

L2

Date : Jeudi 8 Mars 2012

Professeur : Pr ?

Nombre de pages : 14



UE Cardiovasc

Ronéo n° : ?

Intitulé du cours : Les marqueurs cardiaques

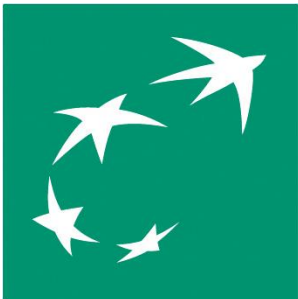
Chef Ronéo : Sarah Iacono

Binôme : Caroline et Manon

**Corporation des
Carabins Niçois**

UFR Médecine
28, av. de Valombrose
06107 Nice Cedex 2
www.carabinsnicois.com
vproneo@gmail.com

Cette ronéo est absolument dégueulasse, je vous conseille VIVEMENT d'aller voir les diapos qui sont sur le forum, il y a exactement les mêmes informations, juste en plus clair et mieux présenté !



BNP PARIBAS

I/ Les maladies cardiovasculaires

- Une des premières causes de mortalité dans les pays industrialisés (incidence = 165/100 000 personnes)
- source de recrutement importante pour les services des urgences
- deux pathologies différentes :
 - cardiopathies ischémiques : angor stable
Angor instable
Infarctus du myocarde
 - insuffisance cardiaque

II/ Les cardiopathies ischémiques

- Evolution lente
- Alternance de phases de stabilité et d'instabilité
- A partir de la rupture de la plaque d'athérome peu sténosante (90%)
- Autres mécanismes (plus rares) : spasmes coronariens, embolie coronaire, dissection coronaire

1. La plaque d'athérome

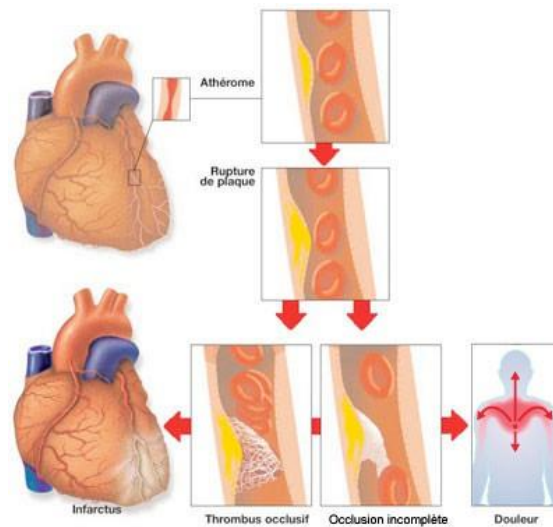
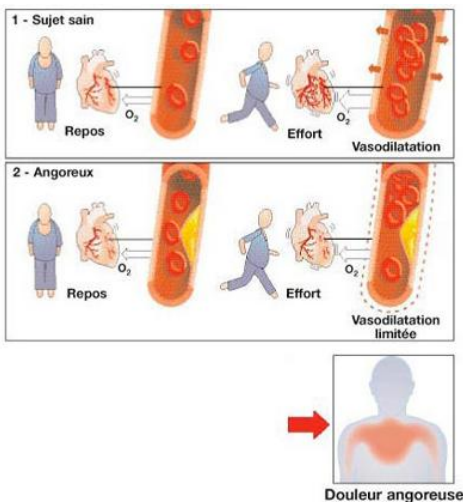
- Début de la formation de la plaque : dépôt de graisse et de cholestérol
- des cellules musculaires entourent ce dépôt : épaissement de la plaque et de rétrécissement ou de « sténose »
- a partir de la rupture de la plaque d'athérome
 - mise à nu de la matrice sous-endothéliale
 - adhésion, activation et agrégation plaquettaire
 - thrombus : diminution des apports en oxygène et en substrats au niveau du myocarde

