

Marqueurs biologiques et intérêt dans l'IC

Physiologie et
physiopathologie cardio-vasculaire
Le 11 février 2016

Dr Marie-France SERONDE
CHU Besançon

Définition d'un biomarqueur

- Paramètre mesuré objectivement
- Qui sert à évaluer un processus physiologique ou physiopathologique
- 3 types de biomarqueurs:
 - Diagnostiques et/ou pronostiques
 - Qui permet de suivre la réponse thérapeutique
 - Qui peut servir de critères de substitution aux critères cliniques de jugement comme la mortalité dans certains études (intérêt d'une approche multi-marqueurs)

Qu'est ce qu'un bon biomarqueur?

Il doit être utile pour la pratique clinique:

- Facilement **déTECTable**
- Les techniques de dosage doivent être **reproductibles et peu onéreuses**
- La modification de concentration doit être **prédictive du risque de survenue d'un phénotype**
- Les **mécanismes cellulaires et moléculaires** qui expliquent la relation entre biomarqueur et phénotypes sont compris
- La relation entre concentration et amplitude du risque est linéaire
- Le biomarqueurs doit **prédire** de manière indépendante des autres facteurs de risque cliniques ou d'autres biomarqueurs la survenue du phénotype
- **La cinétique de modification de la concentration du biomarqueur doit être connue** et reproductible pour un phénotype donné ou une intervention thérapeutique

Evaluation d'un nouveau biomarqueur dans l'IC

On déterminera

- sa valeur diagnostique: capacité à prédire le diagnostic d'IC dans une population
- sa valeur pronostique: capacité à prédire la mortalité et/ou la morbidité (réhospitalisation) sur un temps donné dans une population.

Evaluation d'un nouveau biomarqueur dans l'IC

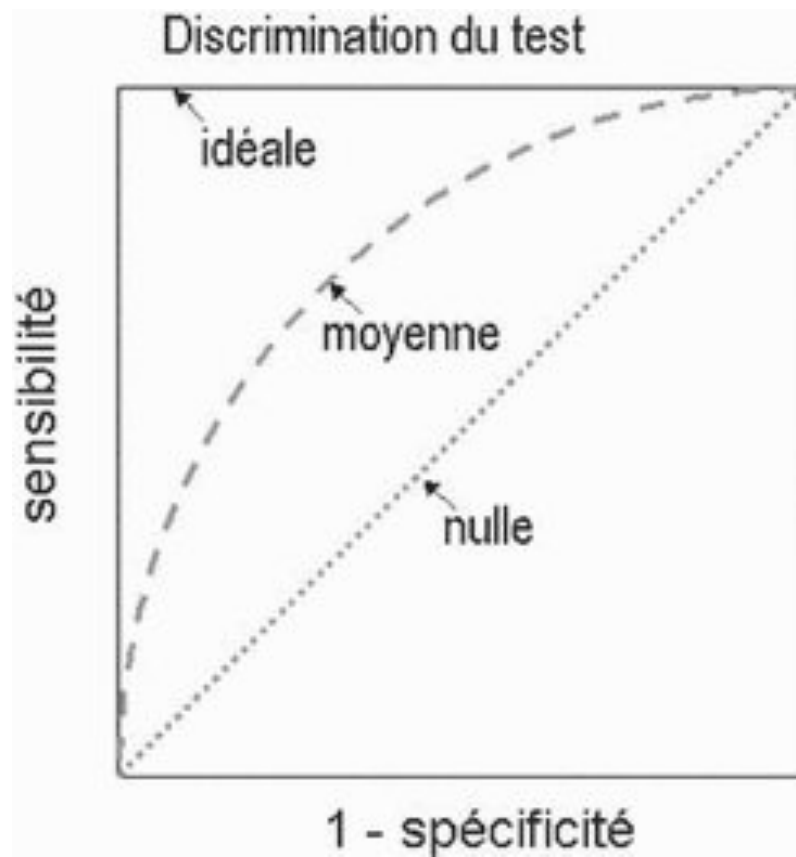
- La proportion de malades ayant un test positif est appelée « sensibilité » du test.
- la proportion de sujets sains ayant un test négatif est appelée « spécificité »
- A ne pas confondre avec:
 - la valeur prédictive positif : proportion de malades parmi les personnes ayant un test positif,
 - La valeur prédictive négative: proportion de sujets sains parmi les personnes ayant un test négatif.

Evaluation d'un nouveau biomarqueur dans l'IC

Un outil graphique permet de représenter la capacité d'un test à discriminer entre la population des malades et des non-malades : **la courbe de « *receiver operating characteristic* »** (ce terme *n'est habituellement pas traduit*) ou courbe ROC.

Courbe ROC

- *en ordonnée* la proportion de tests positifs parmi la population malade (la sensibilité)
- *en abscisse* la proportion de tests positifs parmi la population non-malade (complément de la spécificité ou $1 - \text{spécificité}$, en abscisse), pour toutes les valeurs-seuil envisageables du test.

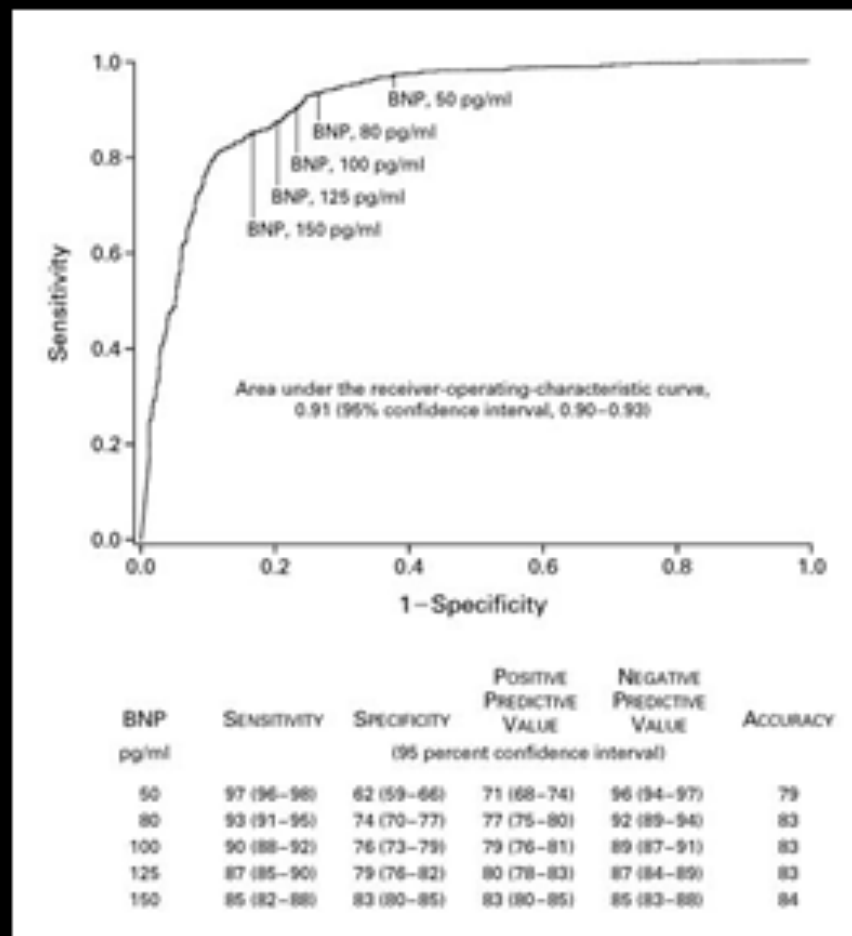


Courbe ROC

On détermine à partir de la courbe ROC:

- L'aire sous la courbe (AUC) plus elle est proche de 1 meilleur est le test.
- la valeur seuil (concentration) déterminée en fonction du contexte clinique et des caractéristiques du test qui permettra le mieux de classer le patient dans le bon groupe.

Receiver-Operating-Characteristic Curve for Various Cutoff Levels of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) in Differentiating between Dyspnea Due to Congestive Heart Failure and Dyspnea Due to Other Causes.

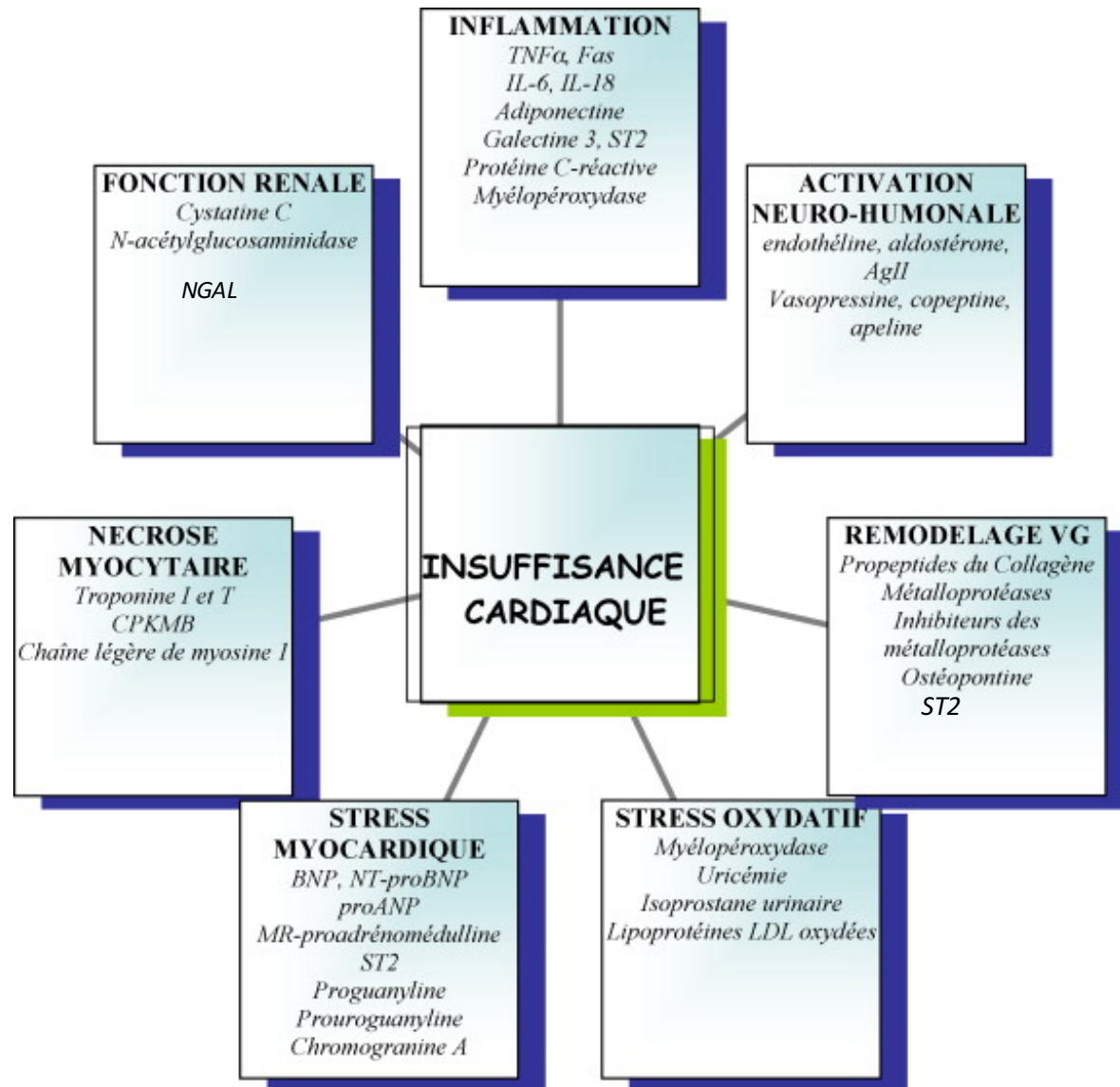


Maisel AS et al. N Engl J Med 2002;347:161-167.

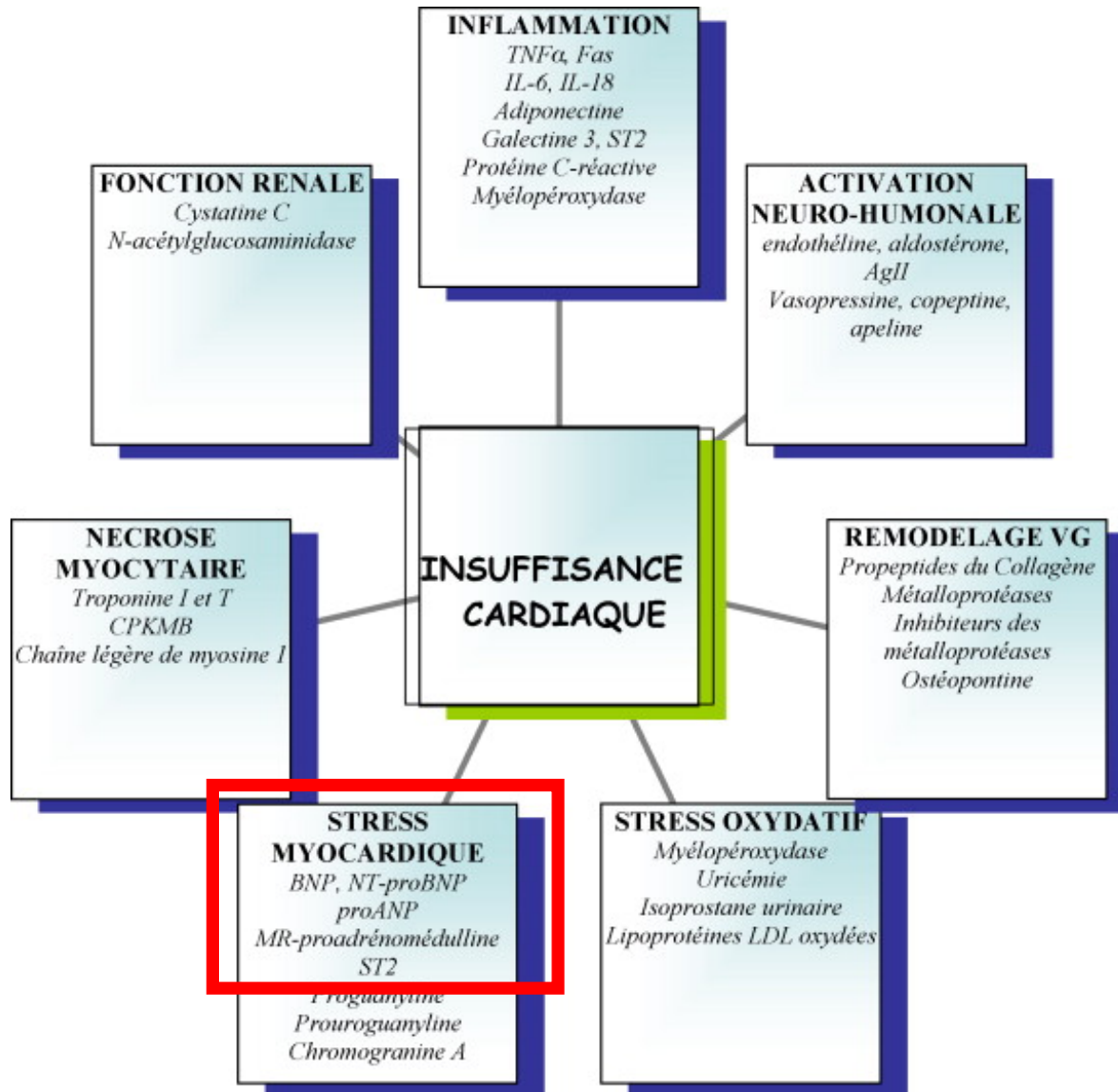


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

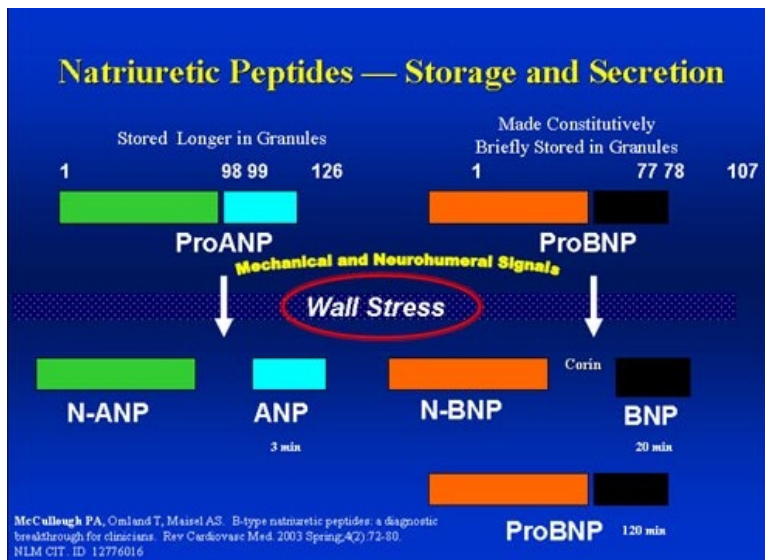
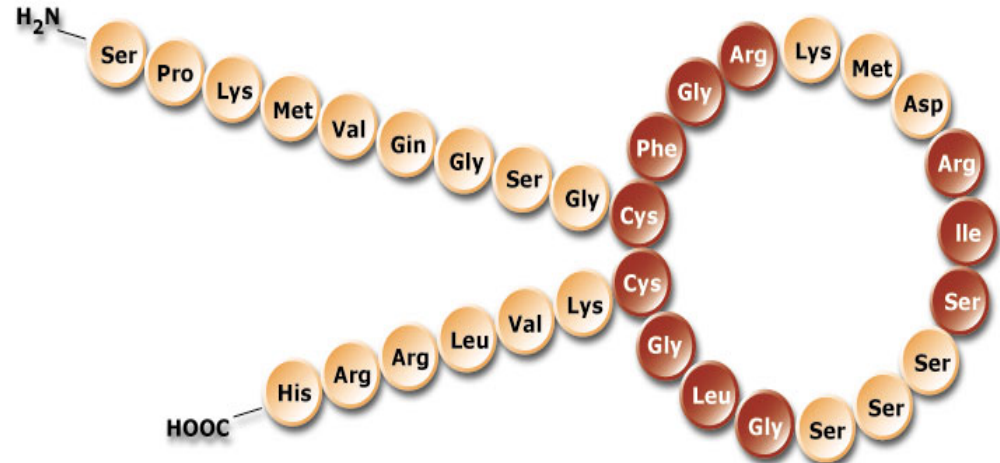
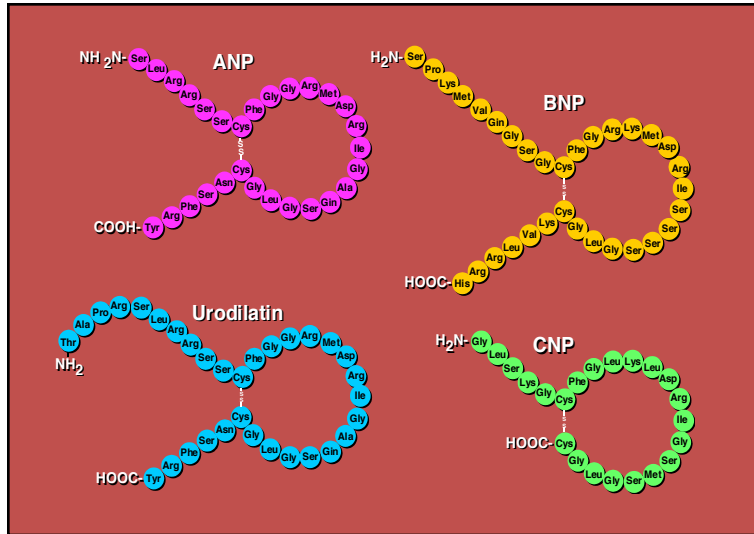
Biomarqueurs dans l'insuffisance cardiaque



Biomarqueurs dans l'insuffisance cardiaque



Les peptides natriurétiques

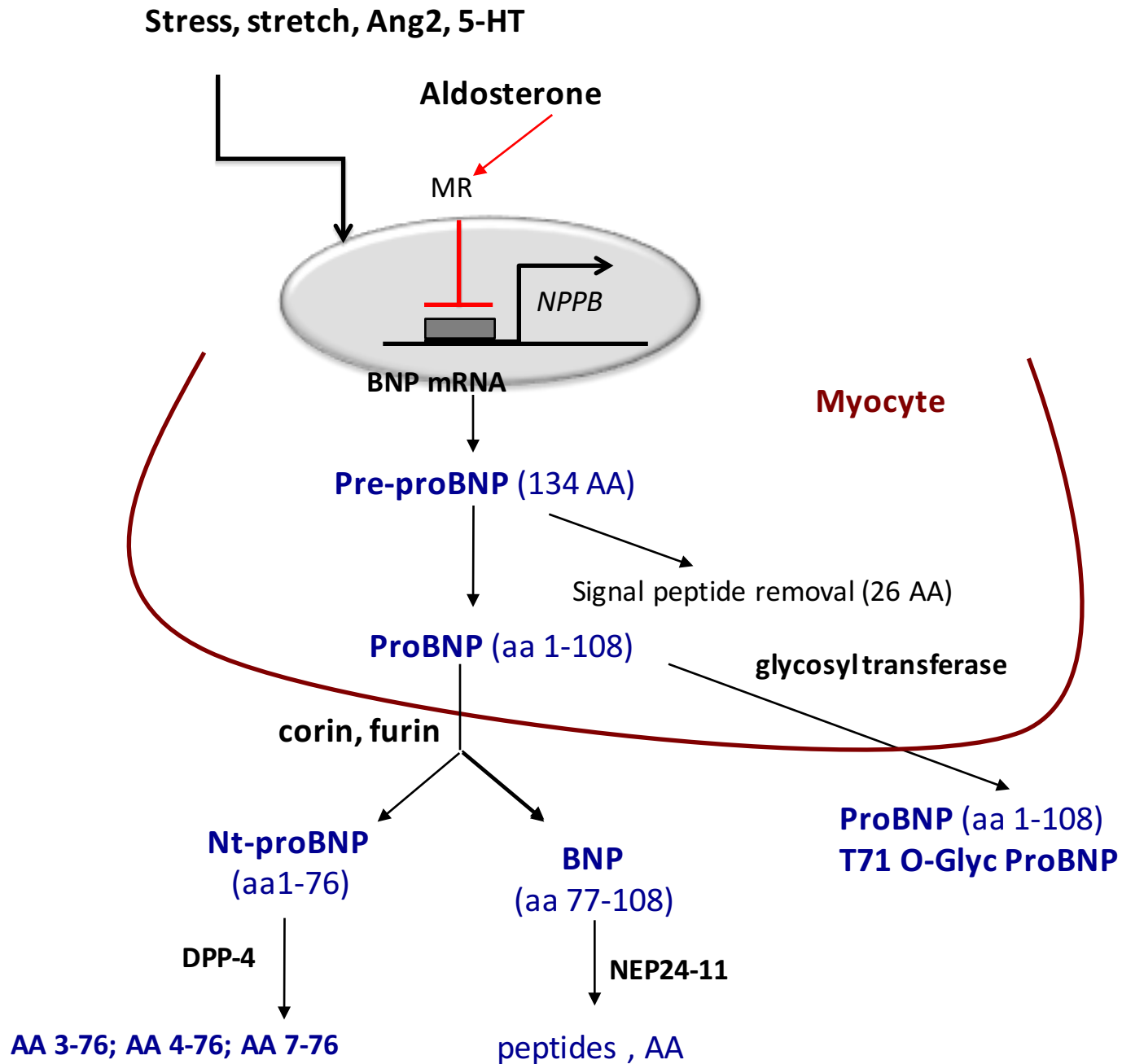


ANP : produit par les oreillettes

BNP : produit par les ventricules

Sous forme de pro hormone : pro BNP (108 AA), scindé secondairement en BNP (17 AA) et N-terminal BNP

