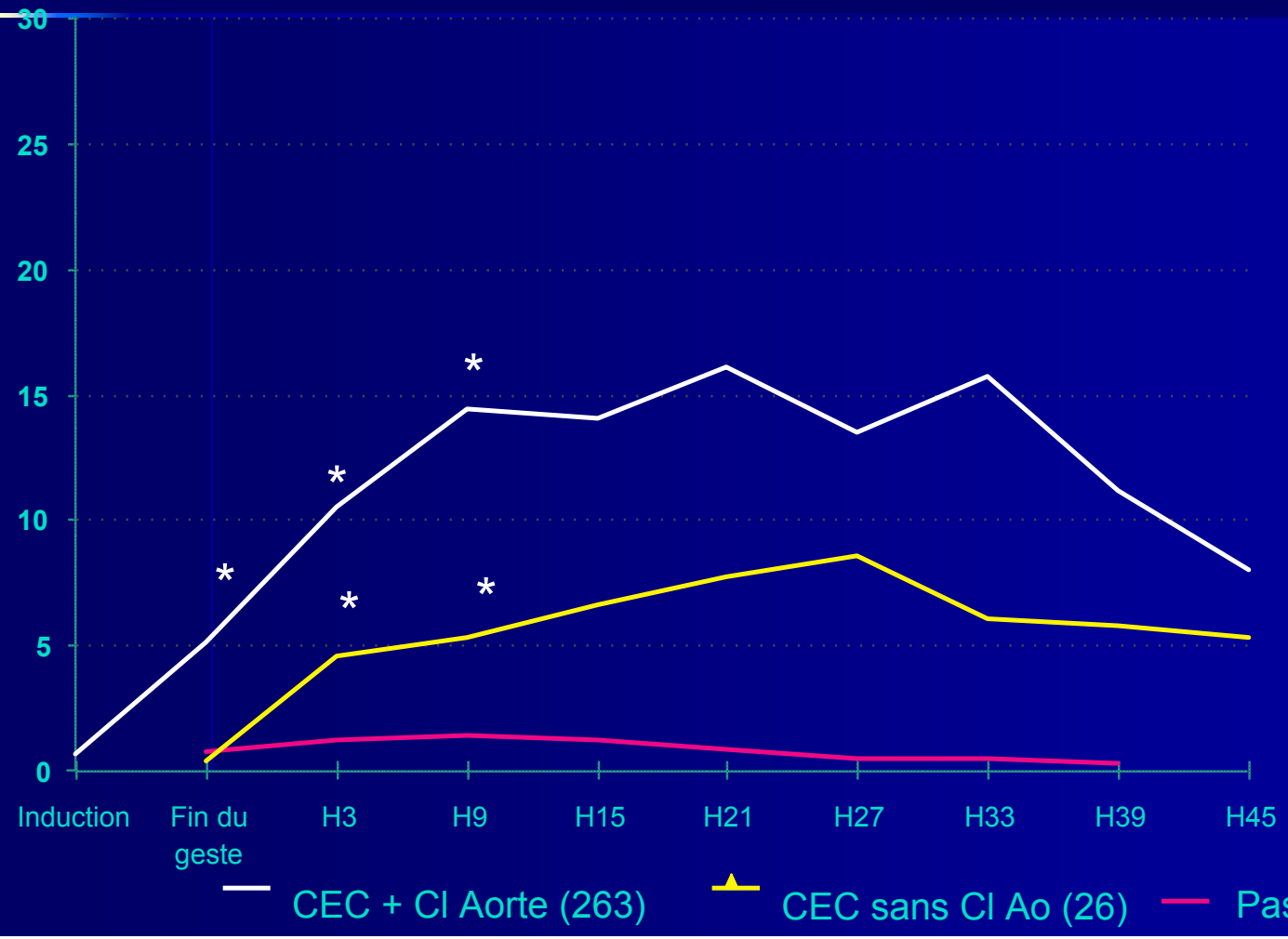


Résultats selon l'index de gravité



- **I : 219 pts.** **II : 41 pts.** **III : 42 pts (26 décés)**

Résultats selon la technique opératoire



Apport de la TcI en chirurgie cardiaque

- Spécificité du marqueur
- Dosage simple et rapide 24/24h
- Apport clinique considérable
  - Valeur prédictive
  - Corrélée à la gravité post-opératoire
  - Influence la thérapeutique
- Evaluation des techniques de protection myocardique

Intérêts cliniques de la Troponine

Chirurgie Cardiaque :

- Contrôle post-opératoire
- Evaluation état des cellules myocardiques

Greffe du coeur :

- Sélection des donneurs
- Prédictions problèmes post greffe
- Evaluation risque de rejet
- Détection risque ischémie post opératoire