Si la thrombose est non occlusive => angor stable

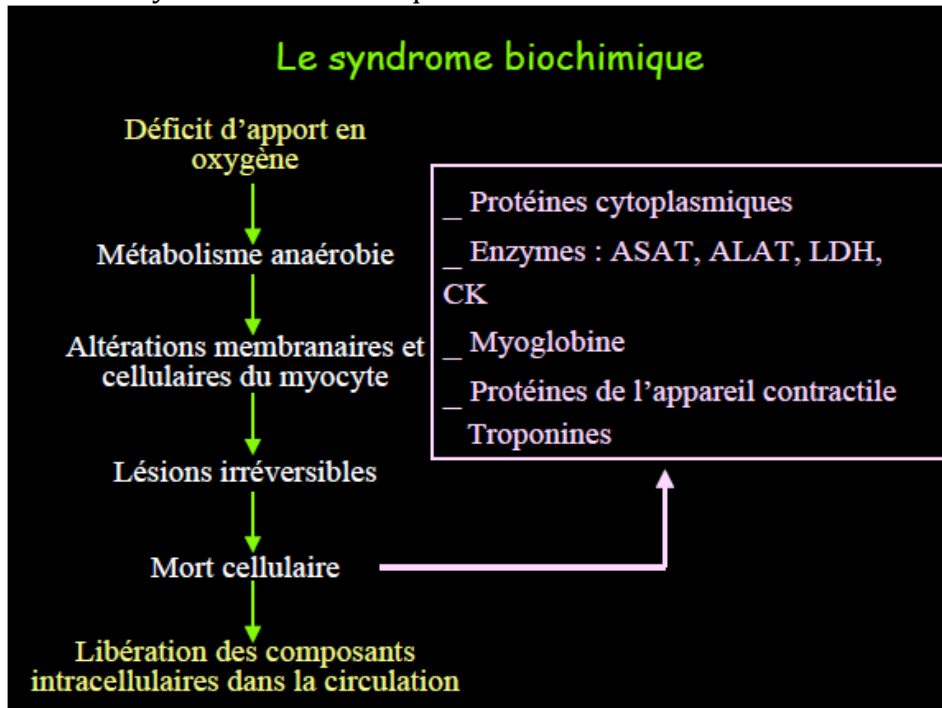
Si la thrombose devient totalement occlusive => IDM

Angor

Angor instable/ IDM



2. Le syndrome biochimique



3. Définition OMS de l'IDM

Au moins 2 critères parmi les suivants :

- douleur rétrosternale angoissante, constrictive, irradiant dans les mâchoires et le membre supérieur gauche, durant plus de 20 minutes et ne cédant pas à la trinitrine.
- electrocardiogramme (ECG) : sus décalage du segment ST et une onde Q
- signes biologiques

4. Des marqueurs biologiques, pour quoi faire ?

- Marqueurs diagnostiques
- Marqueurs pronostiques
- Efficacité du traitement
- Risque de récurrence coronaire

Le marqueur idéal doit avoir certaines caractéristiques :

- Cardio-spécifique
 - Sensible (libéré rapidement)
 - Dosage rapide et simple
- ⇒ Il n'existe pas de marqueur idéal unique
- ⇒ Utiliser plusieurs tests à interpréter en fonction de leur cinétique et spécificité

5. Marqueurs biologiques et IDM : approche actuelle

- des protéines du myocyte localisées dans le cytoplasme (transaminases, CK)
- des protéines impliquées dans des fonctions métaboliques (myoglobine)
- des protéines structurales (troponines)

-marqueurs anciens : AST, ALAT, CPK total, LDH...

-marqueurs récents : myoglobine ou troponine (I ou T)

-enzymes : isoenzymes CK-MB

-apparition des marqueurs dans la circulation est fonction de :

- leur masse moléculaire
- leur localisation
- leur concentration cellulaire
 - les petites molécules (myoglobine) diffusent rapidement et apparaissent précocement
 - les molécules plus grosses (LDH) ou peu solubles (troponine) parviennent plus tardivement dans la circulation

-on étudie la cinétique de plusieurs marqueurs sur plusieurs échantillons successifs pour affirmer le diagnostic d'IDM et suivi des traitements

6. Myoglobine

- hétéroprotéine : groupement prosthétique hémique chaîne de globine
- localisée dans les cellules musculaires (squelettique et myocarde) => aucune spécificité cardiaque
- faible poids moléculaire : 17 800
- demi vie courte : 1 à 3h (reflet étroit dans les premières heures)
- élimination exclusivement rénale
- sujets sains : 6-80microg/L
- intérêts de la myoglobine :
 - marqueur le plus précoce : sensibilité +++
 - demi vie courte (1-3h) : diagnostic de récurrences précoces
 - valeur prédictive négative : l'absence d'augmentation peut exclure un IDM (98%) = répéter les tests +++
 - suivi de reperfusion (pic 1h après désobstruction par angioplastie)
- inconvenients
 - absence de spécificité : autres causes d'augmentation = rhabdomyolyses, troubles du rythme, péricardites, chirurgie cardiaque, lésions muscles squelettique, insuffisance rénale...