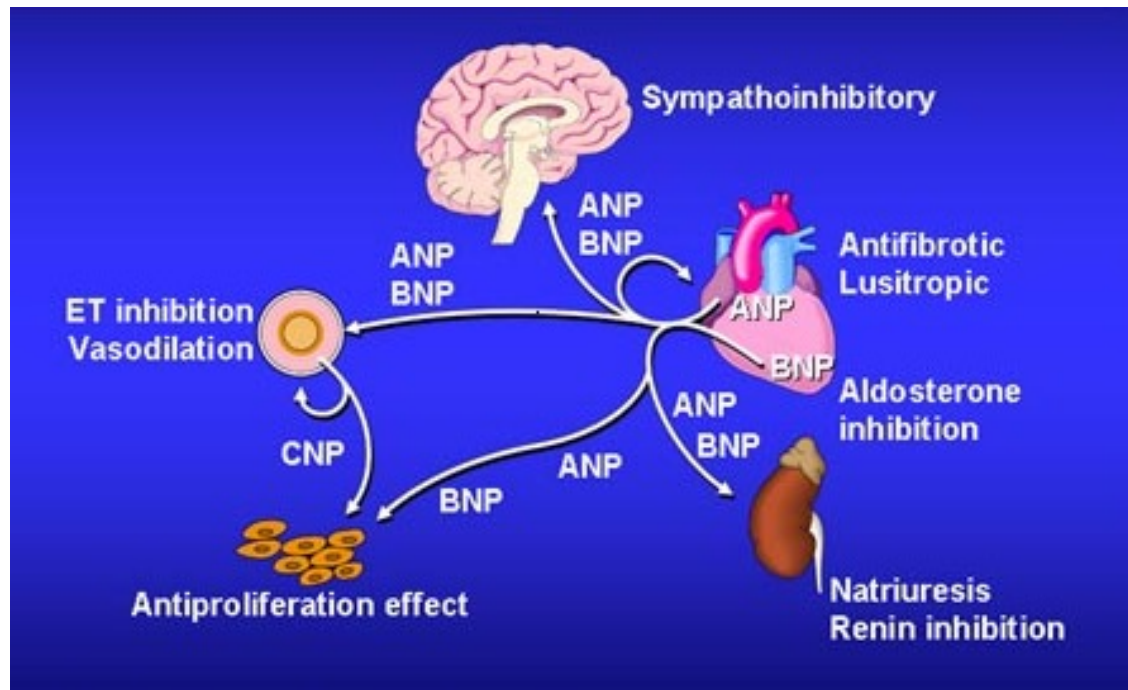
Dosage rapide (15 min), fiable, possible par un automate spécifique



Les peptides natriurétiques

Actions biologiques du BNP et ANP:

- natriurèse
- vaso dilatation
- inhibition du système Rénine angiotensine
- favorise la relaxation VG
- Antifibrotique et antoprolifération



Le BNP

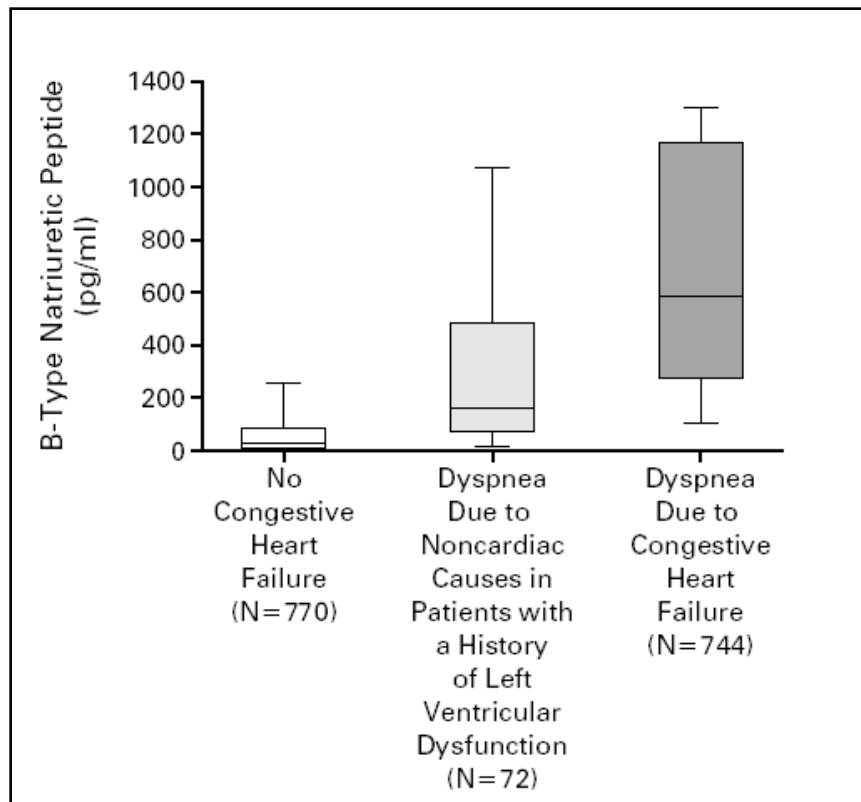
1. Utilisation comme marqueur diagnostique de l'insuffisance cardiaque
2. Utilisation comme marqueur pronostique de l'IC
3. Utilisation comme guide pour le traitement de l'IC
4. Les limites de l'utilisation du BNP

Le BNP

1. Utilisation comme marqueur diagnostique de l'insuffisance cardiaque
2. Utilisation comme marqueur pronostique de l'IC
3. Utilisation comme guide pour le traitement de l'IC
4. Les limites de l'utilisation du BNP

RAPID MEASUREMENT OF B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE IN THE EMERGENCY DIAGNOSIS OF HEART FAILURE

1586 patients admis pour dyspnée; diagnostic final d'insuffisance cardiaque dans 47%
(établi sur la bases de la clinique + ECG + RP + écho + autres ex secondaires)



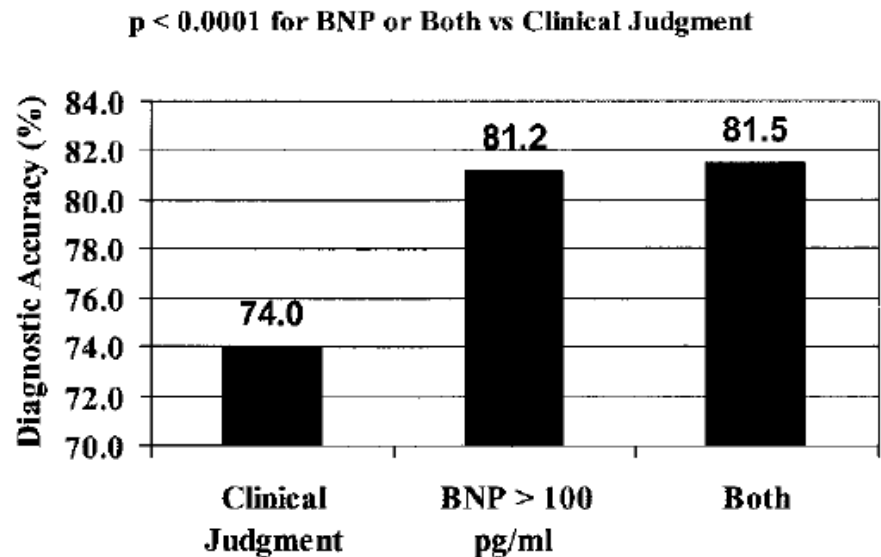
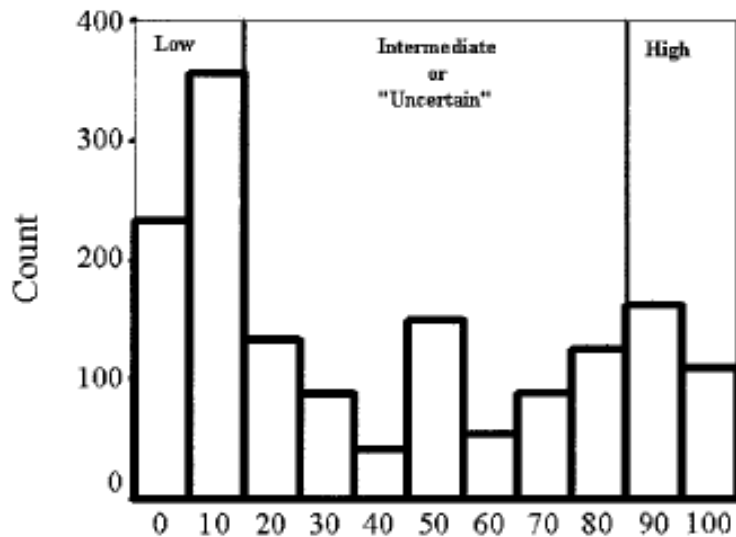
Les valeurs basses du BNP
permettent d'exclure le
diagnostic d'insuffisance
cardiaque chez des patients
décrivant une dyspnée

B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Judgment in Emergency Diagnosis of Heart Failure

Analysis From Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study

Dans 40% des cas, le diagnostic du médecin urgentiste reste incertain

L'apport du dosage du BNP améliore significativement l'exactitude du diagnostic



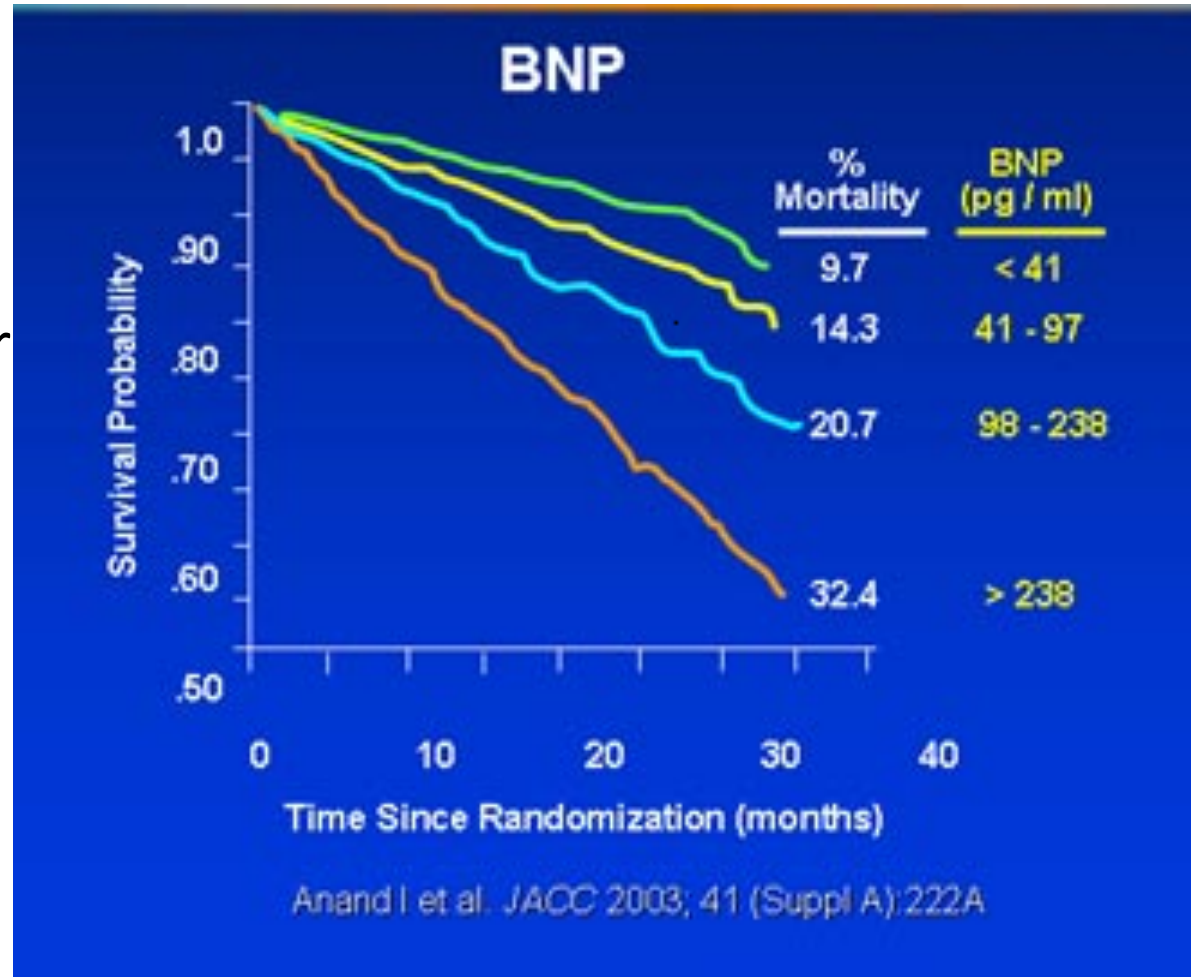
Le dosage du BNP remplace le jugement clinique ?

Le BNP

1. Utilisation comme marqueur diagnostique de l'insuffisance cardiaque
2. Utilisation comme marqueur pronostique de l'IC
3. Utilisation comme guide pour le traitement de l'IC
4. Les limites de l'utilisation du BNP

Utilisation du BNP pour le pronostic de l'insuffisance cardiaque

Etude Val-HeFT :
Évolution à long terme
en fonction de la valeur
du BNP en fin
d'hospitalisation



Le BNP

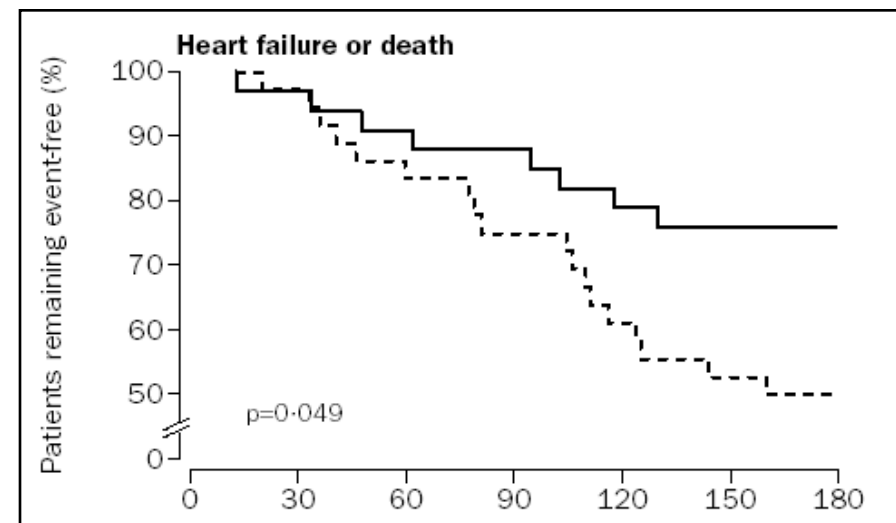
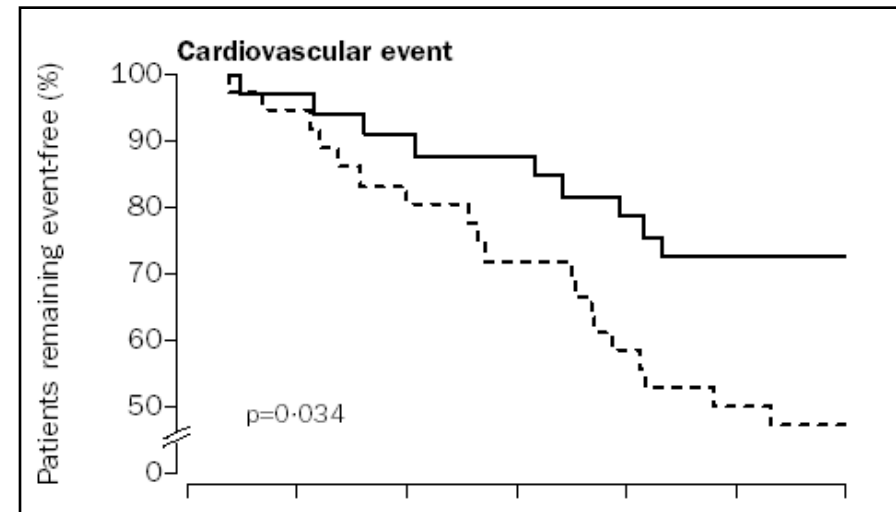
1. Utilisation comme marqueur diagnostique de l'insuffisance cardiaque
2. Utilisation comme marqueur pronostique de l'IC
3. Utilisation comme guide pour le traitement de l'IC
4. Les limites de l'utilisation du BNP

Utilisation du BNP pour la conduite du traitement d'insuffisance cardiaque

69 patients en insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ($FE < 0.40$)

Patients traités en fonction de la valeur du BNP versus conventionnel : comparaison de l'évolution clinique:

Moins d'événement CVx et moins de décès/Ins cardiaque chez les patients suivis avec le NT-BNP



Throughton et al Lancet 2000

Le BNP

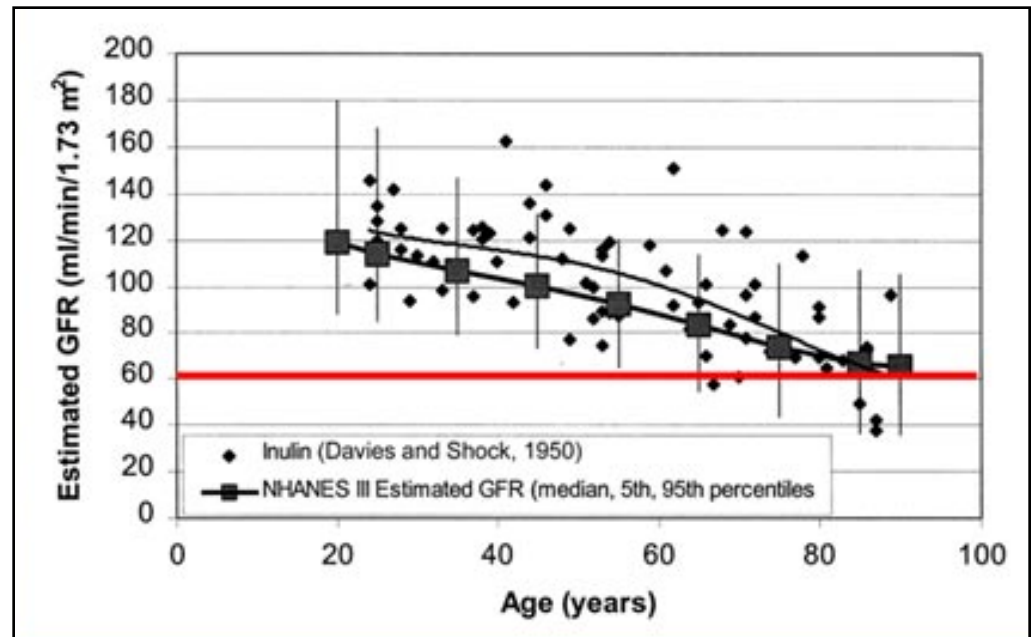
1. Utilisation comme marqueur diagnostique de l'insuffisance cardiaque
2. Utilisation comme marqueur pronostique de l'IC
3. Utilisation comme guide pour le traitement de l'IC
4. Les limites de l'utilisation du BNP

Les limites du BNP

Existence d'une **zone grise entre 100 à 400 pg/ml** pour le BNP mais aussi pour **le NT-proBNP entre 300 et 1800 pg/ml** où le dosage ne permet pas de conclure sur l'origine de la dyspnée