Intérêts cliniques de la Troponine

Thrombolyse :

- Evaluation non invasive
  - Succès
  - Echec

Chimiothérapie :

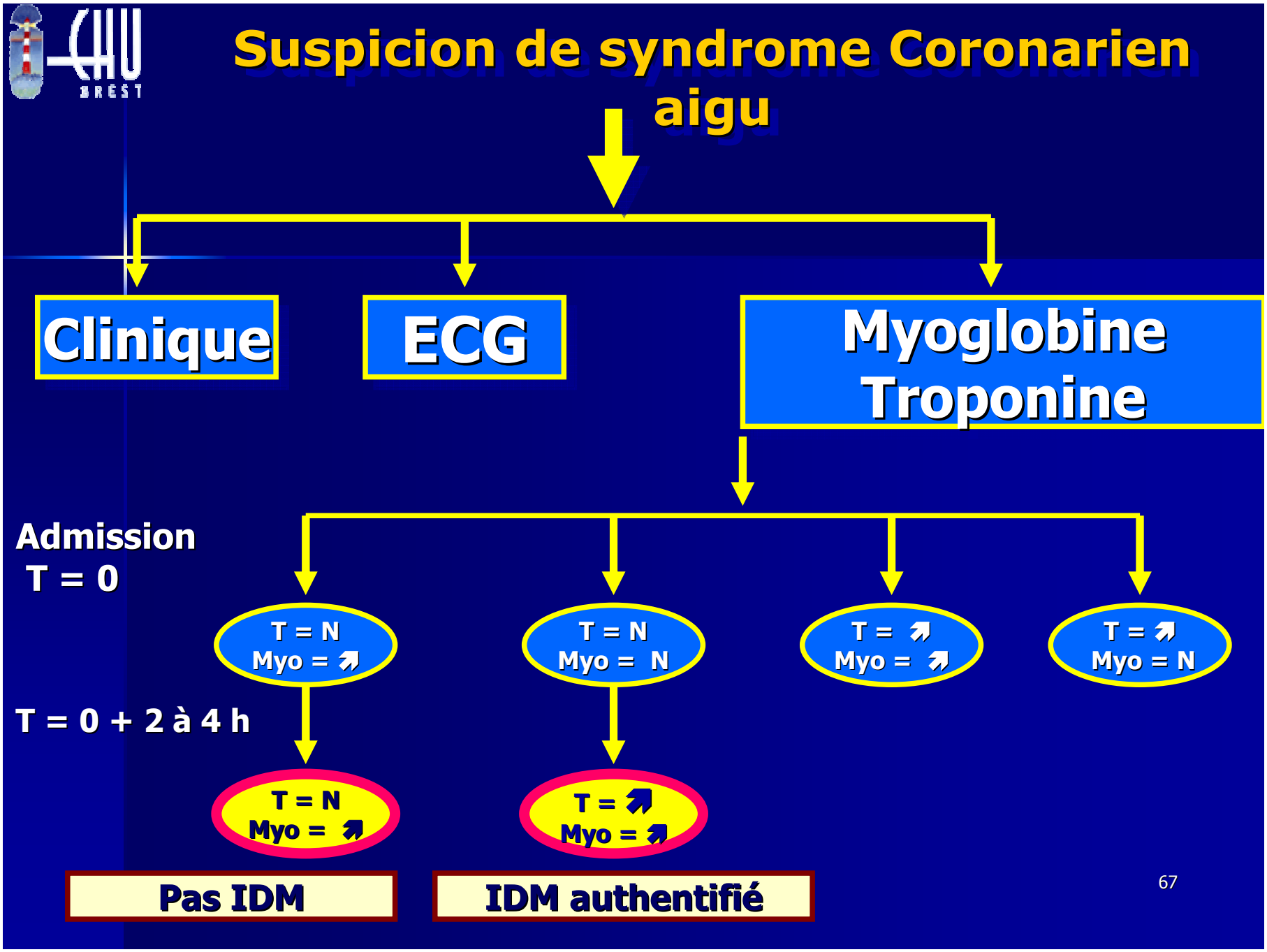
- Evaluation des effets sur le myocarde
- Gestion de la chimiothérapie en fonction de l'état cardiaque

Intérêts cliniques de la Troponine

Détection atteintes du myocarde

- Embolie pulmonaire
- Greffe rénale
- Grands brulés
- Sepsis

Suspicion de syndrome Coronarien aigu



Définition : « bons » Marqueurs Cardiaques

- Diagnostic ?
- Surveillance ?
- Contrôle
- Confrontation à la clinique obligatoire
- Attention : Délai douleur ?
- Eliminer une hypothèse ?
- Evaluer un risque ?