7. Interprétation de la myoglobine

- au cours de l'IDM
 - élévation 2-3h après les douleurs
 - pic entre 8-12eme heure
 - retour à la normale : 24-36h

En pratiques, il existe 3 seuils décisionnels :

- < 50microg/L à la 3eme heure : exclusion d'IDM (spécificité 98%)
 - > 90microg/L : probable IDM (si autres causes d'élévation exclus)
 - > 130microg/L : prédit l'IDM avec une bonne sensibilité (77%)
- suivi de la thrombolyse
- pic sérique 1-2heures après la désobstruction

8. Méthodes analytiques

- avant : méthodes radioimmunologiques (abandonnées)

-actuellement :

- techniques immunoturbimétriques et immunonéphélométriques
 - particules revêtues d'anticorps antimyoglobine
 - formation d'un complexe immun myoglobine-antimyoglobine
 - mesure de l'absorption d'un faisceau lumineux par les complexes immuns = immunoturbimétrie

- mesure de l'intensité de la lumière diffusée par les complexes immuns = immunonéphélométrie

Techniques très rapides, bien adaptées à l'urgence

Domaine de mesure : 50-600microg/L

Interférences : hyperlipidémies (indosable), facteur rhumatoïde, autoagglutination des particules (faux positifs)

- techniques immunoenzymologiques :
 - basées sur principe ELISA type sandwich :
 - Formation d'un complexe myoglobine à doser et 2 anticorps antimyoglobine, dont l'un est marqué par une enzyme capable d'hydrolyser un substrat fluorescent

Techniques sensibles et rapides

Domaine de mesure étendu : 1-1000microg/L

9. Complexes troponines

Complexe composé de 3 protéines non enzymatiques

Appartiennent au complexe troponine/tropomyosine

- régule la contraction musculaire

- commun à tous les muscles striés (absent des muscles lisses)

- troponine T : lie le complexe actine-myosine à la tropomyosine

- troponine C : fixe le Ca, induit la rupture entre TnI et actine, permet le contact entre actine et myosine

- troponine I : inhibe l'interaction actine-myosine et empêche la contraction musculaire en l'absence de Ca

Différentes formes de troponines

- formes circulantes

Dans le cardiomyocyte, il y a 2 pools de troponines

- troponines libres dans le cytosol (8%) = pool soluble

- troponine associées aux protéines du système contractile (92%) = complexe

ternaire (TnI-TnC-TnT)

Lors de la lésion du myocyte, libération dans la circulation

- du pool soluble (formes libres)

- et des formes complexées (binaires et ternaire)

- isoformes des troponine T et I

- muscle cardiaque

- muscle strié contraction lente

- muscle strié contraction rapide

(1 seule isoforme pour TnC : non cardiospécifique)

- intérêt des troponines :

- très grande cardiospécificité +++
- concentrations élevées (13 fois que la CK-MB)
- non retrouvée chez le sujet sain
- cinétique d'apparition rapide (3^e-6^e heure)
- reste élevée pendant 10jours (diagnostic rétrospectif)
- autres circonstances d'augmentation de la troponine :
 - toutes souffrances myocardiques (IC, EP,...)
 - toxicité cardiaque de certaines drogues
 - contusion mécanique...

- ⇒ Troponines (TnIc, TnTc) spécifiques du myocarde mais pas de l'infarctus !
- ⇒ Corrélation avec la clinique
- ⇒ Troponine Ic la plus utilisée dans les IDM

Interprétation de la troponine (TnIc)

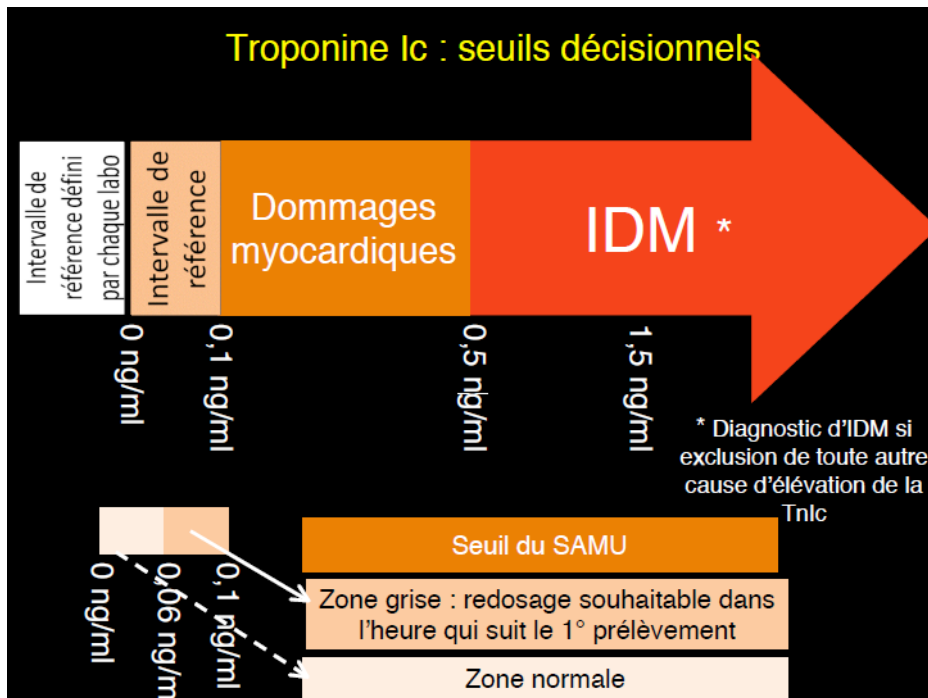
- au cours de l'IDM
 - élévation entre 3-6h
 - pic entre 18-24h
 - retour à la normale entre 6-9 jours