Prudence avec l'interprétation d'un BNP élevé

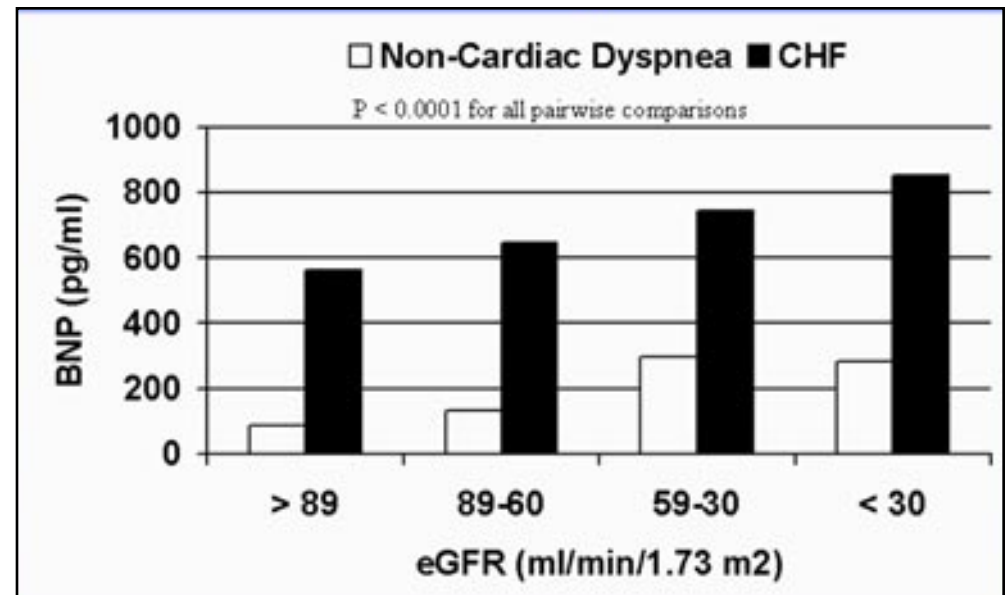
1. Insuffisance rénale chronique : filtration glomérulaire $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$
 - Valeur atteinte chez les personnes âgées



Prudence avec l'interprétation d'un BNP élevé

2. Insuffisance rénale chronique : filtration glomérulaire < 60 ml/min/1.73m²

- Valeur atteinte chez les personnes âgées
- Valeur du BNP > 100 pg/ml en dehors d'insuffisance cardiaque en cas d'insuffisance rénale



Prudence avec l'interprétation d'un BNP élevé

1. Insuff

60 ml

➤ Va

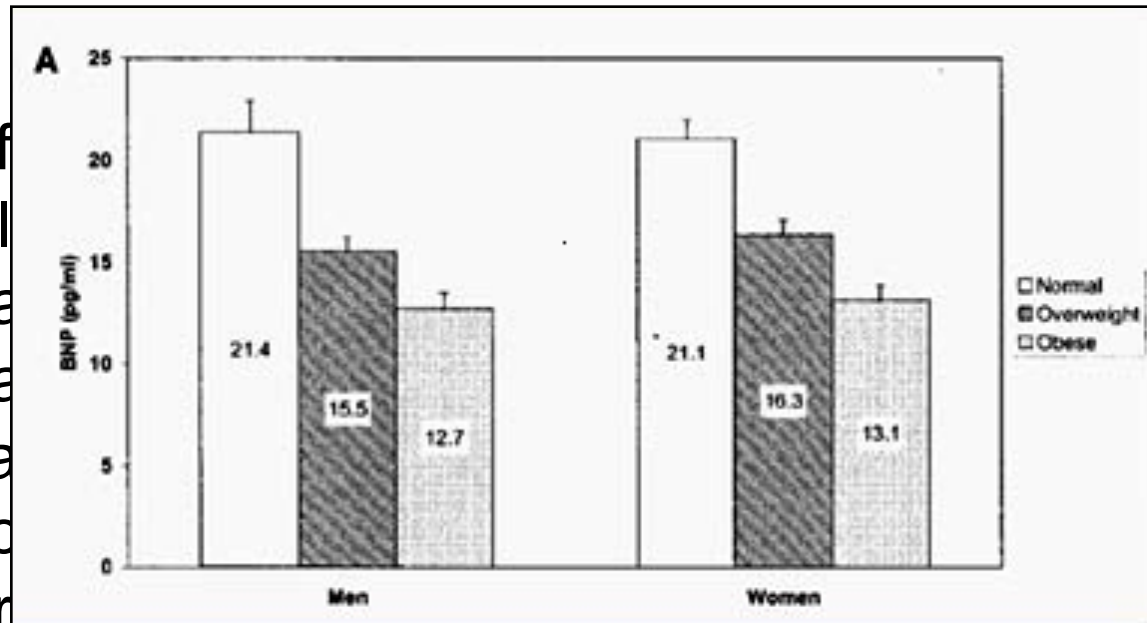
➤ Va

ca

2. Embol

import

3. BNP chez les obèses : valeurs 30 à 50% plus faibles chez les obèses



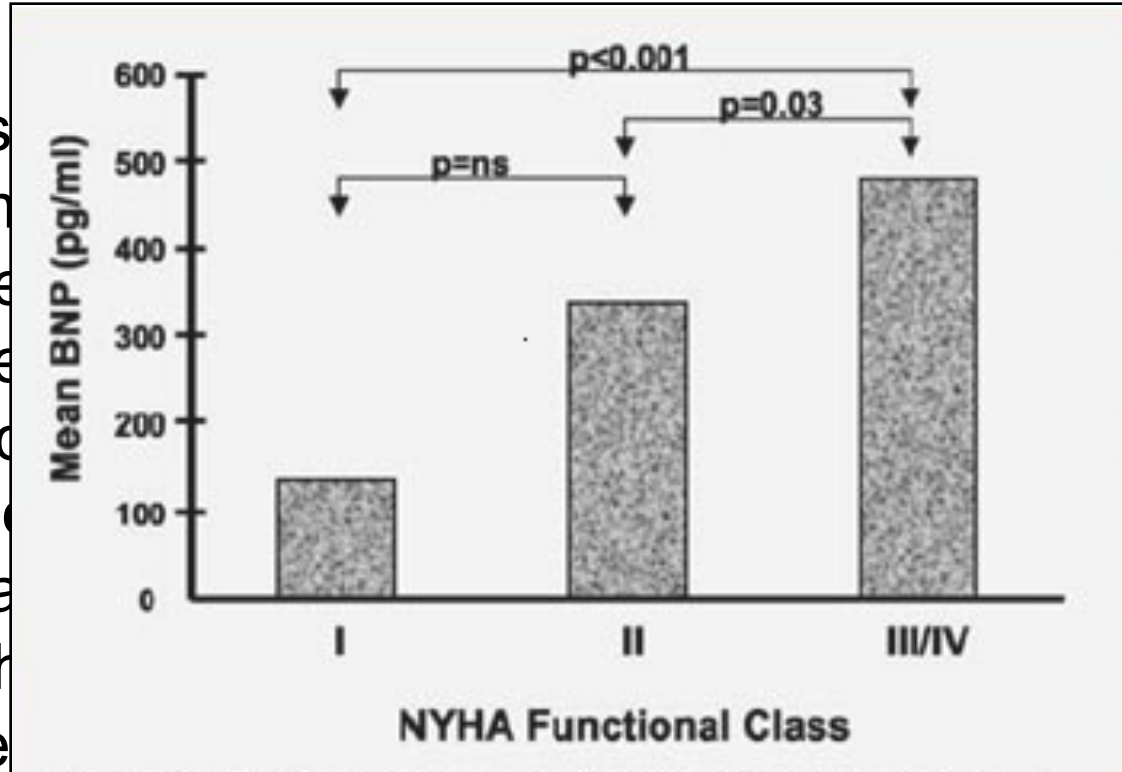
culaire <

uffisance

s d'EP

Prudence avec l'interprétation d'un BNP élevé

1. Insuffisance cardiaque
60 ml/min
➤ Valeur de référence
➤ Valeur de référence
cardiaque
2. Embolie pulmonaire
importante
3. BNP élevé
chez le patient



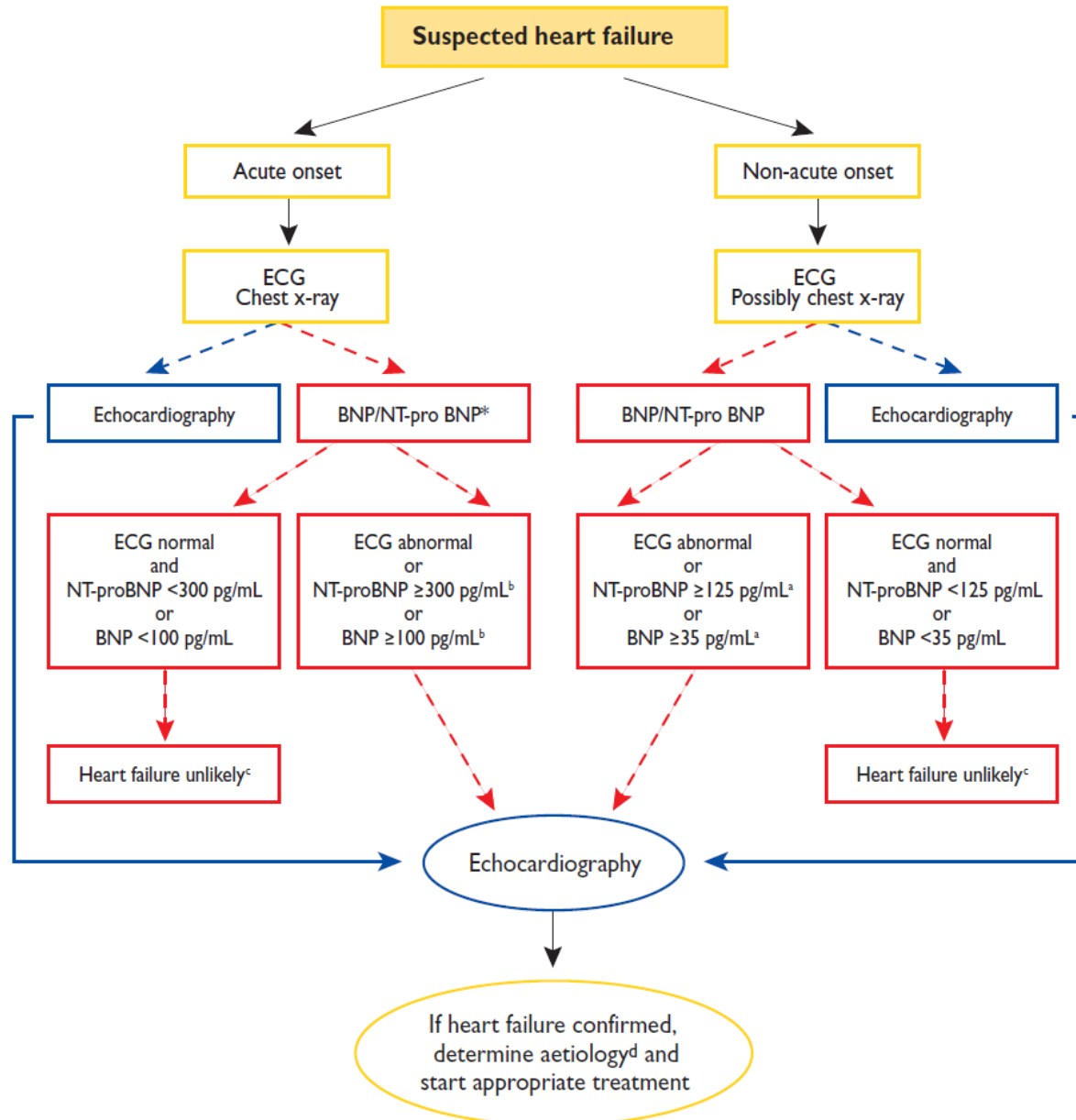
ulnaire <
ffisance
d'EP
aibles

4. Cardiomyopathie hypertrophique : valeur diagnostique ?

Prudence avec l'interprétation d'un BNP élevé

1. Insuffisance rénale chronique : filtration glomérulaire < 60 ml/min/1.73m²
 - Valeur atteinte chez les personnes âgées
 - Valeur du BNP > 100 pg/ml en dehors d'insuffisance cardiaque en cas d'insuffisance rénale
2. **Embolie pulmonaire : élévation du BNP en cas d'EP importante (restent < 1000)**
3. BNP chez les obèses : valeurs 30 à 50% plus faibles chez les obèses
4. Cardiomyopathie hypertrophique
5. **Autres causes possibles : septicémie, choc septique**

Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie 2012



L'ANP

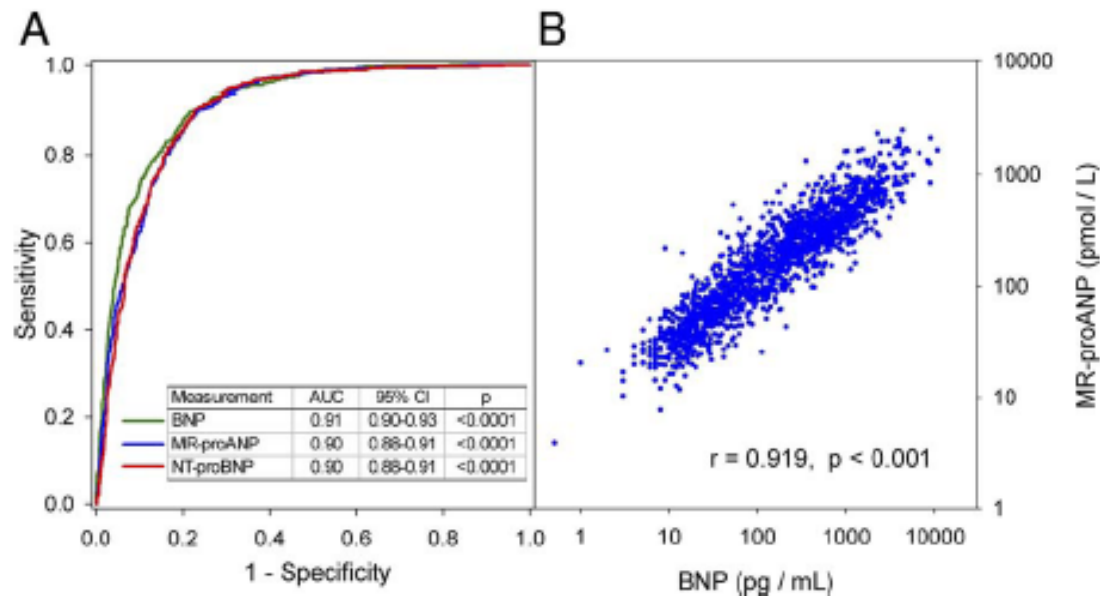
Ce marqueur a été testé puis oublié car son dosage n'était pas fiable (durée de vie de l'ANP seulement quelques minutes)

Le MR pro ANP est beaucoup plus stable et un dosage fiable est disponible (Brahms).

La MR pro ANP et diagnostic d'ICA

Etude BACH, 1641 patients hospitalisés pour dyspnée aigue:

- Le MR proANP n'est pas inférieur au BNP et NT proBNP pour le diagnostic d'ICA (cut off BNP 100pg/ml, MR proANP 120pmol/l)
- Bonne corrélation entre le taux de BNP et de MR proANP.
- Lorsque le BNP est en zone grise, le MR pro ANP permet de redresser le diagnostic chez les patients obèses



Additive Value of MR-proANP in "Gray Zone" Areas for Logistic Regression Models to Predict Acute Heart Failure

Subgroup Measure	Subgroup Criterion	n	MR-proANP Adds to BNP		MR-proANP Adds to NT-proBNP	
			OR per Log ₁₀	p Value	OR per Log ₁₀	p Value
BNP	>100 pg/ml and <500 pg/ml	490	5.7	0.001		
NT-proBNP	>300 pg/ml and <900 pg/ml	228			16.1	0.004
NT-proBNP	>300 pg/ml and <450 pg/ml, If age <50 yrs	288			9.5	0.008
	>300 pg/ml and <900 pg/ml, If age 50-75 yrs					
	>300 pg/ml and <1,800 pg/ml, If age >75 yrs					
Renal	Creatinine >1.6 μmol/l	563	2.5	0.135	9.5	<0.001
Obese	BMI >30 kg/m ²	518	6.8	0.009	17.4	<0.001
Elderly	Age >70 yrs	658	2.6	0.076	6.7	<0.001
Edema	Present	588	1.7	0.379	7.4	0.001

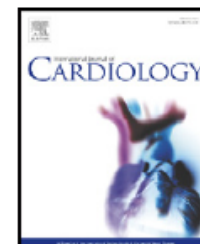
NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; OR = odds ratio; other abbreviations as in Tables 1 and 2.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



Comparison of the diagnostic and prognostic values of B-type and atrial-type natriuretic peptides in acute heart failure

Marie-France Seronde ^{a,b}, Etienne Gayat ^c, Damien Logeart ^{b,d,e}, Johan Lassus ^f, Said Laribi ^{b,c}, Riadh Boukef ^g, Franck Sibellas ^h, Jean-Marie Launay ^{b,i}, Philippe Manivet ⁱ, Malha Sadoune ^b, Semir Nouira ^g, Alain Cohen Solal ^{b,d,e}, Alexandre Mebazaa ^{b,c,d,*}, on behalf of the Great network

^a Department of Cardiology EA3920, University Hospital Jean Minjoz, Besancon, France

^b UMRS 942 Inserm, 75010 Paris, France

^c Department of anaesthesiology and intensive care, Lariboisière Hospital, Paris, France

^d University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75205 Paris, France

^e Department of Cardiology, Lariboisière Hospital, Paris, France

^f Department of Medicine, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

^g Emergency Department and Research Unit UR06SP21, Fattouma Bourguiba University Hospital, Monastir, Tunisia

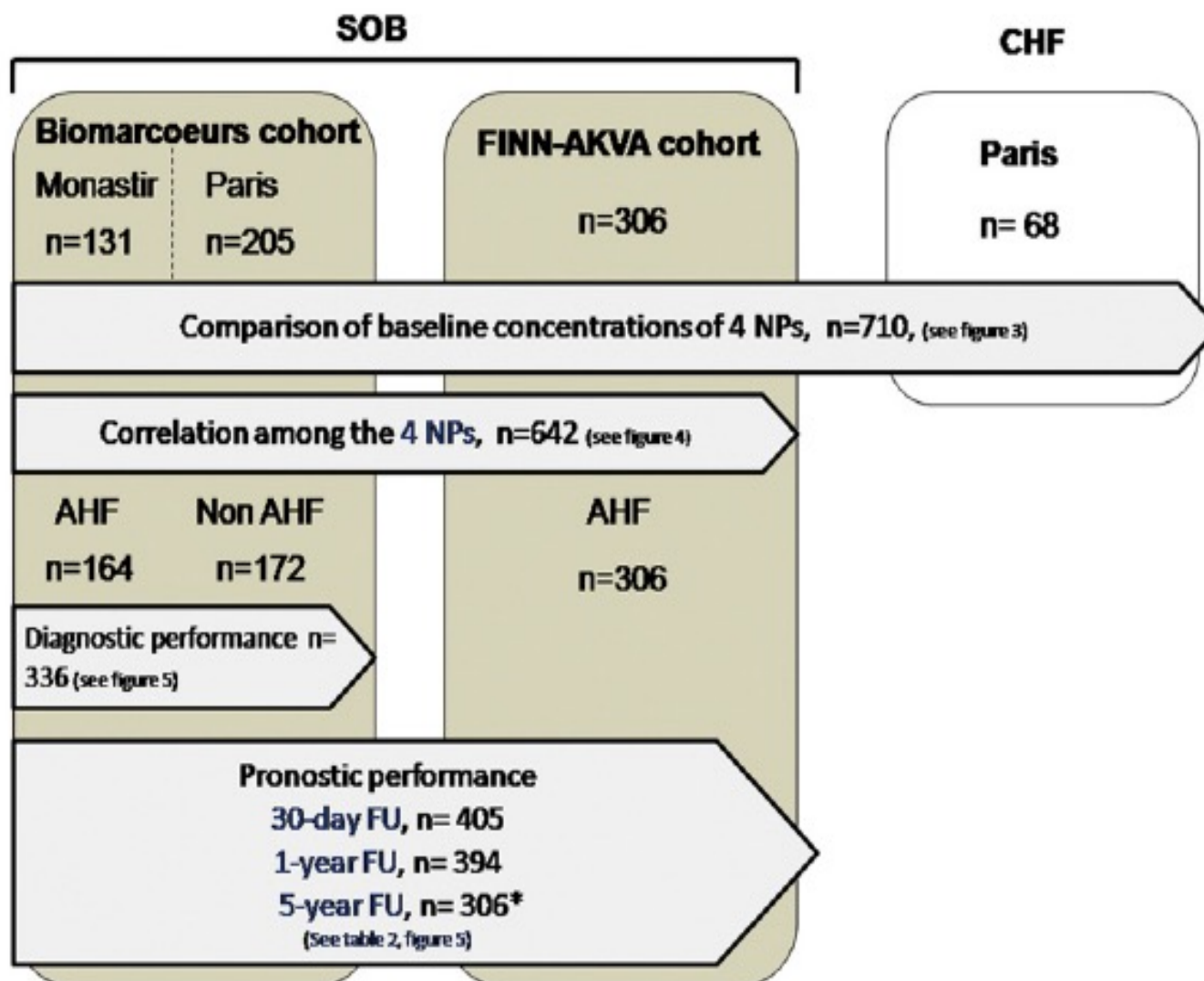
^h Intensive Care Unit, Hospices Civils de Lyon, Louis Pradel Cardiovascular Hospital, Lyon, France

ⁱ Department of Biochemistry, Lariboisière Hospital, Paris, France

Les objectifs

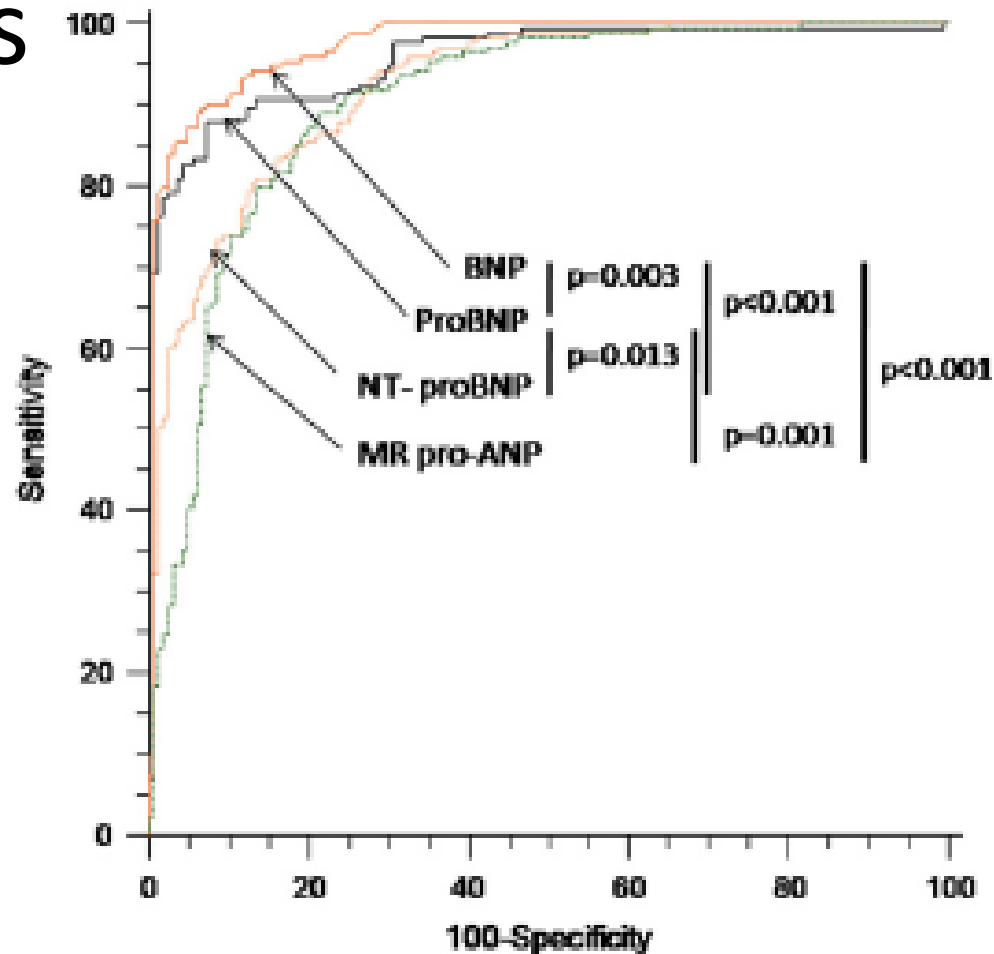
- Comparer les propriétés diagnostiques et pronostiques des 4 peptides natriurétiques (PNs) chez des patients admis pour dyspnée aiguë.
- Evaluer la capacité de ces 4 peptides natriurétiques à prédire la mortalité à long terme.

Méthodes: population



* Of note the Finn-Akva cohort was used for 5 years FU.

Résultats



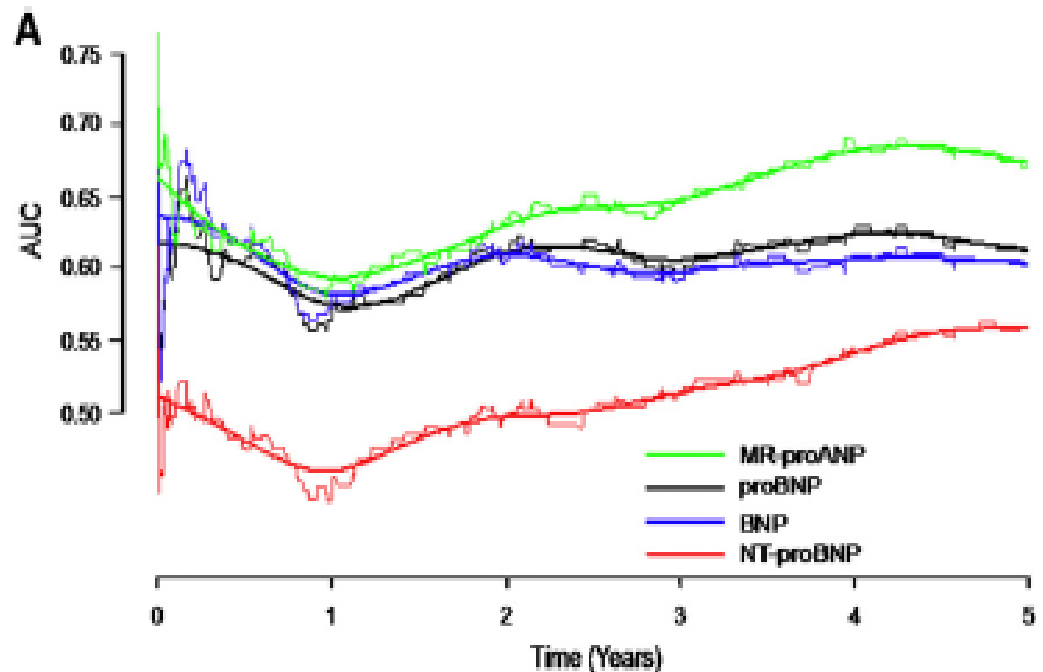
n= 336	Pro BNP(pg/ml)	BNP (pg/ml)	NT-proBNP(pg/ml)	MR pro-ANP(pmol/l)
AUC	0.953	0.973	0.922	0.901
SE*	0.011	0.008	0.014	0.017
95%CI**	0.925 - 0.973	0.950 - 0.988	0.888 - 0.948	0.864 - 0.931

*SE: Standard Error, ** CI confidence interval

Fig. 4. ROC curve analysis of the 4 NPs for diagnosis of acute heart failure.

Résultats

- La mortalité était de 9.2% à 30 jours, 28.7% à un an et 64.7% à 5 ans.
- A 5 ans, MR-proANP avait la meilleure valeur pronostique de mortalité (AUC à 0.668) versus BNP (AUC à 0,604 $p=0.042$), versus NT-proBNP (AUC à 0.564 $p=0.004$).



Résultats

- Meilleure survie avec MR-proANP $\leq 416.8 \mu\text{mol/l}$.
- L'index de reclassification meilleur pour MRproANP à 0.23, $p < 0.05$

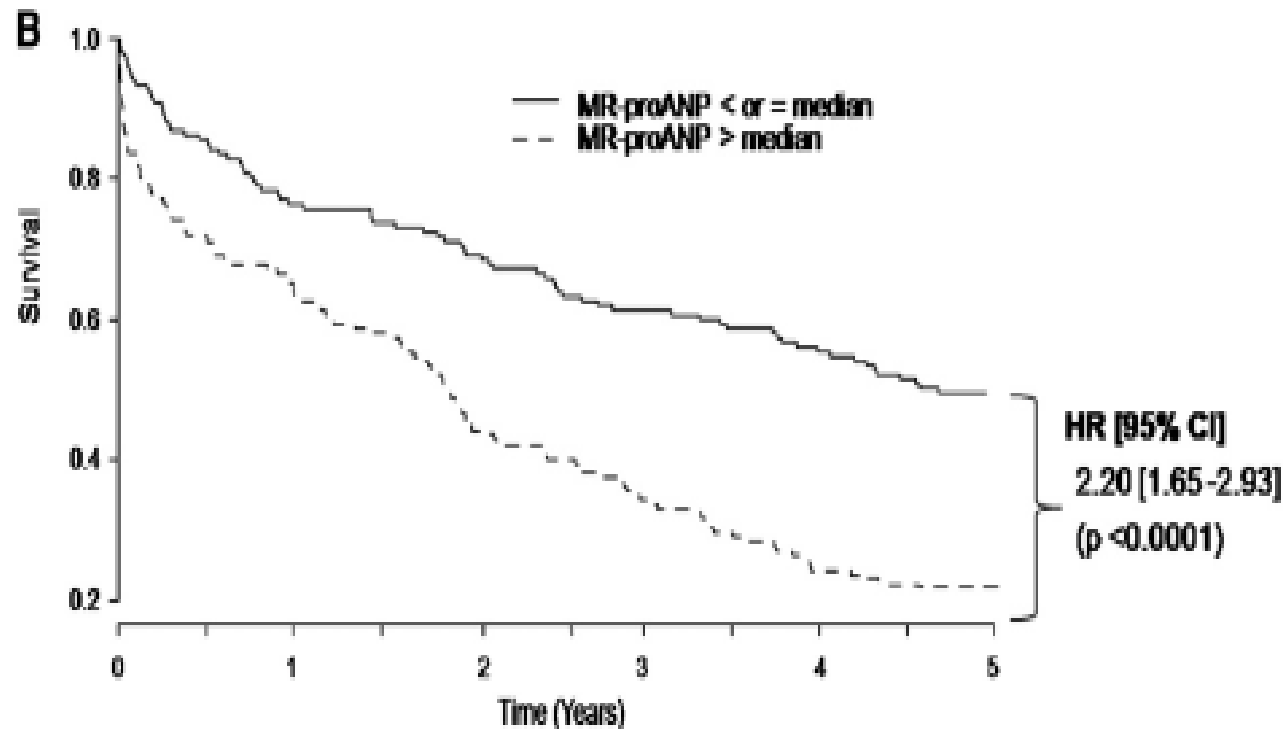


Fig. 5. A) Time dependent changes in area under the curve for multiple biomarkers in acute heart failure patients at 5 year follow up in FINN-AKVA ($n = 306$). B) Kaplan M survival curves according to plasma MR-proANP concentration. Analysis performed in the FINN-AKVA cohort ($n = 306$).

Conclusions

- les 4NPs étudiés ont une performance diagnostique équivalente.
- MRproANP a la meilleure valeur pronostique à 5 ans, chez des patients hospitalisés pour dyspnée aigue.
- D'autres études doivent explorer les performances pronostiques de MR-proANP afin de mieux stratifier le risque des patients en ICA.

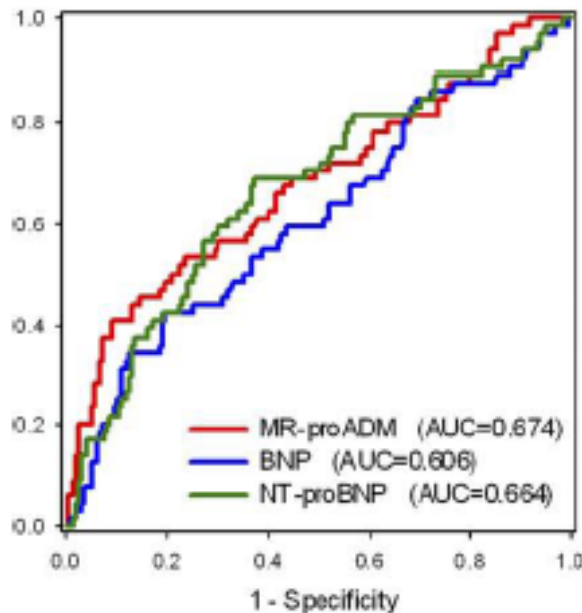
L'adrénomédulline (ADM)

- 1ère description en 1993 dans le tissu de phéochromocytome humain
- Neuropeptide sécrété par les cellules endothéliales, les cardiomyocytes et fibroblastes, sa sécrétion n'est pas ubiquitaire.
- Concentration plasmatique augmentée dans l'HTA, l'athérosclérose, l'HTAp, l'insuf. rénale chronique, le sepsis.
- Pourvue de propriétés vasodilatatrice, natriurétique et inotrope positive et angiogénique.
- Dosage plasmatique de la forme inactive MR pro ADM (Brahms)

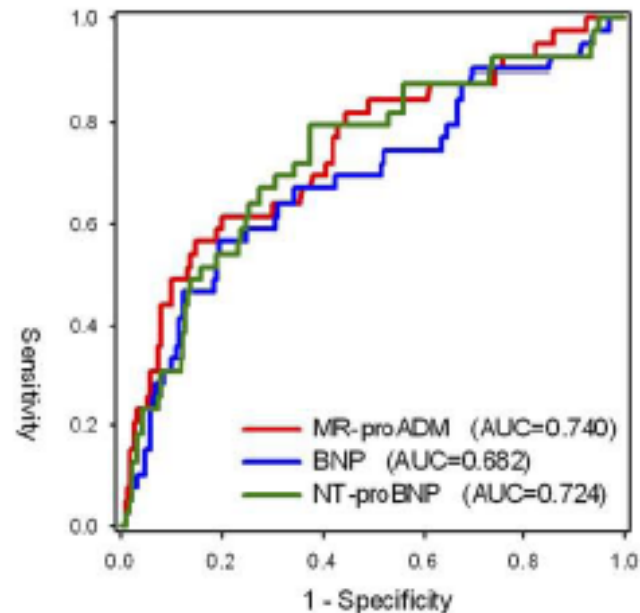
La MR pro adrénomédulline (MR proADM)

- Dans l'infarctus du myocarde, une \uparrow du taux de MR pro ADM est un facteur pronostique de mortalité*
- Dans l'insuffisance cardiaque aiguë **

Mortalité toute cause à 90 jours



Mortalité cardio-vasculaire à 90 jours



Aucun des 3 biomarqueurs n'est prédictifs des rehospitalisations pour IC.

*Khan SQJ Am Coll Cardiol 2007; 49:1525-1532

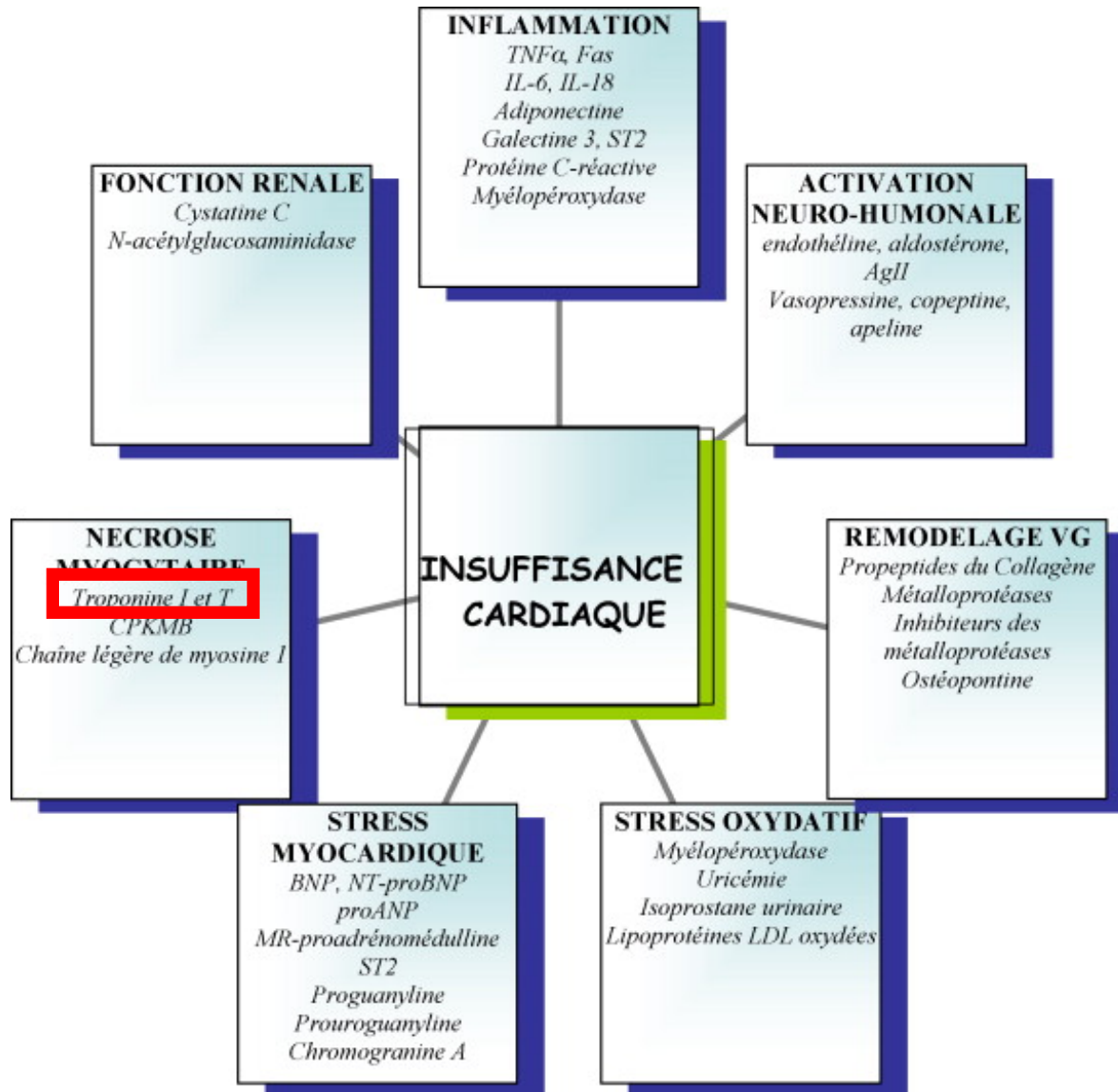
** Bach study, Maisel et al. J Am Coll Cardiol 2010;55:2062-76)

La MR pro adrénomédulline (MRproADM)

Dans l'ICC* stable:

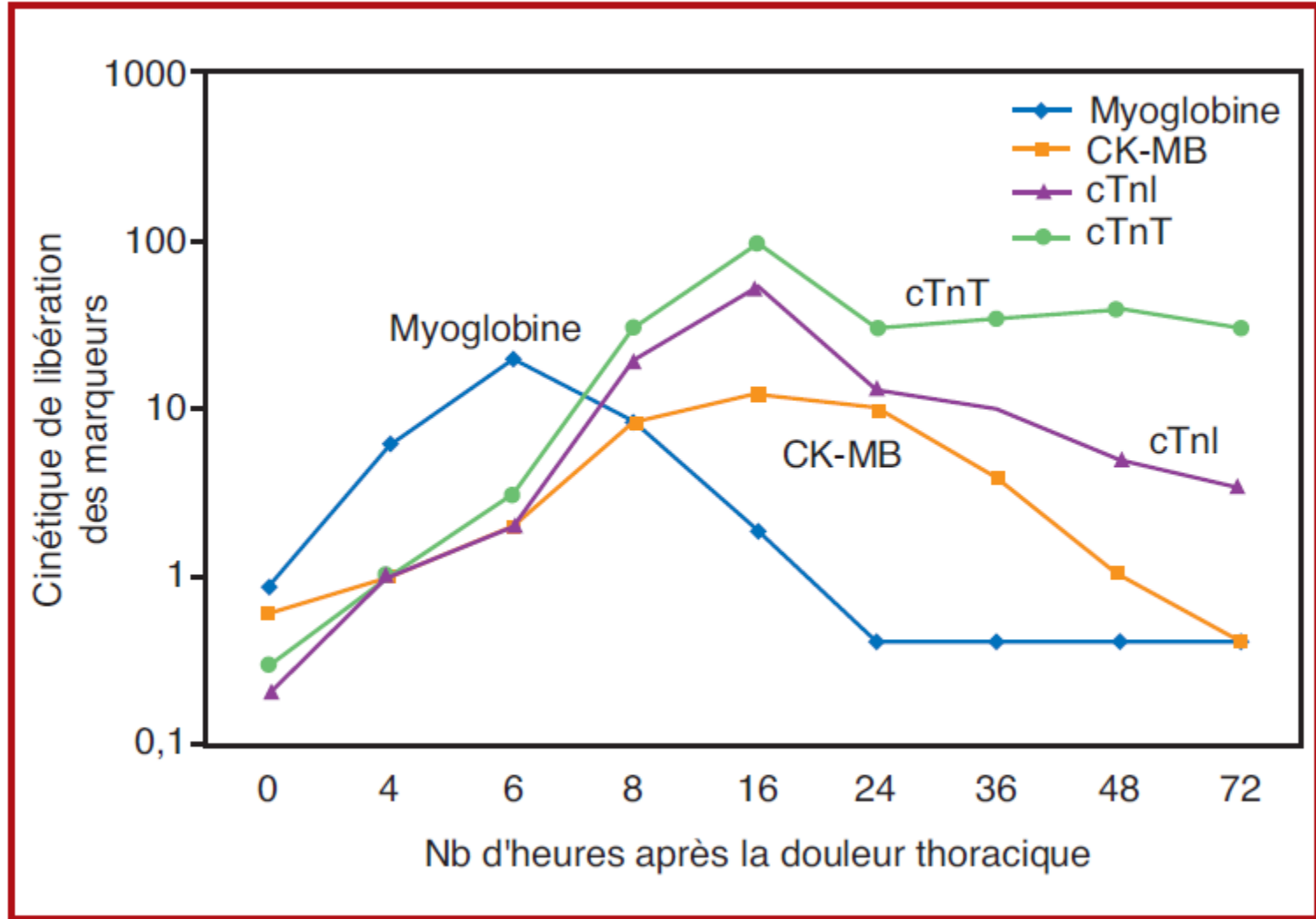
- ↑ MRAM (mid regional pro-adrénomédulline) en relation la FEVG, le stade NYHA
- Dans cette étude MR pro ADM est un prédicteur de mortalité à 1 an chez les patients ICC indépendamment de la FEVG, de la classe NYHA, de l'âge, de l'I rénale et du taux de NT pro-BNP.