La durée d'élévation de la troponine est proportionnelle à la taille de l'IDM
Permet de faire le diagnostic dans les premières heures de l'IDM mais également rétrospectif.

-suivi de reperfusion cardiaque

Si désobstruction efficace, pic 60 à 120 minutes après thrombolyse

-angor instable : facteur pronostic



10. Méthodes de dosage Préanalytiques

-nature du prélèvement

- initialement : sérum (faux positifs car résidus de fibrine)
- actuellement : plasma (EDTA ou héparine de lithium)

Pour le suivi d'un patient :

- Effectuer le même type de prélèvement
- Utiliser la même trousse de dosage

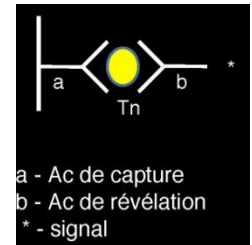
-stabilité de l'échantillon +++

Chaque fabricant doit déterminer les conditions de conservation des échantillons
En général 4°C = 4h (peu stable) et -20°C = 2mois

11. Méthodes de dosage Analytiques

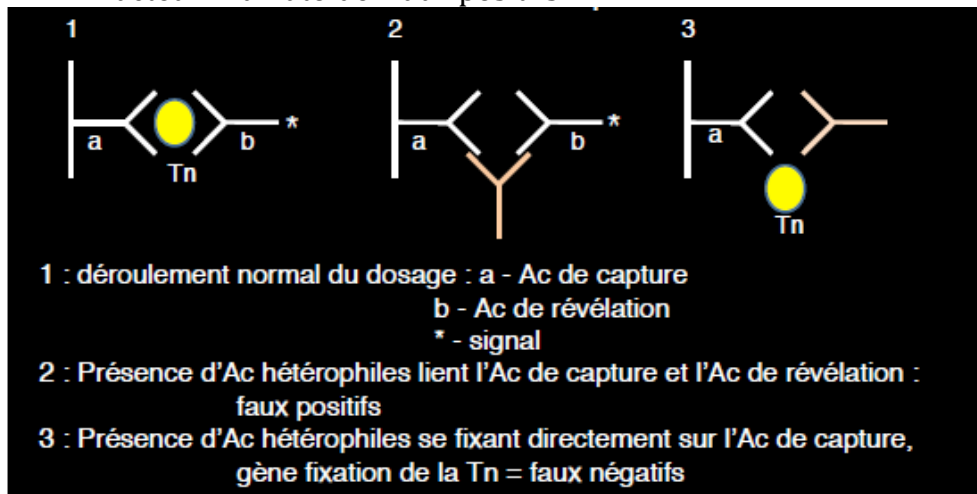
Immunodosages de type « sandwich »

-troisième génération : dosage ELISA avec 2 anticorps monoclonaux cardiocspécifiques



Causes d'inexactitude

- effets de la fibrine
- présence de certains anticorps
 - anticorps hétérophiles : faux positifs ou faux négatifs
 - facteur rhumatoïde : faux positifs



-Patients insuffisants rénaux : augmentation des troponines (T>I)

Ces faux positifs se caractérisent par (<1%) :

- soit une dissociation entre la clinique et la biologie
- soit une mauvaise répétabilité des dosages (concentrations basses)

12. Méthodes de dosages post analytiques : critères d'interprétation

Expression écrite des résultats indiquant :

- valeur seuil recommandé (normale)
- valeur pour nécrose myocardique
- valeur à interpréter en fonction de la clinique

Difficultés d'interprétation des troponines du fait d'une grande hétérogénéité :