Biomarqueurs dans l'insuffisance cardiaque



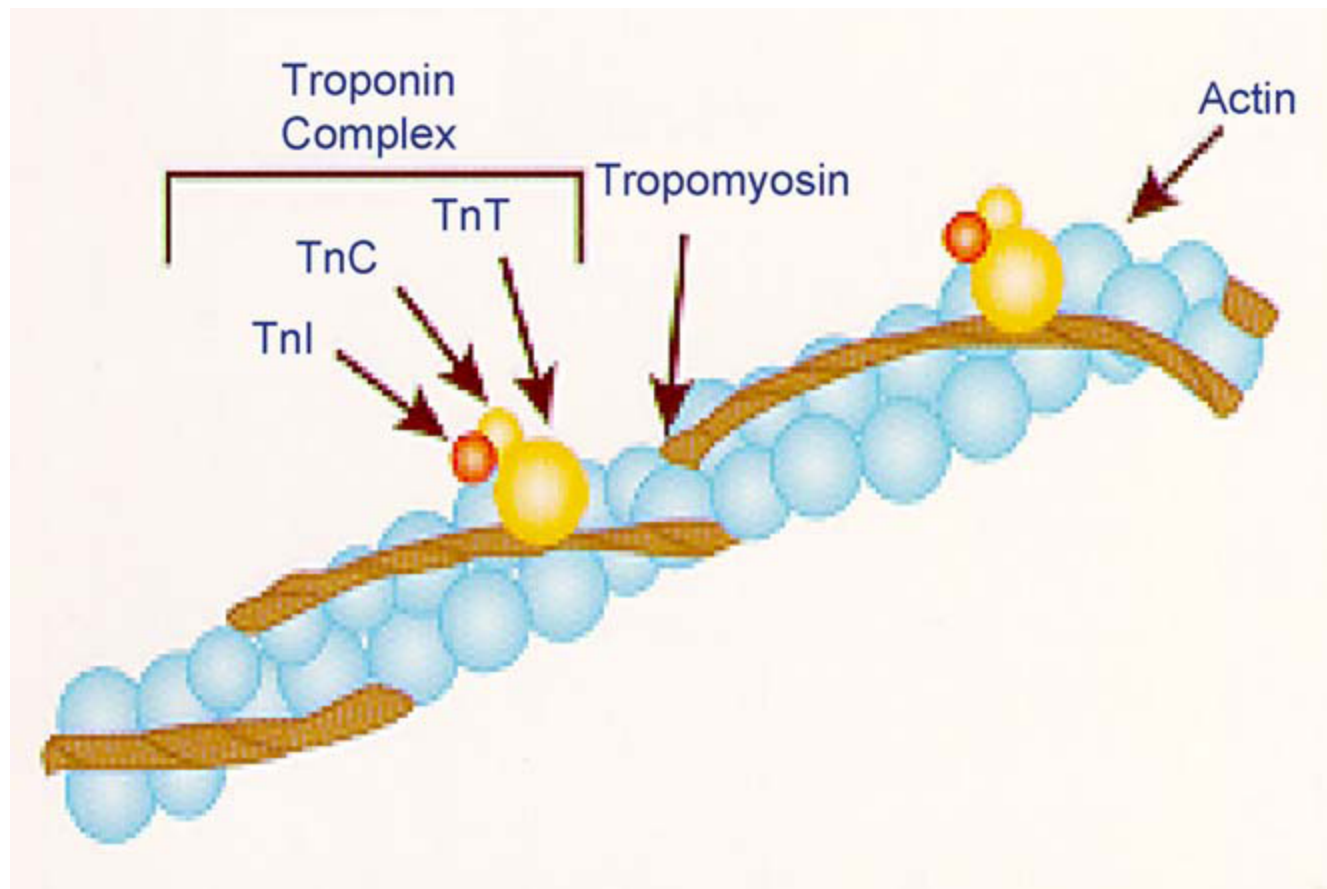
Les marqueurs d'ischémie cellulaire

Dans le syndrome coronarien aigu:



Les troponines

Elles représentent un ensemble de 3 protéines contractiles (protéines C, I et T) appartenant au complexe troponine-tropomyosine, complexe commun à tous les muscles striés et localisé au niveau du sarcoplasme de la cellule.



Les marqueurs d'ischémie cellulaire

La troponine

Dans l'IC chronique:

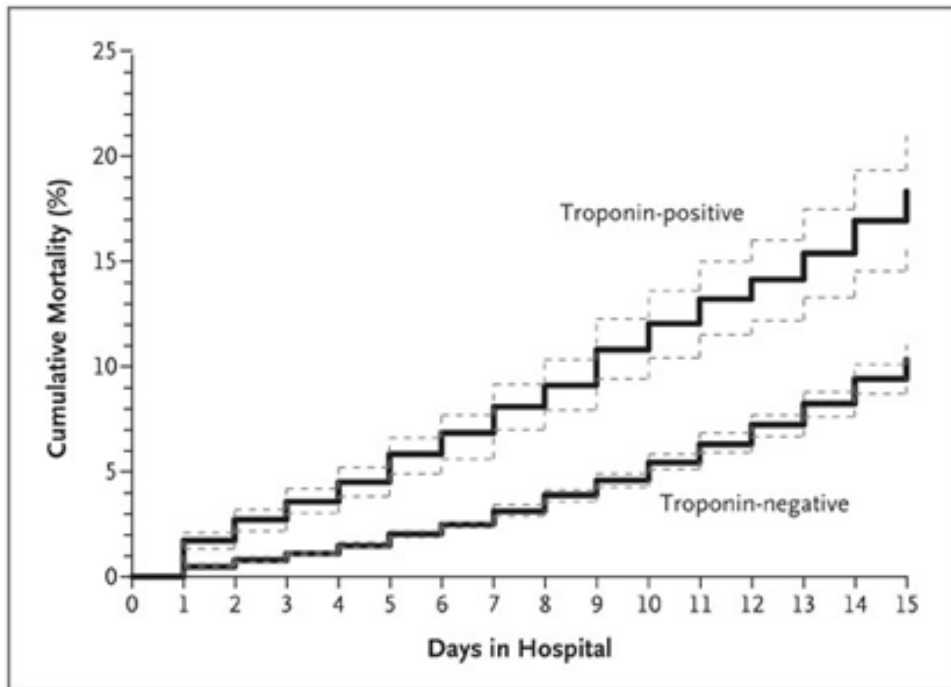
- Une élévation modeste de la troponine est observée chez les patients IC sans cardiopathie ischémique.
- Dans certaines études un taux de troponine I $>0.04\text{ng/ml}$ est observé chez la moitié des patients atteints d'ICC avancée sans ischémie*
- Une autre étude retrouve dans une population d'ICC une élévation de la troponine T dans 10% de la population et chez 92% avec les dosages de troponine ultra-sensible**
- Dans ces deux populations la présence de troponine est un facteur indépendant de décès

*Horwich et al. Circulation 2003; 108:833-8

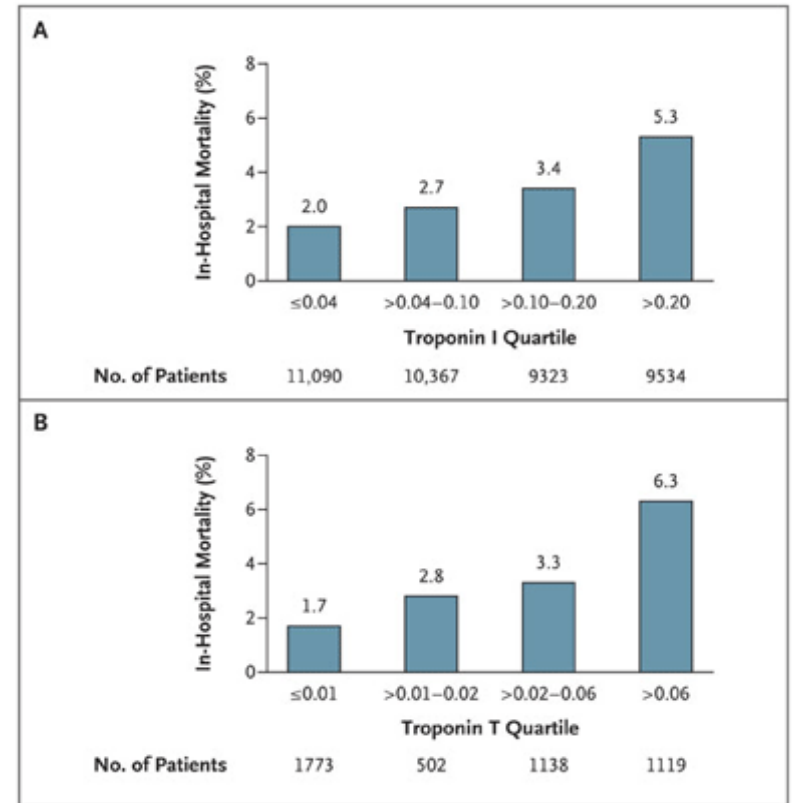
** Latini et al. Circulation 2007; 116:1242-9

Les marqueurs d'ischémie cellulaire

La troponine T et I facteurs pronostiques dans l'ICA:

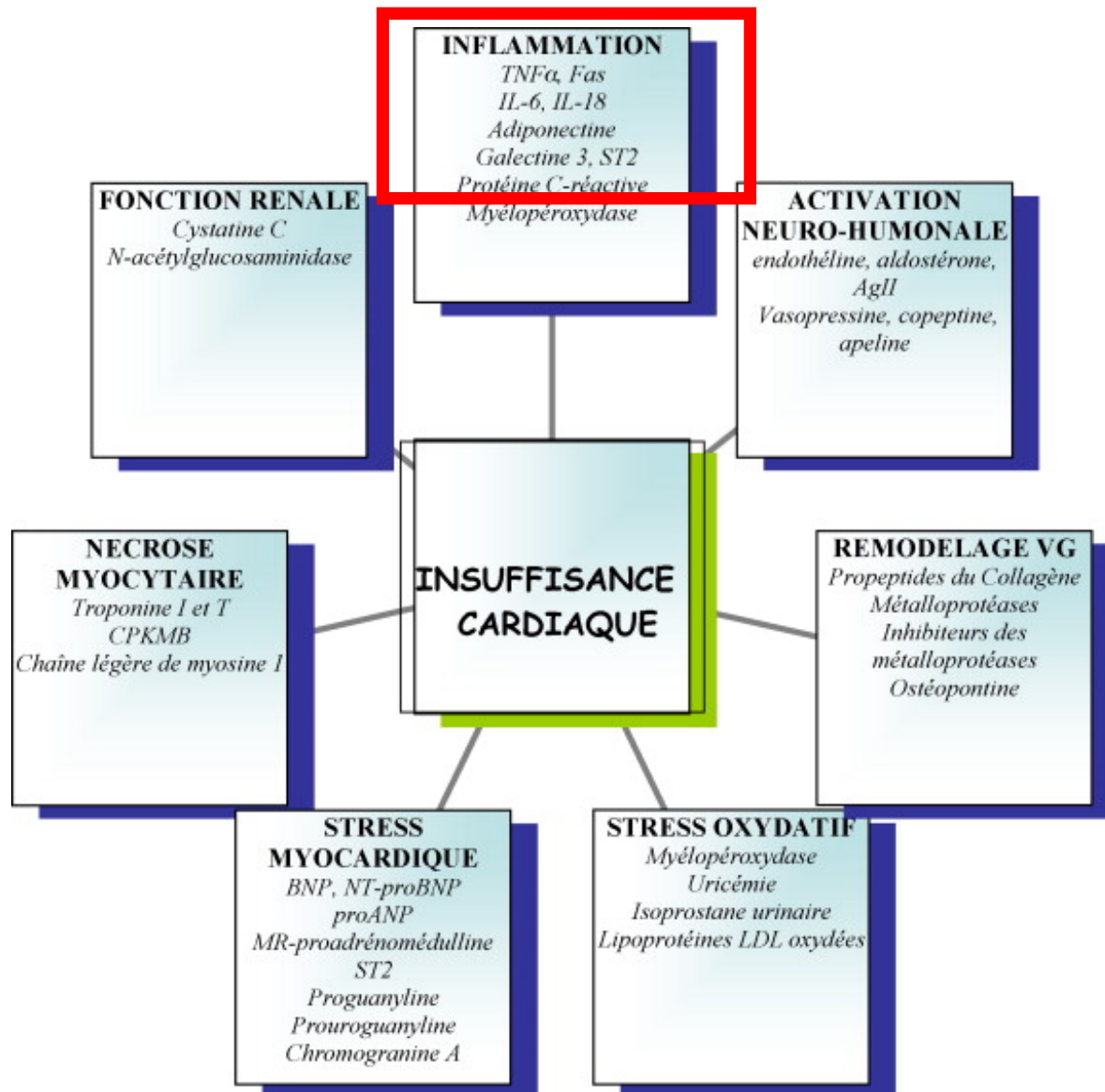


Mortality According to Number of Days in the Hospital and Troponin Status at Presentation. $P < 0.001$ by the log-rank test. Dashed lines show 95% confidence intervals.



In-Hospital Mortality According to Troponin I or Troponin T Quartile. $P < 0.001$ by the chi-square test for all comparisons.

Biomarqueurs dans l'insuffisance cardiaque



Les marqueurs d'inflammation

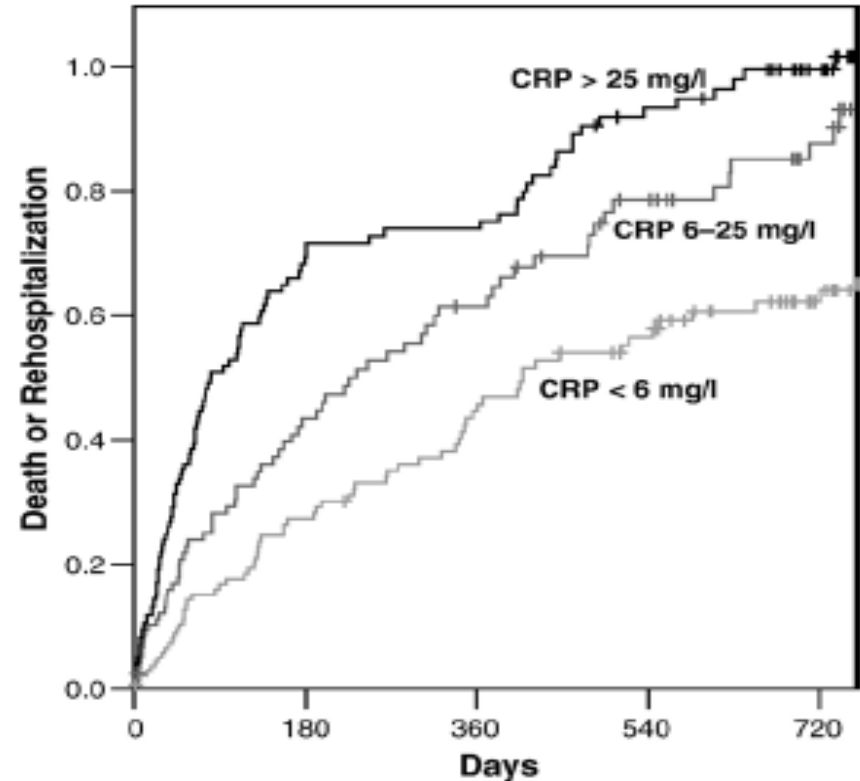
L'inflammation est important dans la physiopathologie de l'IC.

La progression de l'IC implique des mécanismes d'activation immunitaire et inflammatoire.

- **La CRP, la CRP us**
- **TNF α , Il-6, cardiotropine1, Il-18.**
- **La galectin-3.**

CRP et insuffisance cardiaque aiguë

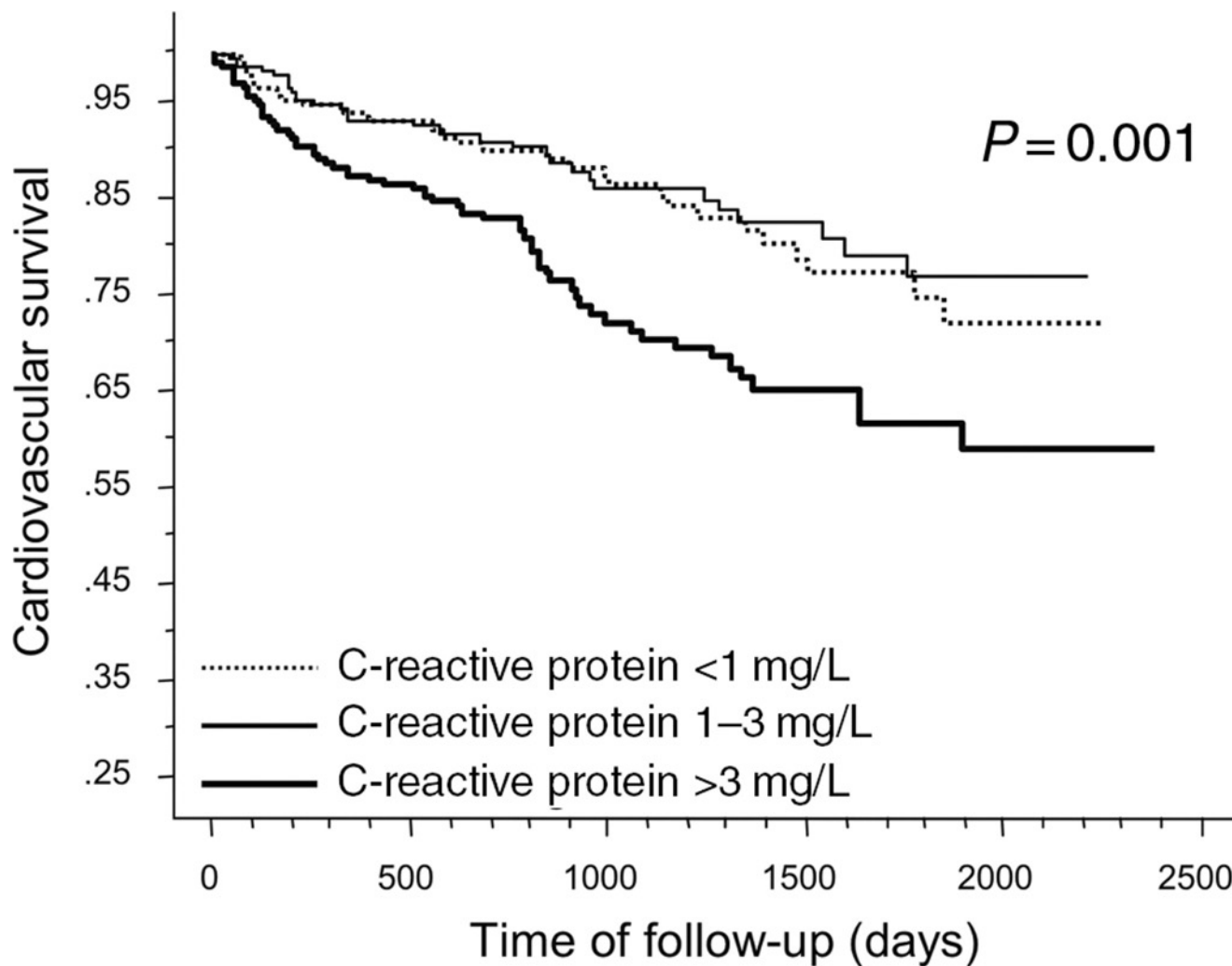
- 214 patients hospitalisés pour ICA
- suivis à 24 mois.
- La CRP est un indicateur indépendant de mortalité à 24 mois.



Rates for the combined end point of death or rehospitalization due to worsening CHF in patients with acute CHF according CRP level ($P = .0015$).

Chez le patient ICC stable:

Kaplan–Meier curves for cardiovascular survival as a function of hs C-reactive protein levels at baseline.

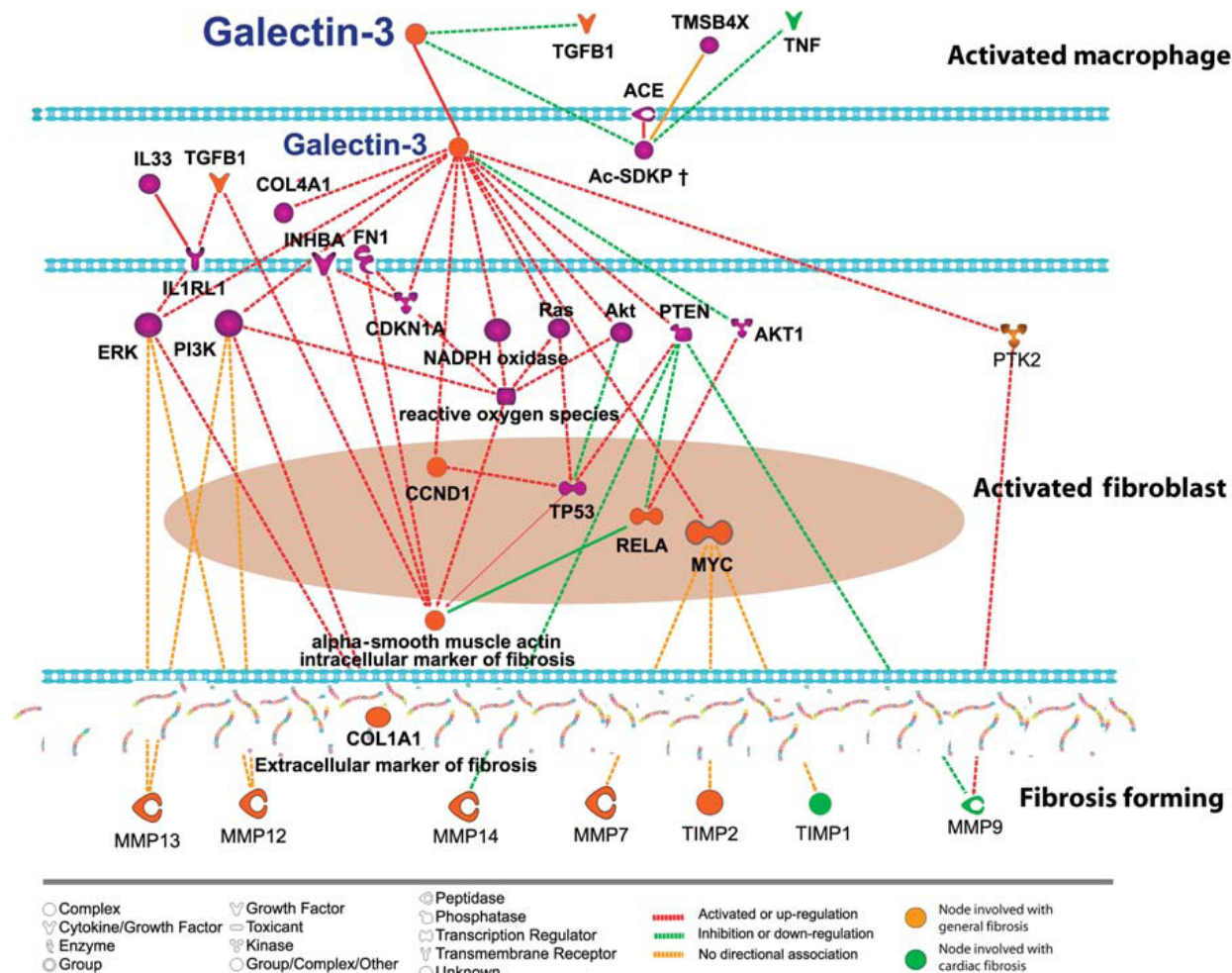


TNF α , Il-6, cardiotropine1, Il-18

- Forte valeur pronostique. Leur activation serait plus précoce que celle des systèmes neuro-endocriniens. Rôle dans le dépistage de l'IC chez des patients asymptomatiques?*
- **Leur utilisation en pratique est limitée** par
 - une variabilité biologique importante,
 - par l'interférence avec d'autre protéines plasmatiques et auto anticorps,
 - l'absence de standardisation de dosage
 - l'absence de spécificité en cas d'infection en particulier.

La galectin-3

β -galactosine-binding lectine qui joue un rôle dans l'inflammation, l'immunité et le cancer, la fibrose (hépatique et rénale)



Les marqueurs d'inflammation

- **La galectin-3** est une β -galactosine-binding lectine qui joue un rôle dans l'inflammation, l'immunité et le cancer.

Au niveau cardiaque elle joue un rôle **dans la fibrose cardiaque et le remodelage ventriculaire.**

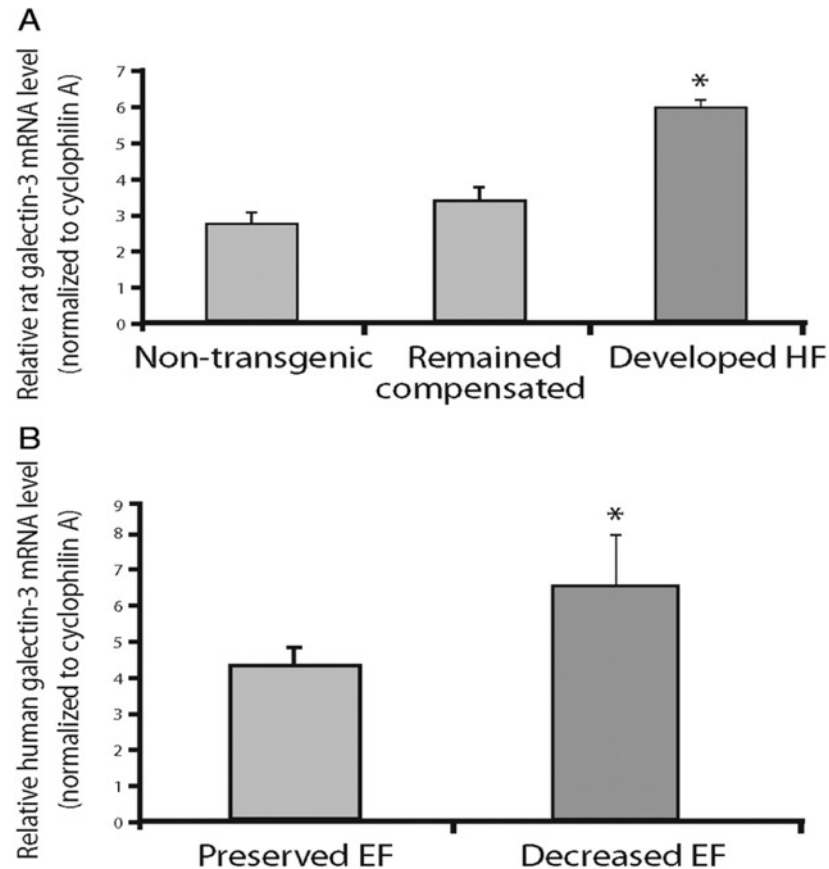
Galectin-3 est augmentée dans l'IC aigue, et chronique où elle a une valeur pronostique indépendamment de la valeur de NT pro BNP.

Son taux n'est pas corrélé à la fraction d'éjection elle pourrait avoir un intérêt dans les **cardiopathies à fonction systolique conservée.**

D'autre part un taux élevé de galectin-3 pourrait conduire à la prescription « d'antifibrotiques » cardiaques: les antialdostérones

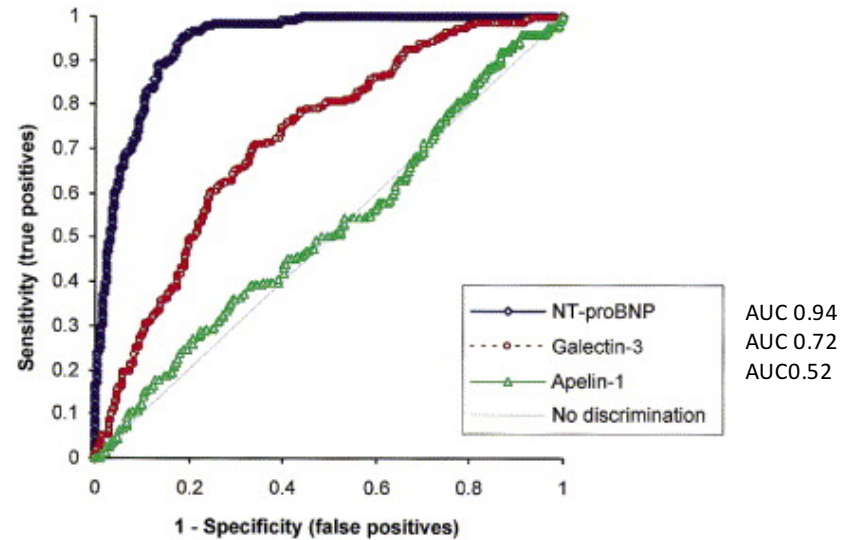
La galectin-3

Au niveau cardiaque elle joue un rôle **dans la fibrose cardiaque et le remodelage ventriculaire.**



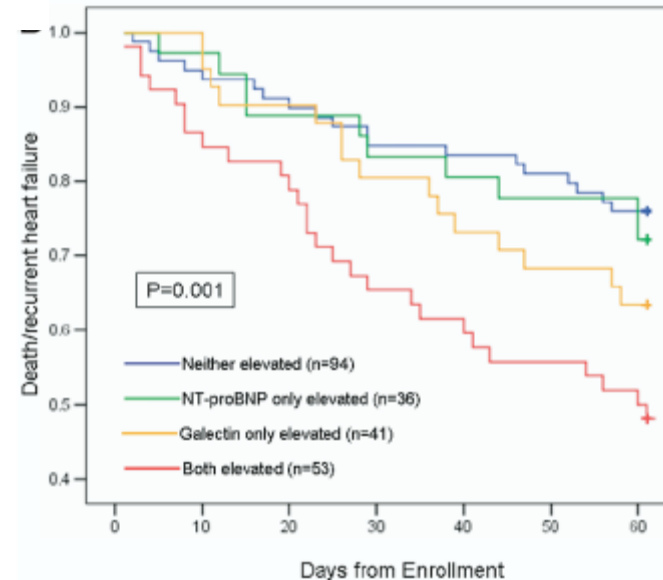
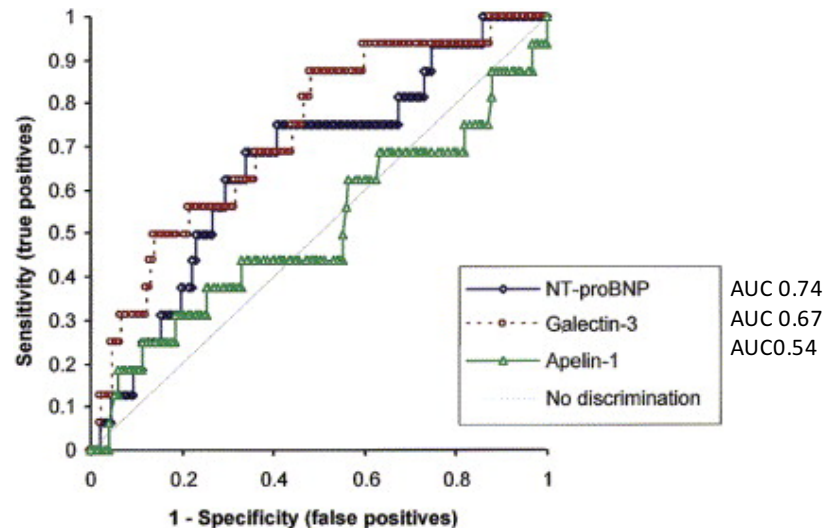
La galectin-3 et insuffisance cardiaque aigue*

Diagnostic

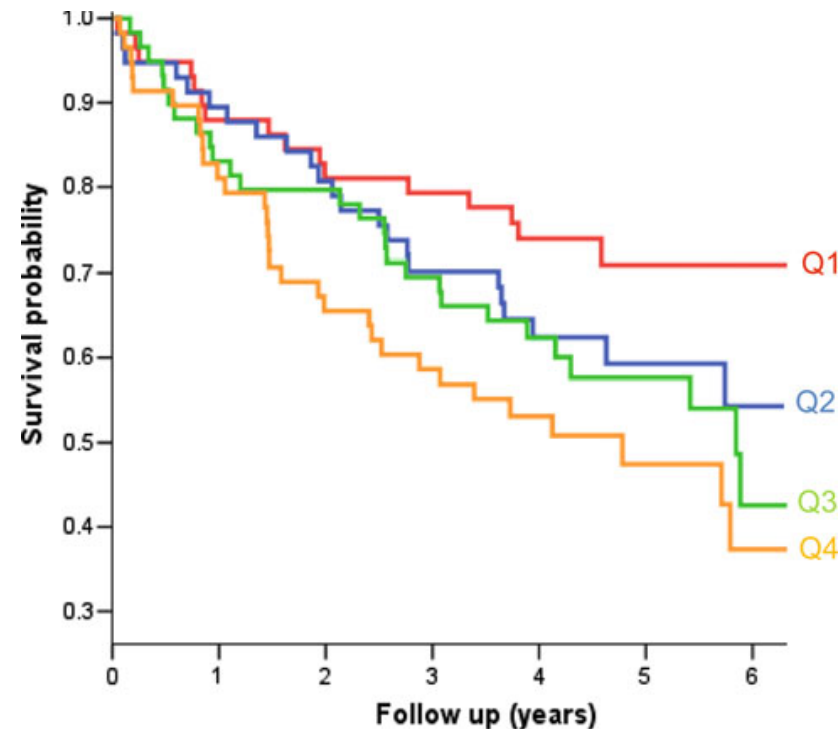


Pronostic

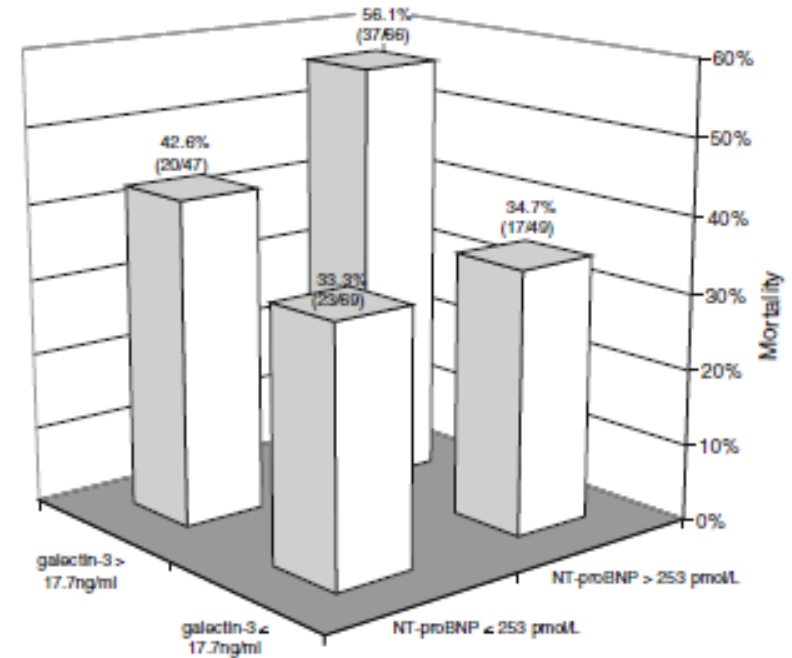
mortalité et rehospitalisation pour IC à 60 jours



La galectin-3 et insuffisance cardiaque chronique*

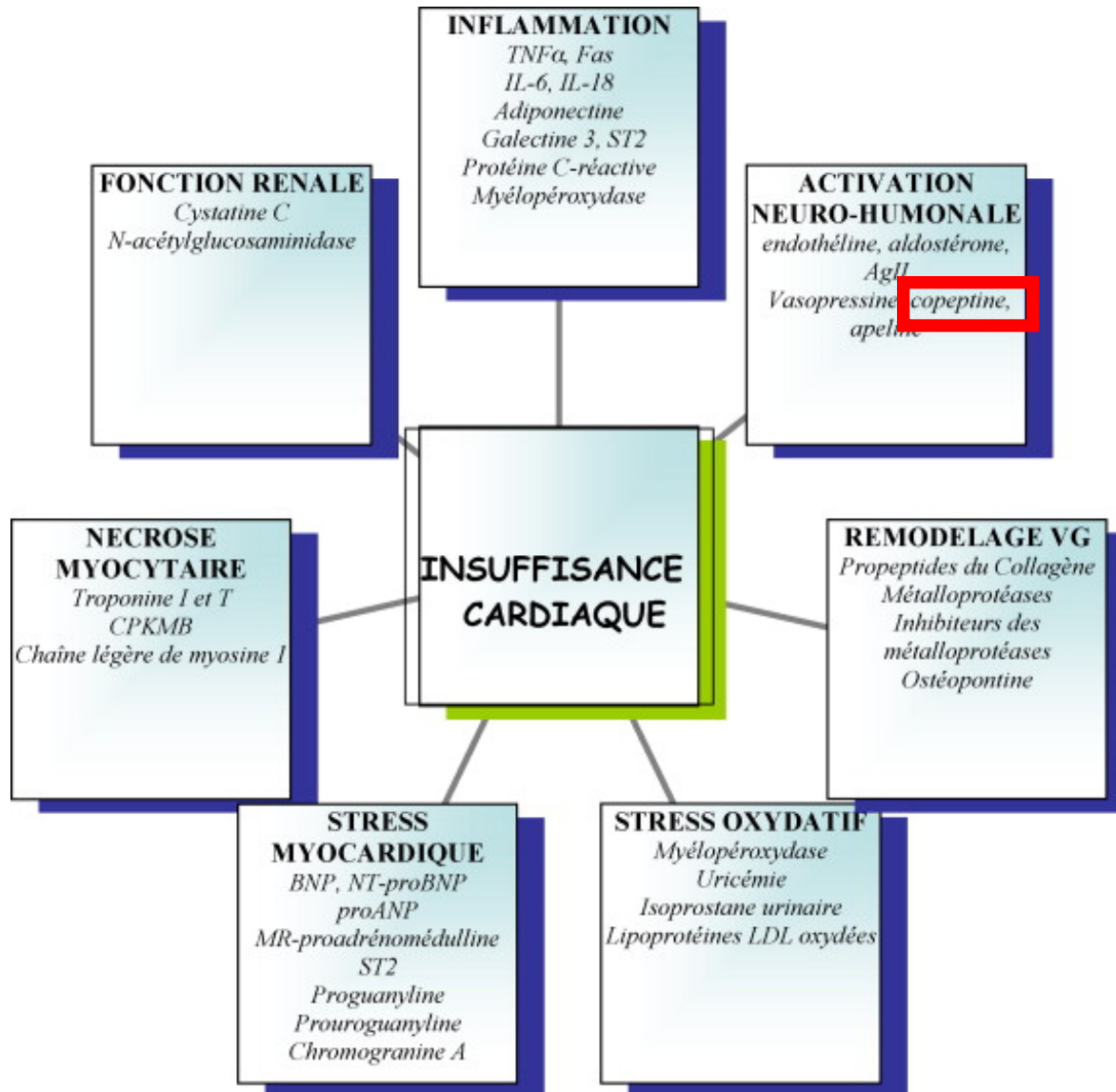


Kaplan-Meier curves according to quartiles of baseline galectin-3 values. Log-rank $P = 0.048$.



Mortality as a function of baseline galectin-3 and NT-proBNP categories. The median value of NT-proBNP (253 pmol/L), was used to define two levels of NT-proBNP concentration. Of the 232 subjects, 231 had both a galectin-3 and NT-proBNP measurement. The number of patients in the each category is as follows: high galectin-3 and high NT-proBNP ($n = 66$); low galectin-3 and low NT-proBNP ($n = 69$); low galectin-3 and high NT-proBNP ($n = 49$); high galectin-3 and low NT-proBNP ($n = 47$)

Biomarqueurs dans l'insuffisance cardiaque



La copeptine

- L'Hormone Anti Diurétique (HAD) ou vasopressine est un puissant agent vasoconstricteur mis en jeu lors des hypo volémies et des baisses de pré charge cardiaque.
- Responsable de l'hypertrophie ventriculaire gauche et de rétention hydrosodée.
- La copeptine, est la partie c-terminale de l'HAD, sa concentration plasmatique est corrélée à celle de l'HAD.
- Le blocage sélectif des récepteurs de l'HAD est envisagé comme une possible cible thérapeutique (les « vaptans »).

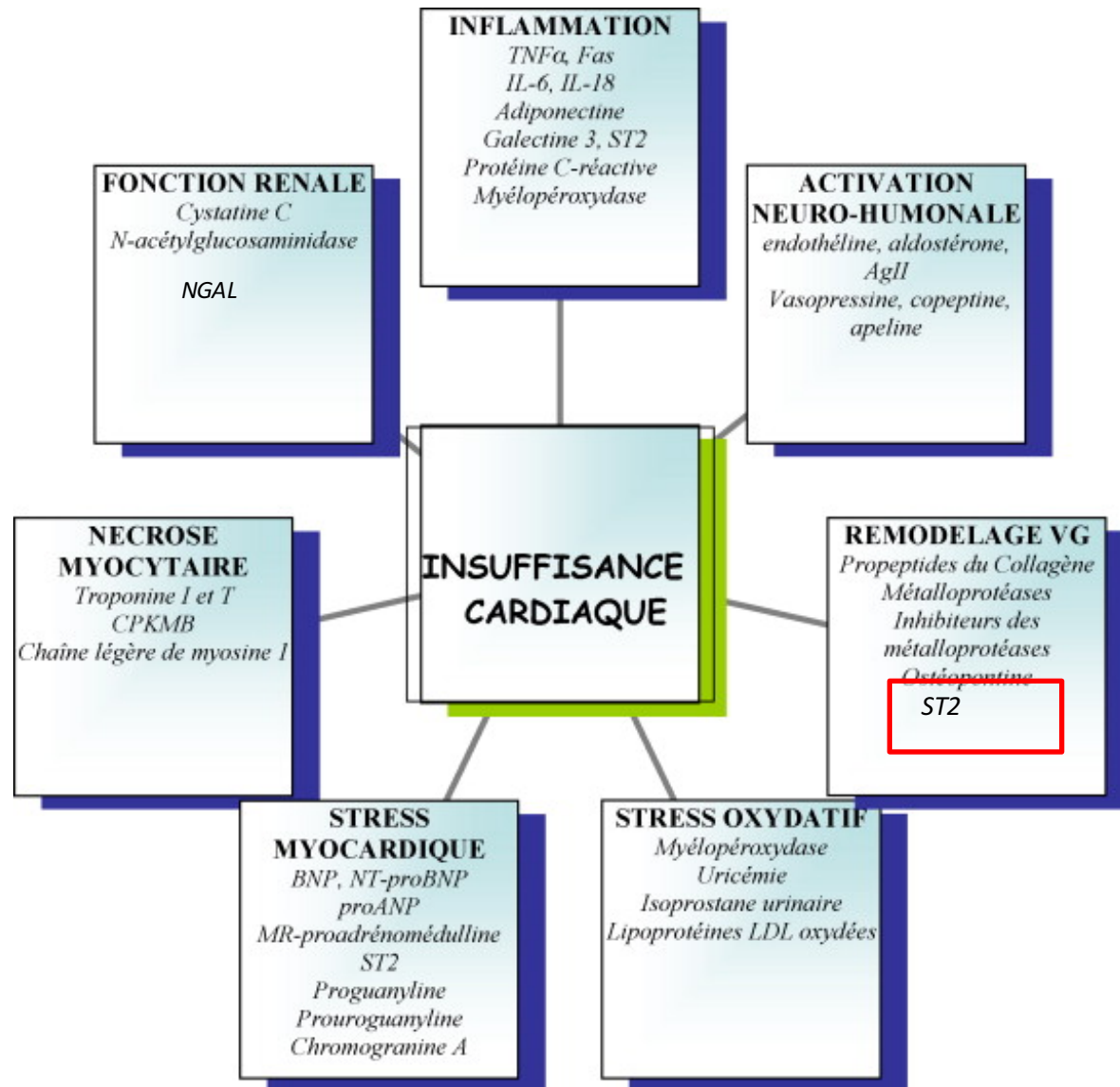
La copeptine

- **Dans l'infarctus du myocarde aigu**, des concentrations élevées de copeptine et de NT-proBNP constituent ensemble un indicateur indépendant de mortalité ou de survenue d'une IC à 6 mois**.
- **Dans l'ICA**, la copeptine associée aux peptides natriurétiques améliore la prédiction d'évènements à 90 jours.
- **Dans l'ICC** des études sont en cours

*Optimaal study. Voors AA and al Eur Heart J 2009; 30:1187-1194

** Bach study. Maisel et al. Circ Heart Fail. 2011 Jul 15

Biomarqueurs dans l'insuffisance cardiaque



ST2 soluble

- Appartient à la famille des récepteurs de l'Inter Leukines (IL- I).
- Deux formes: soluble ou transmembranaire
- Se lie à l'IL33, pro hypertrophique.
- In vitro ST2 est induit par les cardiomyocytes et fibroblastes exposés à un stress biomécanique.
- Considéré comme un marqueur du remodelage et de la fibrose myocardique.
- L'origine du ST2 soluble chez le patient atteint d'insuffisance cardiaque aigue ou chronique n'est pas claire.