- présence de trousses différentes dans les laboratoires

- hétérogénéité des protocoles d'établissement des seuils décisionnels
 - différentes nature des échantillons
- => Difficultés de comparaison selon les différents laboratoires

13. En Résumé

- Marqueur le plus cardiospécifique (100%) :
 - Pas de faux positifs en cas de traumatisme des muscles squelettiques
- Diagnostic précoce et rétrospectif d'une nécrose myocardique
 - Se positive 3 à 6h après le début des douleurs
 - Reste élevée jusqu'à 10h après l'infarctus du myocarde
- Indications
 - Diagnostic de l'IDM, angor instable et micro-infarctus
 - Infarctus péri-opératoires
 - -suivis de reperfusion
- Dosage pratique et facile
 - 5mL de plasma
 - Résultats réalisées en urgence 24h/24
 - Délai = 2 heure après réception de l'échantillon

14. Troponines T ultra-sensibles

- « Rien ne change » : la molécule dosée reste la même, mais avec une sensibilité décuplée
- « Tout change » : l'interprétation des résultats nécessite une nouvelle approche
- Optimisation de la sensibilité +++
 - Utilisation de nouveaux anticorps diminuant certaine sinterférences analytiques
 - Diminution du bruit de fond pour la quantification de la luminescence

⇒ L'accroissement de la sensibilité permet de doser des concentrations plus faibles de troponines T, les variations du signal analytique étant plus amples pour des variations de concentrations identiques.

⇒ Seuils de détection : troponine T ultra sensible = 14ng/L
Troponine T = 30ng/L

Intérêts

- Diagnostic plus précoce
- Détection de micro-nécroses cardiaques dans un contexte où les signes cliniques et électriques sont encore peu évocateurs



Une cinétique évolutive est en faveur d'une SCA
Un doublement entre H0 et H3 permet d'affirmer l'IDM⁽³⁾

15. La créatine kinase et isoenzymes

- Créatine Kinase (CK totale)
 - Dimère formé de 2 sous unités polypeptidiques : M (muscle) et B (brain)
 - Rôle dans métabolisme énergétique et contraction musculaire
 - PM = 87 000
 - Présente dans les muscles squelettique et cardiaque
 - Passe du cytosol vers le sang après lyse cellulaire
 - Valeurs normales : 30-200UI/L
- Isoenzymes de la créatine kinase
 - 3 isoenzymes de localisations tissulaires différentes
 - CK MM : muscle squelettique et cœur
 - CK MB : muscle cardiaque
 - CK BB : cerveau (prostate, foie, utérus...)
 - Dans le sang
 - La fraction MM représente 95% de l'activité mesurée
 - La fraction MB représente 5% de l'activité mesurée
 - La fraction BB est absente
- Macro CK
 - Type 1 : association de CK BB avec une Ig (IgG)
 - Type 2 : forme polymérique de la CK mitochondriale

Possible interférences dans le dosage de CK MB ++ (CK atypiques)

Interprétation des CK MB

- Variations physiologiques
 - Activité CK fonction de la masse musculaire
 - Variation en fonction de l'âge et le sexe (H>F) en relation avec la masse musculaire (CK enfant>CK adulte)
 - Exercice physique (+50%)
- Au cours de l'IDM
 - Apparition entre 4-6heures après la douleur
 - Pic : 18-22h
 - Normal : 60-72h
- Autres pathologies
 - Rhabdomyolyse, atteintes musculaires inflammatoires, dégénératives
 - ⇒ Marqueur peu spécifique de l'IDM

Méthodes analytiques :

- La CK totale

Mesure de l'activité catalytique de la CK totale = mesure de la vitesse de formation d'ATP quand l'enzyme est en présence de créatine phosphate et ADP

⇒ Mesure de la réduction du NADP en NADPH + H⁺

- Isoenzymes de la CK (CK MB)
 - Techniques électrophorétiques : spécifiques, non adaptées à l'urgence
 - Méthodes par immunoinhibition
 - Inhibition de la SU M par un Ac spécifique
 - Mesure de l'activité résiduelle de la SU Bx2

Peu sensible

Erreurs par excès : présence de macroCK, CK MB

Interférence : hémolyse

- Détermination des CK « masse » +++
 - ⇒ Dosage de la CK MB « protéine »

Méthode immunométrique :

- Utilisation des 2 Ac monoclonaux dirigés contre 2 épitopes différents de la CK MB
- Un des Ac est marqué par une enzyme ou un fluorophore permettant la quantification
 - ⇒ Méthode rapide, automatisée, sensible et spécifique
 - ⇒ Pas d'interférence avec CK MM, CK BB et macro CK

Marqueurs biologiques de la nécrose myocardique

Avant : transaminases, LDH, CK totale

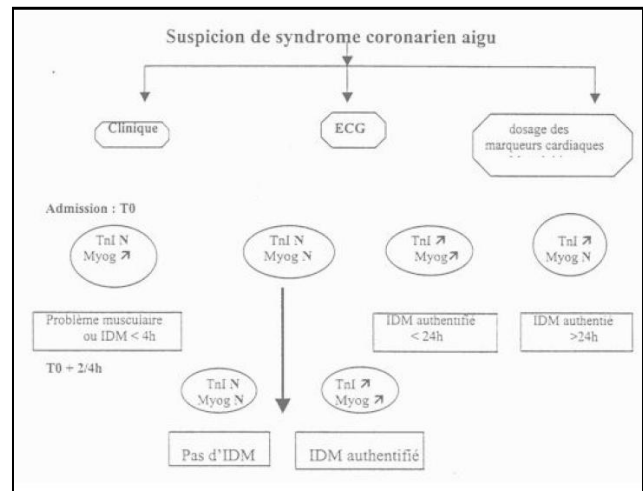
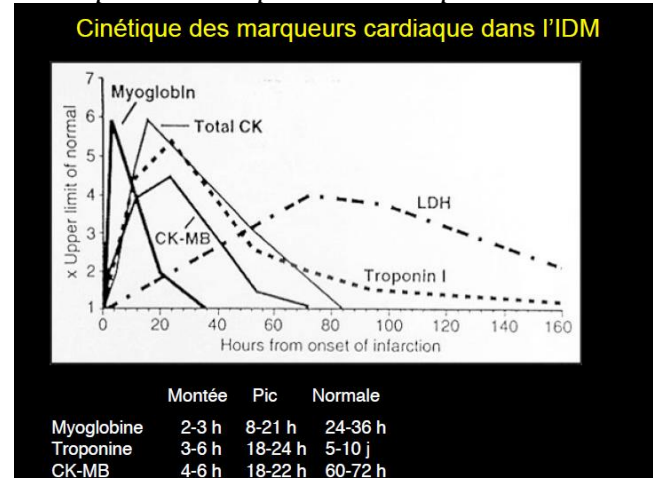
Maintenant : myoglobine, troponines, CK MB

Recommandations du ESC et ACC :

- Utiliser un marqueur précoce (myoglobine, CK MB) et un marqueur plus tardif
- La troponine est le marqueur préféré pour le diagnostic des atteintes myocardiques
- ASAT, LDH ne devraient plus être utilisées dans le diagnostic des atteintes myocardiques
- Les prélèvements sanguins doivent être répétés : réalisés à l'admission, entre 6-9h puis entre 12-24h

Quels marqueurs cardiaques utiliser et quand ?		
Troponine Ic	Myoglobine	CK-MB
Spécifique Sensible Large fenêtre diagnostique	Précoce Excellente VPN Non spécifique	Moins spécifique que Tnlc
IDM Angor instable : stratification du risque Tout type de chirurgie	Début d'IDM Exclusion d'IDM Suivi de thrombolyse Récidive d'IDM	

Cinétique des marqueurs cardiaques dans l'IDM



III/ Insuffisance cardiaque

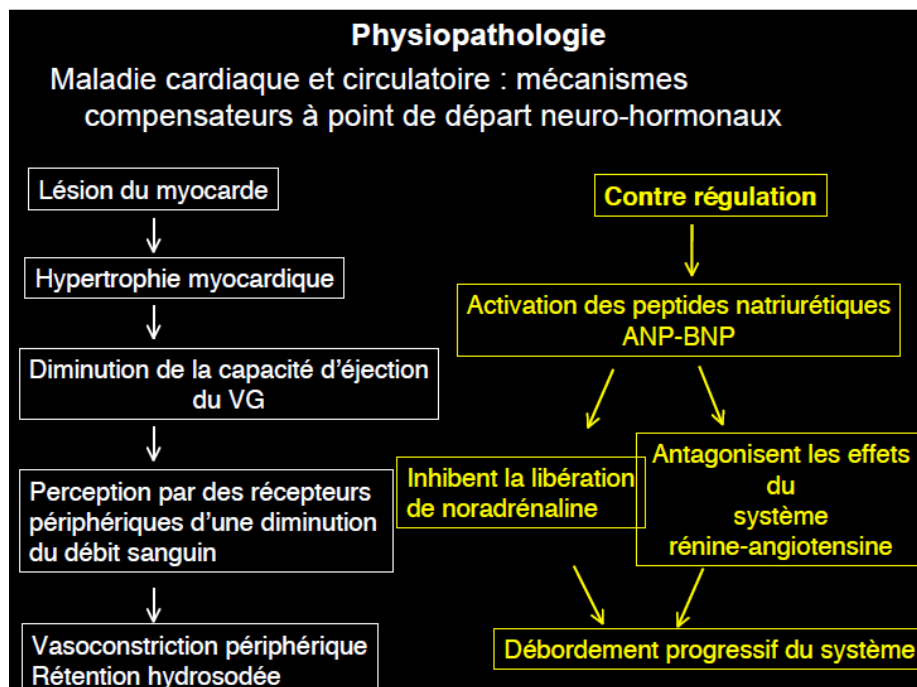
Incapacité de la pompe cardiaque à assurer un débit sanguin suffisant aux différents tissus de l'organisme dans des conditions de repos ou à l'effort