ST2 soluble

Pas d'intérêt pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque

Intérêt pronostique:

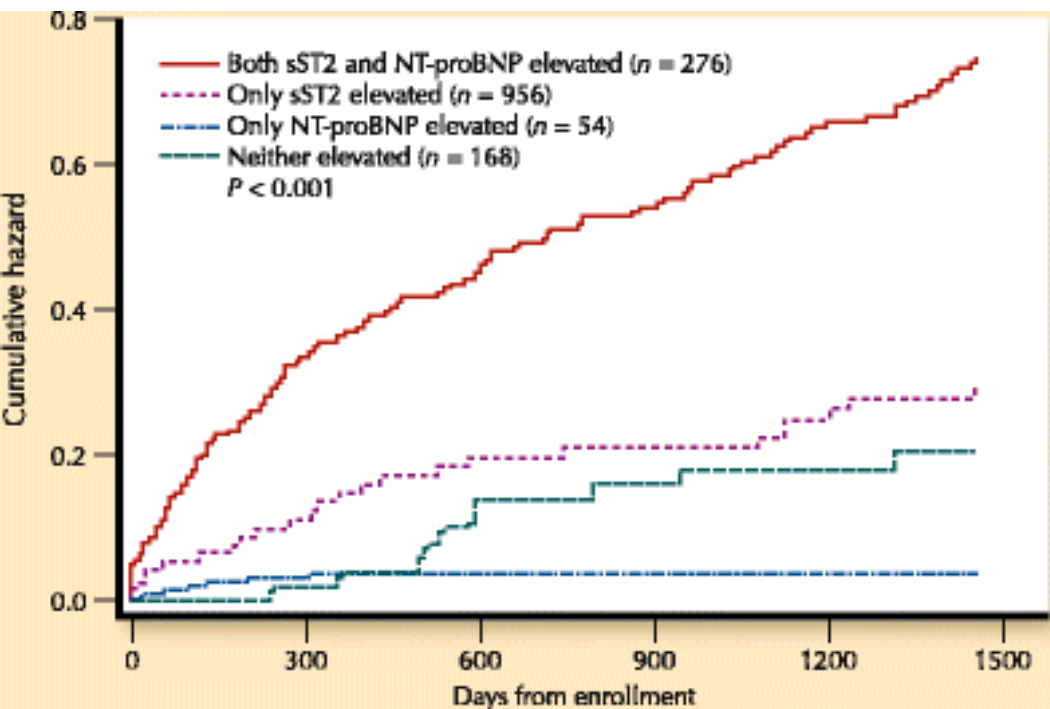
- En post infarctus du myocarde (1) :
 - ST2s est associé à une augmentation du risque de mortalité ou survenue d'une IC à 1 mois indépendamment des peptides natriurétiques,
 - ST2s corrélé aux marqueurs de structure et de fonction cardiaques (échocardiographie)
 - Dans les SCA sans sus décalage ST (2):
- Une augmentation de ST2 prédit la survenue d'évènements (MACE) mais n'améliore pas la stratification du risque (Grace score)

1. Shimpo et al circulation 2004 109:2186-2190

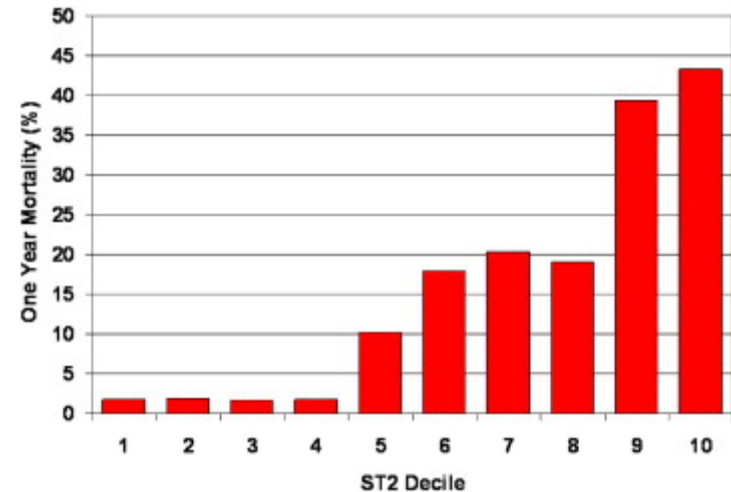
2. Dhillon OS, Am Heart J. 2011 Jun;161(6):1163-70

ST2 soluble et dyspnée aigüe*:

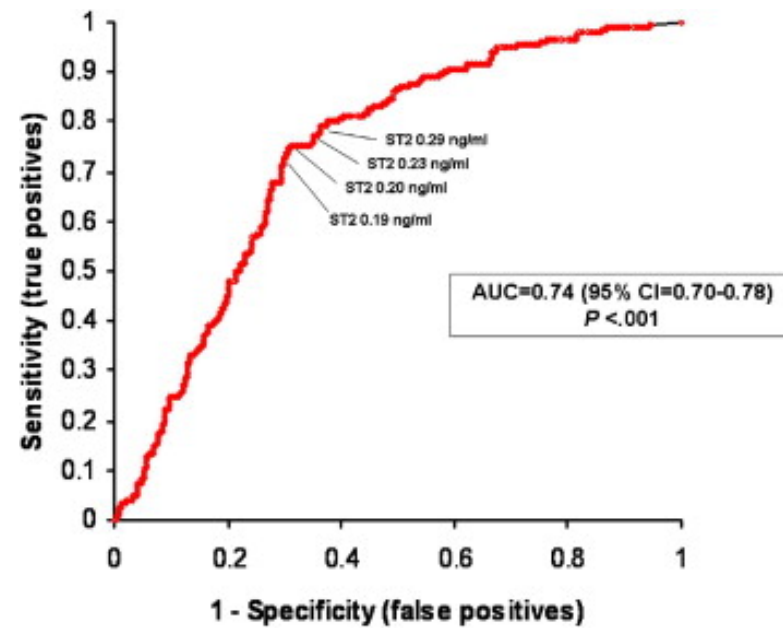
- Relation concentration dépendante entre ST2 et mortalité.
- ST2s >0.2ng/ml prédit mortalité à 1 an chez les patients IC ou non.
- La valeur pronostique de ST2 s'additionne à celle du **NT pro BNP à 1 an et à 4 ans**.



Rates of Death at 1 Year as a Function of ST2 decile in dyspneic patients



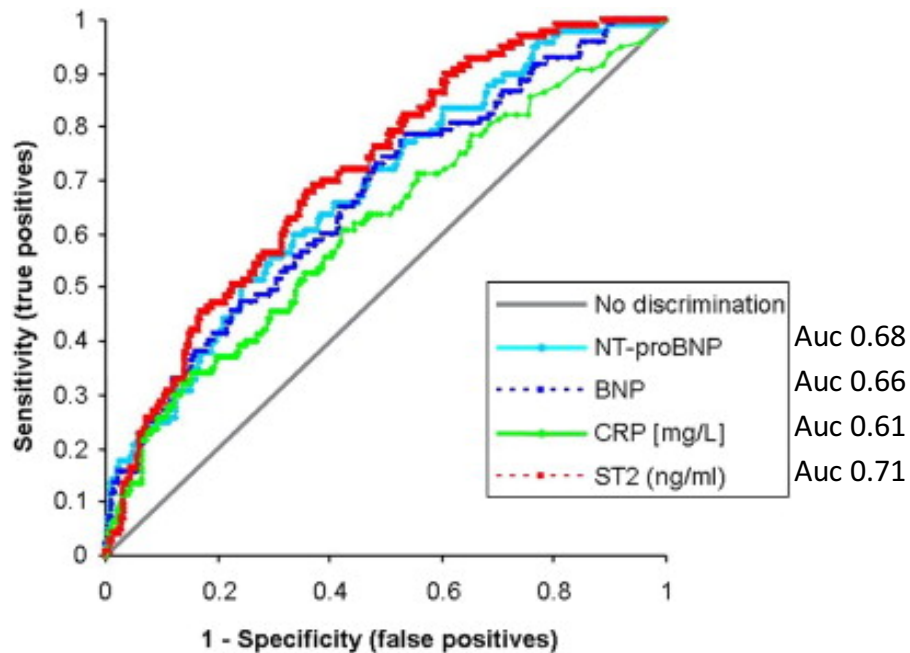
Receiver-Operating Characteristic Analysis for ST2 and Death at 1 Year



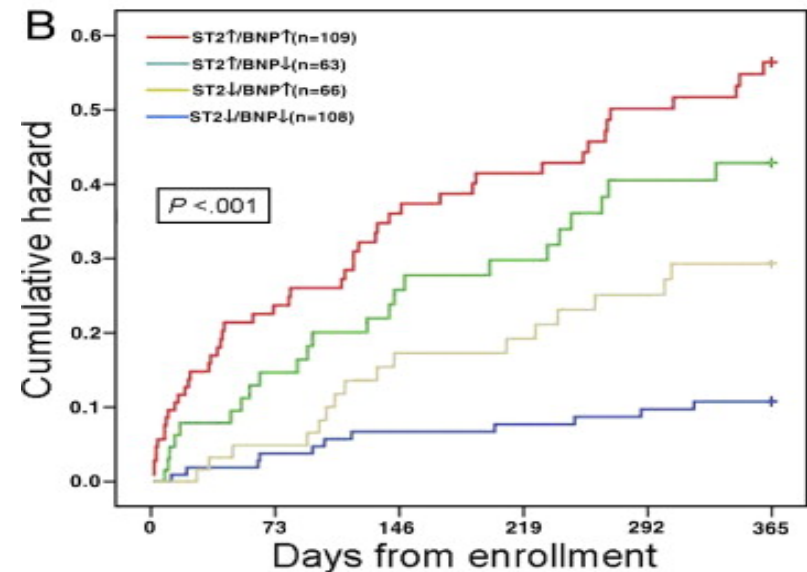
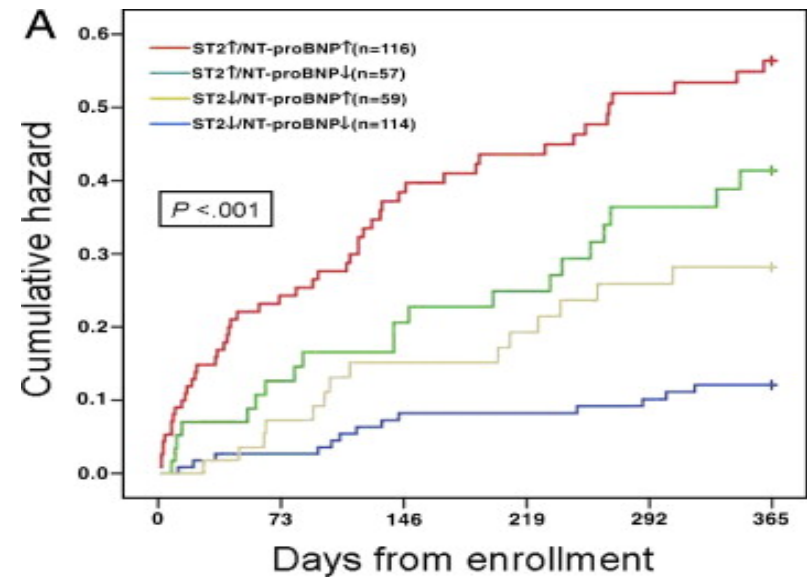
*Pride study. Januzzi et al J Am Coll Cardiol 2007, 50:607-613

ST2 soluble et Insuffisance cardiaque aigüe*

ST2 s corrélé au stade NYHA, à la FEVG, à la clairance de la créatinine, au taux de peptides natriurétiques, à la CRP.



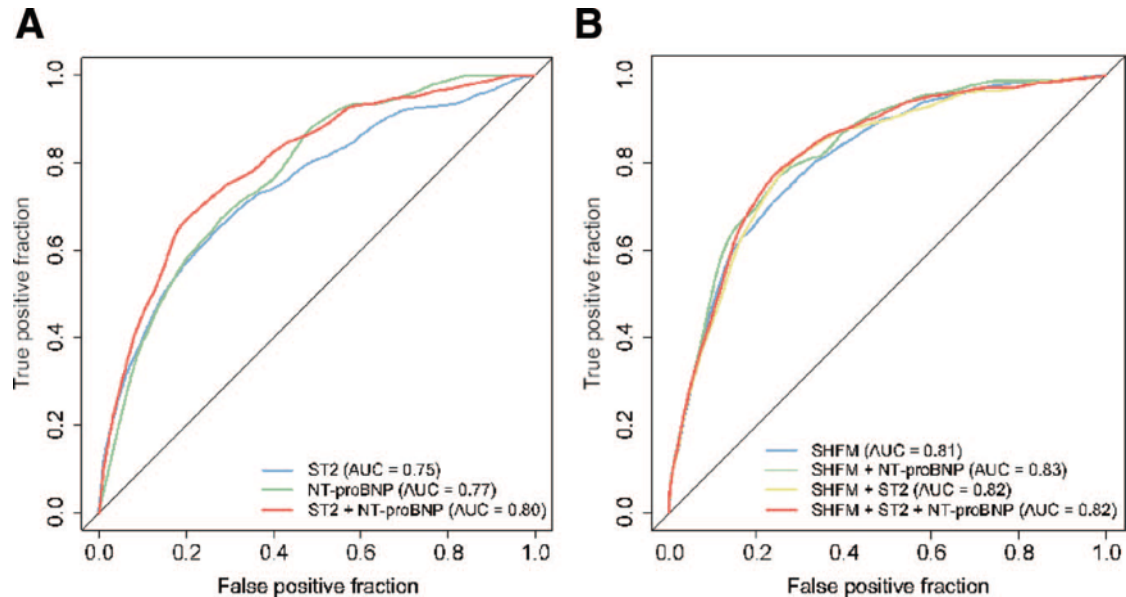
ST2 Compared With Conventional Cardiac Biomarkers for Predicting Death. Receiver-operator characteristic curve analyses comparing ST2 to B-type natriuretic peptide (BNP), amino terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and C-reactive protein (CRP) for predicting death at 1 year after acute heart failure.



Intérêt pronostique ST2 soluble

Insuffisance cardiaque chronique*:

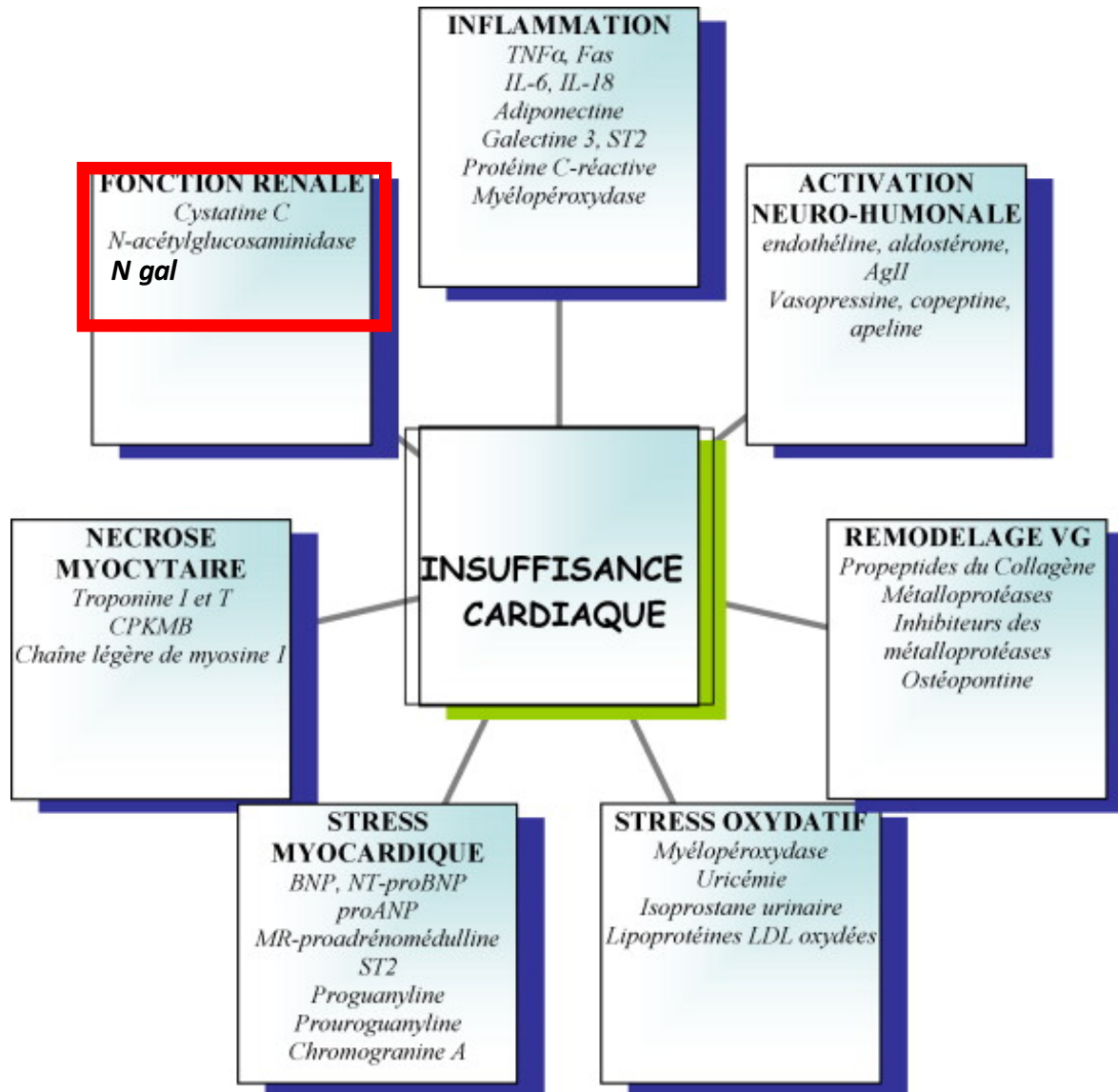
Dans une cohorte de patients
1141 ICC suivis en
ambulatoire
Le ST2 ne fait pas mieux pour
prédire le décès ou la greffe
que le score de Seattle
(SHFM) seul ou en association
avec le NT pro BNP et SHFM.



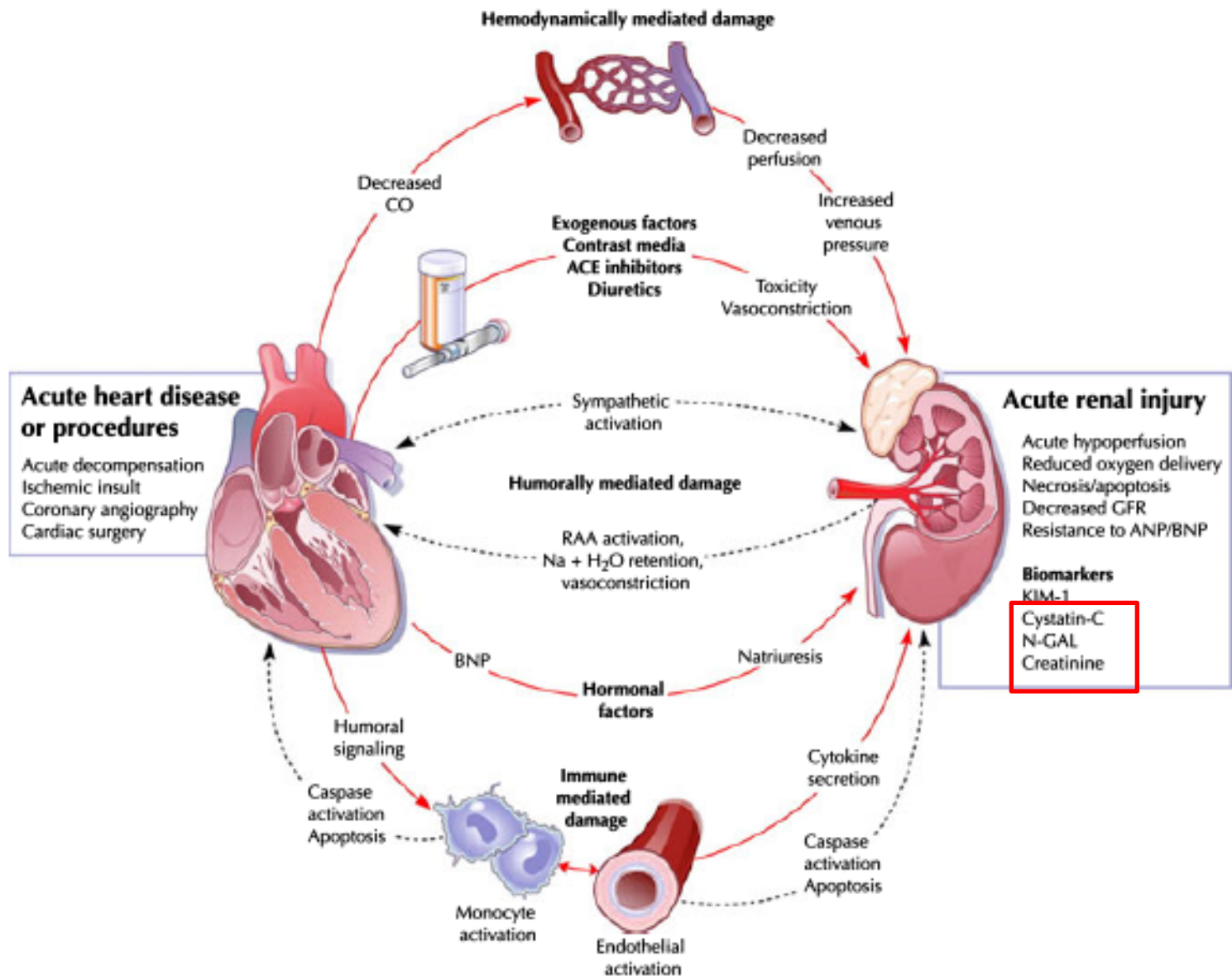
**Suivi de patient ICC, étude « protect » (Januzzi) non
publiée permettra peut être de répondre à cette question**

* Bonnie Ky, et al. Circ Heart Fail. 2011;4:180-187.)