Principales causes : (maladie du sujet âgé)

- Maladies coronaires
- HTA
- Cardiomyopathies
- Valvulopathies

Insuffisance cardiaque et biologie

- Permet un diagnostic précoce
- Suivi de l'insuffisance cardiaque



Classification internationale de l'insuffisance cardiaque :

- Classe 1 :
 - Aucune limitation des activités physiques
 - Ni dyspnée ni fatigue lors des activités de la vie courante
- Classe 2 :
 - Limitation modérée des activités physiques
 - Gêne lors des activités physiques importantes
 - Pas de gêne au repos
- Classe 3 :
 - Limitation franche des activités physiques
 - Gêne lors des activités, même modérées, de la vie courante
 - Pas de gêne au repos

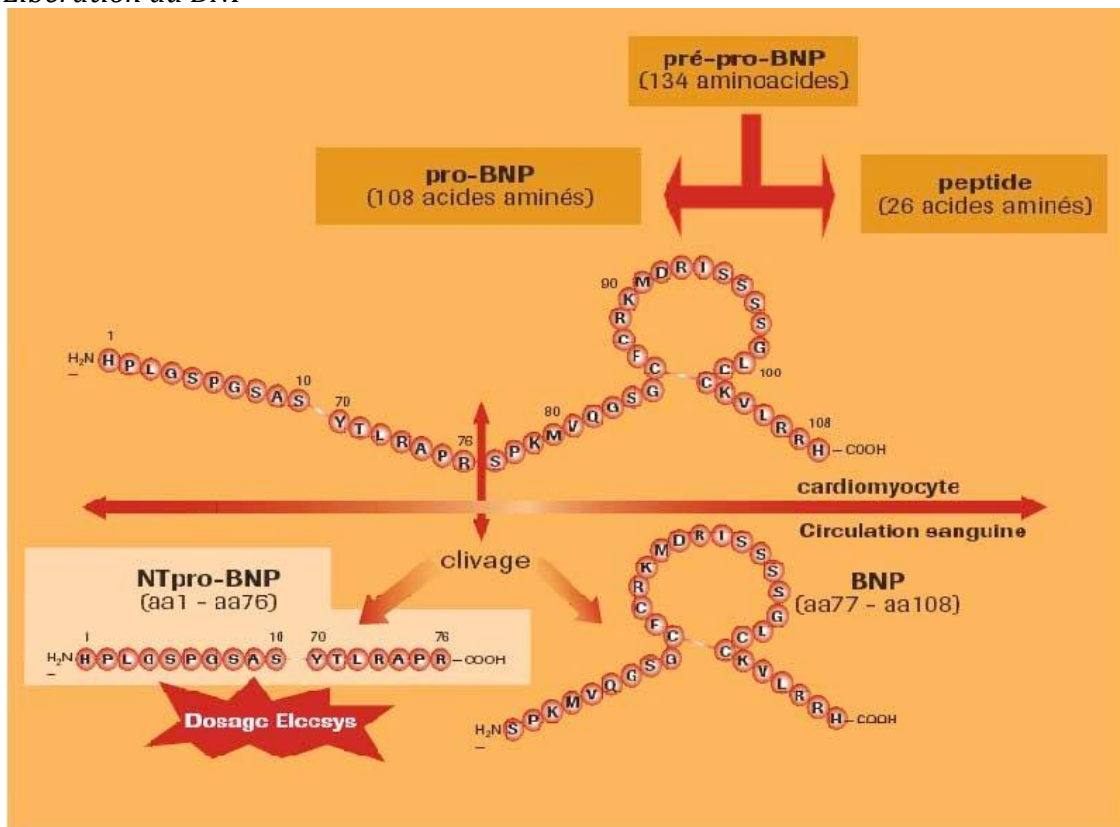
- Classe 4 :
 - Incapacité d'effectuer la plupart des activités de la vie courante dans une gêne importante
 - Gêne au repos

IV/ Marqueurs biologiques de l'insuffisance cardiaque

BNP : peptide natriurétique de type B

- Hormone polypeptidique (32AA)
- Produite par les ventricules
- Sa concentration augmente dans les insuffisances cardiaques
- Demi vie de 20min
- Grande hétérogénéité des formes circulantes

Libération du BNP



Rôle physiologique du BNP

- Peptide natriurétique à action diurétique et vasodilatatrice
- Sécrété par les myocytes suite à :
 - augmentation de l'étirement ventriculaire
 - une pression intracardiaque trop forte (hypervolémie)
 - hypertension artérielle
- Actions (inhibe le système rénine-angiotensine-aldostérone)
 - rein : augmente la diurèse et natriurèse, augmente la filtration glomérulaire, diminue la résorption sodée

- vaisseaux : vasodilatation périphérique
- cœur : vasodilatation coronaires
- surrénales : diminution de la sécrétion d'aldostérone
- Compensation de la surcharge hydrique et de l'hypertension induites par l'insuffisance cardiaque

Intérêt diagnostic du BNP


- Diagnostic étiologique des dyspnées :
 - Cardiaque ou pulmonaire
 - Valeur prédictive négative ++
- Evaluation du pronostic
 - Sévérité de l'IC : augmentation proportionnelle à la gravité
 - Stratification de risque des syndromes coronariens aigus : suivi post infarctus et angor instable
- Suivi thérapeutique
 - ⇒ Evaluation de l'efficacité du traitement de l'IC

Méthodes de dosage


- Pré-analytique :
 - EDTA : activation des facteurs de coagulation (augmente la dégradation du BNP)
BNP sensible aux protéases (inhibées par EDTA)
 - Stabilité : 4h à 4°C et 1 mois à -20°C
- Analytique : techniques immunométriques type sandwich

Différents anticorps utilisés pour le dosage du BNP

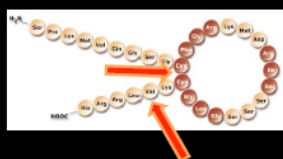
2 Ac : partie C terminale
boucle



Plusieurs Ac : pont disulfure
panel d'Ac reconnaissent
plusieurs épitopes



2 Ac : pont disulfure
extrémité C terminale



Problèmes analytiques

- Homologie entre les différents peptides natriurétiques : utilisation d'anticorps spécifiques, reconnaissant la partie active vis-à-vis du récepteur
- Utilisation d'Ac monoclonaux, différents selon les trousse de dosage

- Risque : dosage du BNP et aussi proBNP (hétérogénéité des dosages, non standardisés)

NT-ProBNP

Provient du clivage du proBNP

Intérêts :

- Valeur diagnostique : insuffisance cardiaque
- Valeur pronostique : taux corrélés à la sévérité de l'IC
- Etiologique : différencie dyspnée d'origine pulmonaire et cardiaque
- Suivi thérapeutique

Comparaison BNP / NT-proBNP		
	BNP	NT-proBNP
Taille	32 aa	76 aa
Actif	+	-
1/2 vie	22 min	120 min
Insuff rénale	+/-	+
Prélèvement	EDTA	Sérum ou plasma
Stabilité t° ambiante	4 h	24 h à 72 h
Cut off	100 ng/l	Voir ci dessous

<p>BNP</p> <p><100 ng/l : écarte IC (96%)</p> <p>100-400 ng/l faible spé (79 %)</p> <p>> 400 ng/l : IC</p>	<p>NT-proBNP</p> <p>Dyspnées chroniques</p> <p><75 ans : 125 ng/l</p> <p>>75 ans : 450 ng/l</p> <p>Dyspnées aiguës : exclusion IC <300 ng/l</p> <p>Inclusion IC : <50 ans : 450 ng/l</p> <p>50-75 ans : 900 ng/l</p> <p>>75 ans : 1800 ng/l</p>
---	--

Conclusion :

- Difficultés d'interprétation des marqueurs cardiaques +++
- La responsabilité du biologiste impose au laboratoire de maîtriser l'ensemble des problèmes pré-analytiques et analytiques du dosage des marqueurs cardiaques.
- Il est important de connaître les limites de ces tests de façon à les utiliser à bon escient
- Tout résultat rendu avec un prélèvement présentant des qualités analytiques non conformes doit être signalé.