Biomarqueurs dans l'insuffisance cardiaque



Syndromes cardio-rénaux



L'insuffisance rénale aiguë

Survient chez 27 à 40% des patients hospitalisé pour décompensation aiguë d'IC

Critères RIFLE

- **Risk:** \uparrow créat $> 1,5 \times$ créat de base ou diurèse $< 0,5$ mL/kg/h sur 6 h
- **Injury** (atteinte): \uparrow créat $> 2 \times$ créat de base ou diurèse $< 0,5$ mL/kg/h sur 12 h
- **Failure** (insuffisance): \uparrow créat $> 3 \times$ créat de base ou diurèse $< 0,3$ mL/kg/h sur 24 h ou anurie/12h
- **Loss** (perte rénale): \uparrow créat > 4 semaines
- **End-stage** kidney disease (IRCterminale): Dialyse > 3 mois

L'évaluation du DFG

- Par la clairance de la créatinine
 - mesurée sur les urines de 24h
 - calculée par les formules de Cockcroft ou MDRD

Ces approches ont leur limite, la concentration de créatinine varie avec la masse musculaire, l'âge, l'état nutritionnel en particulier chez le patient IC

et son dosage est soumis à interférence.

- D'autres techniques existent plus fiables mais aussi plus compliquées et plus chères (clairance d'inuline)
- La créatinine s'élève au moins 48H après le préjudice

⇒ Recherche de nouveaux marqueurs

La neutrophile gelatinase-associated lipocalin (N GAL)

- C'est une protéine humaine de bas poids moléculaire (25 kDa) liée à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles.
- Elle est naturellement exprimée à faible concentration dans les tissus tels que le rein, la trachée et les poumons, l'estomac et le colon.
- Son expression tissulaire est stimulée par les lésions épithéliales, ainsi sa concentration est augmentée dans le sérum en cas d'infection bactérienne ou dans les sécrétions bronchiques en cas d'asthme ou de broncho-pneumopathies chroniques obstructives.
- Dans le rein, elle est surexprimée dans le tubule rénale après agression ischémique et co-localisée dans les cellules épithéliales.

La neutrophile gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

References:

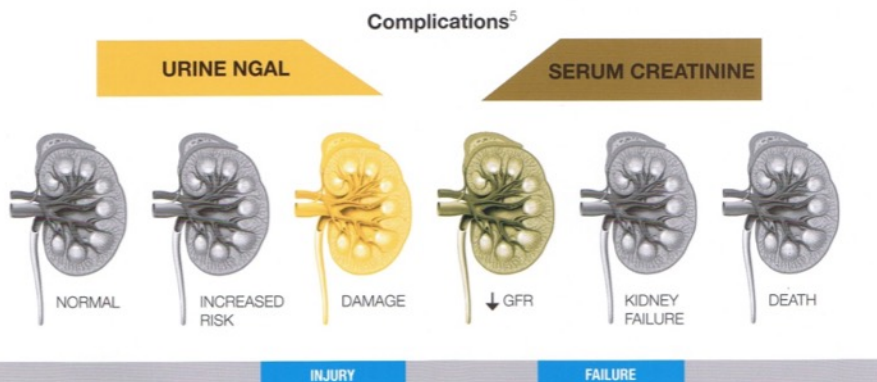
1. Mori K, et al. *Kidney Int.* 2007;71(10):967-970.
 2. Bennett M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):665-673.
 3. Kellum JA, et al. *Contrib Nephrol.* 2007;156:10-16.
 4. Pascual J, et al. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38(1):25-30.
 5. Lameire N, et al. *Lancet.* 2008;372:1863-1865.
 6. Devarajan P. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2008;241:89-94.
 7. Nickolas TL, et al. *Ann Intern Med.* 2008;148(11):810-819.
- ARCHITECT, ARCHITECT Urine NGAL and Put science on your side, are trademarks of Abbott Laboratories in various jurisdictions.

- Issue de la génomique
- Son dosage est urinaire ou plasmatique.
- Protéine sécrétée précocement lors de l'insuffisance rénale aigue
- Évaluée en post opératoire chez l'enfant, chez l'adulte, en réanimation
- Différentes techniques de mesure, dont les résultats ne sont pas comparables, difficulté à trouver une valeur seuil diagnostique.
- Pourrait avoir un intérêt dans le syndrome cardio-rénal.

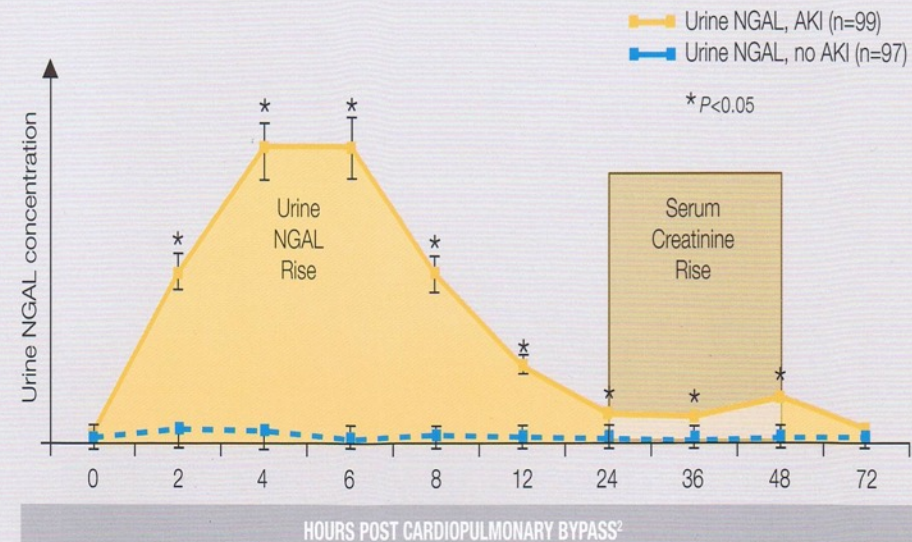
Serum creatinine is a delayed functional marker of kidney injury⁵

- Might not change until 50% of kidney function is lost⁶
- Delayed diagnosis impairs the ability to institute timely therapy⁶

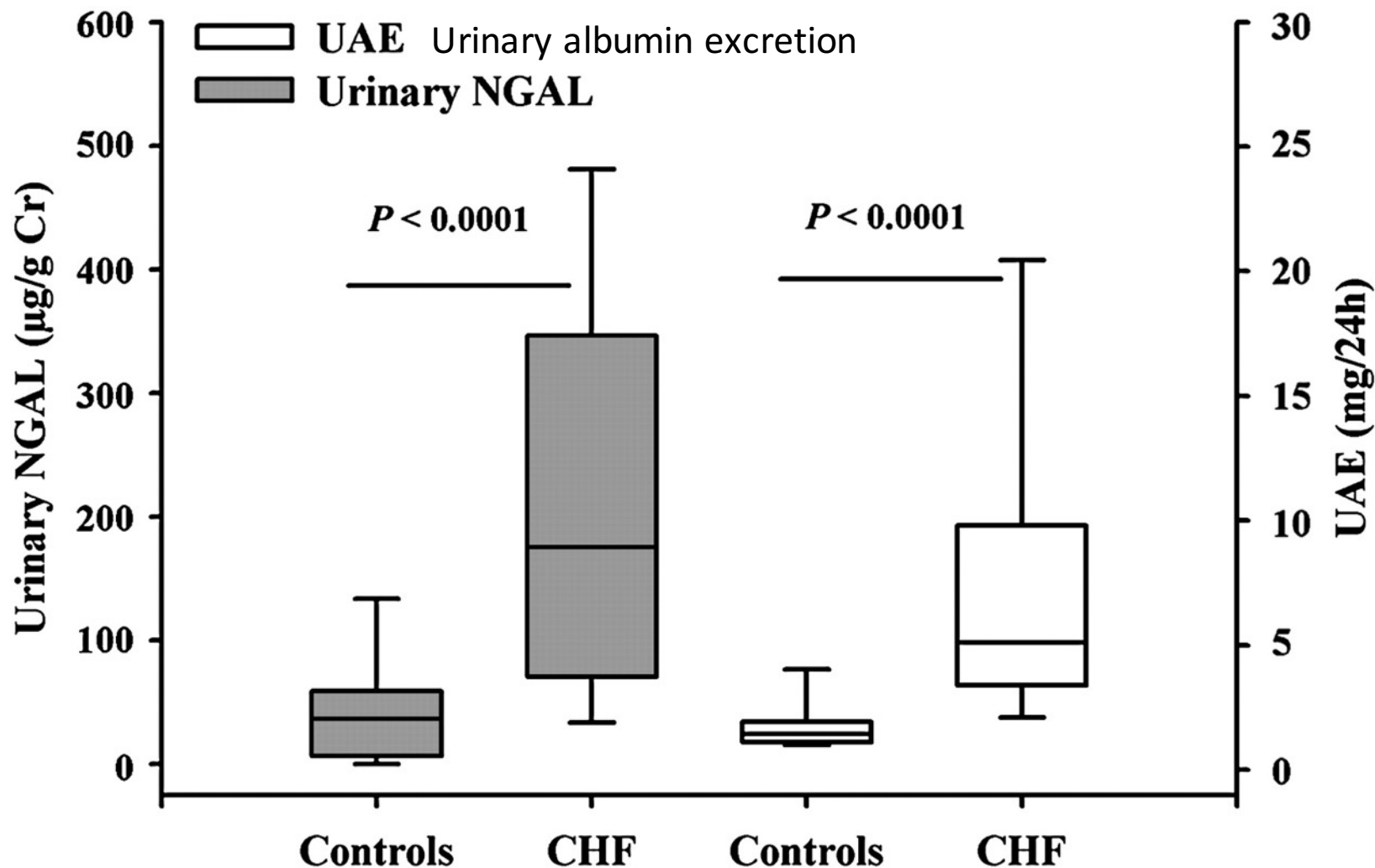
With Urine NGAL, you don't need to wait for serum creatinine



Urine NGAL detects AKI as early as 2 hours postinjury^{1,2}

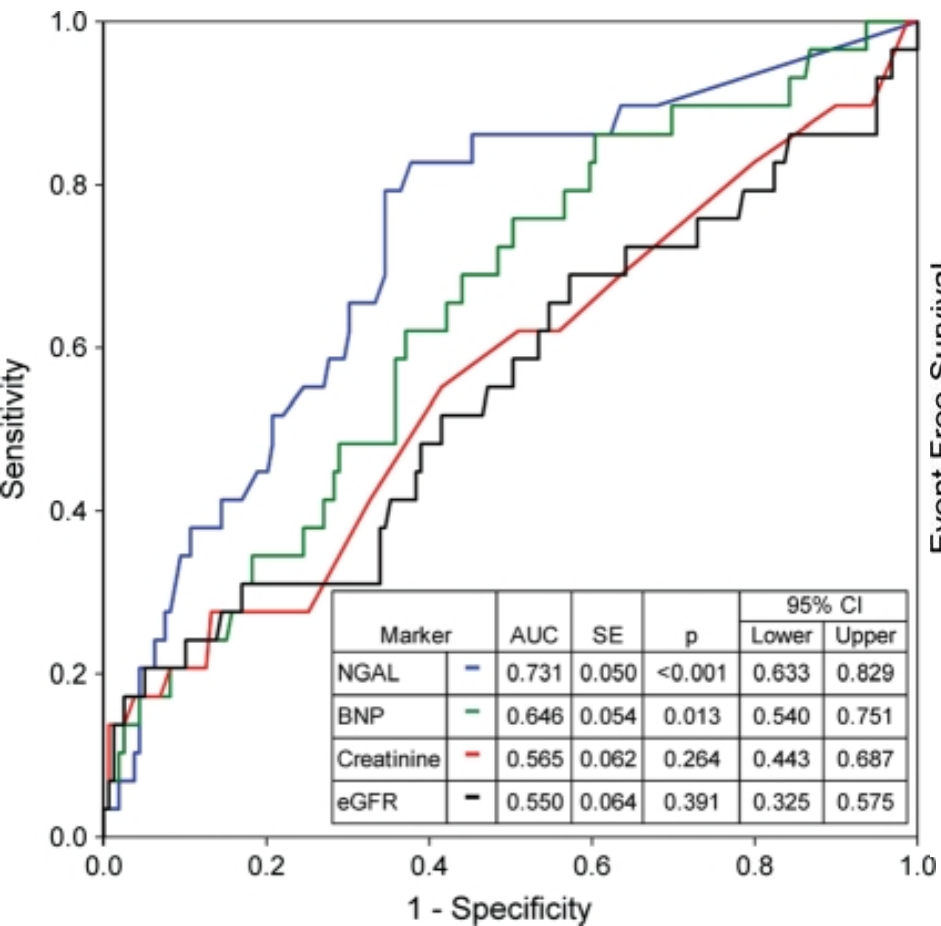


Urinary NGAL and UAE levels in CHF patients vs controls.

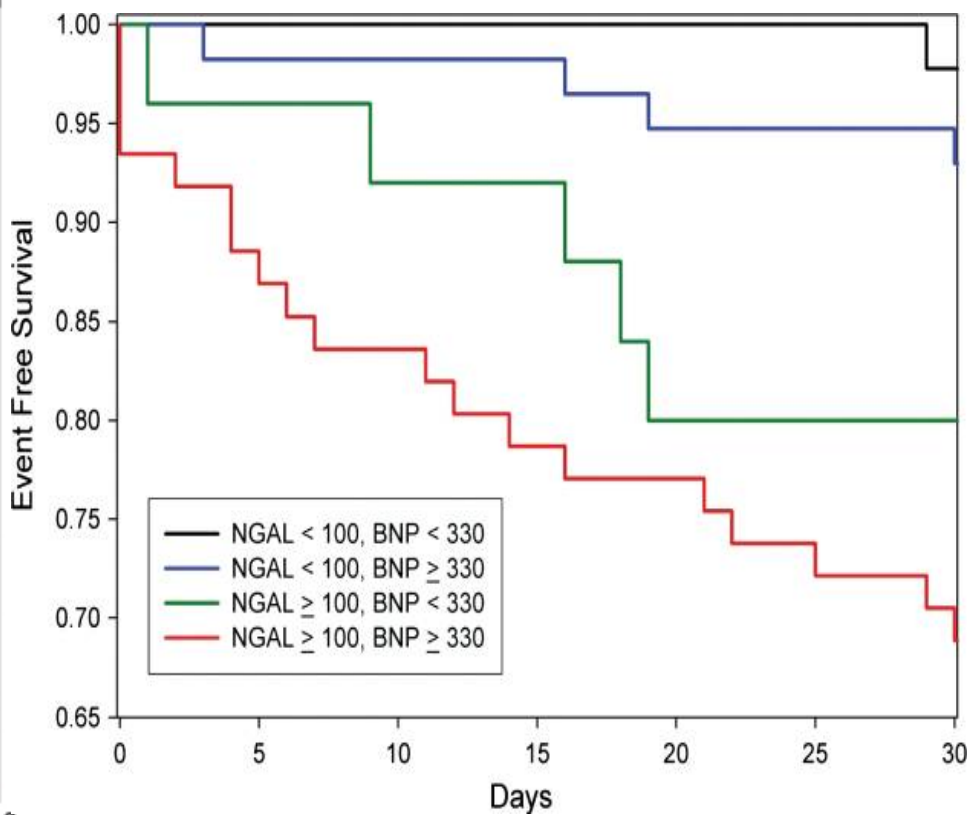


Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: The NGAL Evaluation Along with B-type NaTriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial.

Receiver operating characteristic curve analysis for markers predicting heart failure re-hospitalization or all-cause mortality at 30 days.



Kaplan–Meier plots of heart failure re-hospitalization free survival based on cut-offs of 100 ng/mL for neutrophil gelatinase-associated lipocalin and 330 pg/mL for B-type natriuretic peptide. Log rank test $P < 0.001$.



La cystatine C

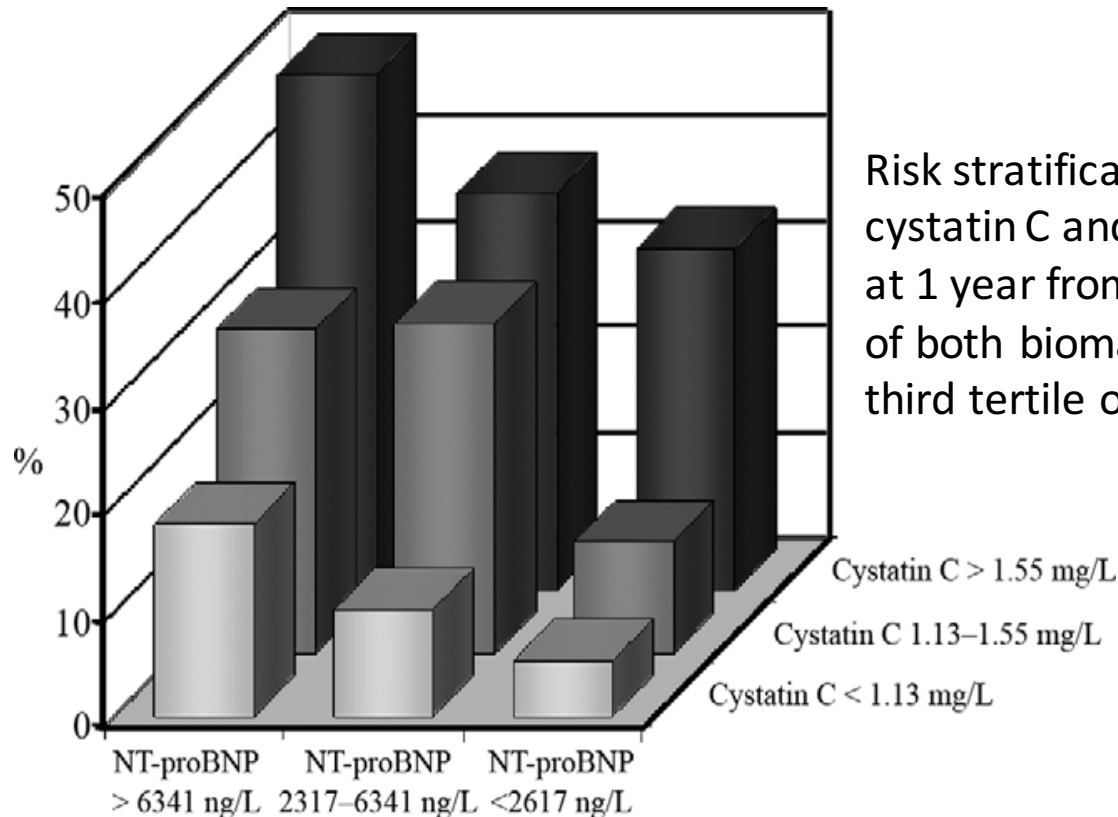
- Appartient à la famille des cystéine-protéases
- Rôle de protection contre les destructions tissulaires et cellulaires.
- Produite par toutes les cellules nucléées.
- Présente dans tous les liquides biologiques.
- Elle est filtrée au niveau glomérulaire et quasiment entièrement réabsorbée et catabolisée au niveau du tube contourné proximal. Son excrétion urinaire est nulle.
- La concentration de cystatine C est un bon marqueur du DFG, c'est un marqueur précoce du développement de l'IR

Cystatine C et insuffisance cardiaque

- Peu d'études
- Une étude pronostique chez patients âgés et ICC.
- Une étude pronostique dans l'ICA

Michael G. Shlipak and al. J. Am. Coll. Cardiol. 2005;45;268-271

Johan Lassus and al. European Heart Journal (2007) 28, 1841–1847



Risk stratification in AHF by combining tertiles of cystatin C and NT-proBNP. Increase in mortality at 1 year from 5.2% in patients in the first tertile of both biomarkers to 48.7% in patients in the third tertile of cystatin C and NT-proBNP.

Micro ARNs

- Les microARNs ou miARNs sont de petits ARN qui interviennent dans la régulation post-transcriptionnelle.
- régulent entre 10 et 30 % des gènes codant .
- ils régulent l'action des ARNm.
- selon leur activité, certains auteurs ont classé les miARNs schématiquement en trois classes :
 - inactivation totale de la cible : le miARN réprime totalement l'ARNm
 - modulation de l'expression : l'ARNm reste fonctionnel mais à un niveau inférieur à ce qu'il serait en l'absence du miARN
 - sans effet (neutre) : ce seraient des miARN spécifiques d'espèce amenés à disparaître au cours de l'évolution.

Micro ARNs

- Au décours de l'infarctus du myocarde, l'activité des miARNs de la famille des miR-29 est diminuée. Ces miARNs participent au contrôle de la fibrose cardiaque en agissant directement sur l'expression du collagène.
- Sur le plan diagnostique, une signature de miARNs a pu être mise en évidence dans différentes pathologies telles que les cardiomyopathies ischémiques, la sténose de l'aorte, les cardiomyopathies dilatées
- Ces signatures pourraient être utiles au diagnostic des maladies cardiovasculaires.
- Plusieurs miRs sont en cours d'évaluation: miR-1, miR-133, 21 et 23 dans l'hypertrophie ventriculaire

Conclusions

- L'IC est une pathologie fréquente et de mauvais pronostic.
- Reconnaître rapidement une ICA permet d'améliorer le pronostic du patient.
- Identifier parmi les patients ICC les plus à risque reste un challenge et pourtant ces patients pourraient bénéficier plus rapidement d'un suivi personnalisé et rapproché, d'une resynchronisation, d'une assistance...
- La protéomique, la génomique sont de nouvelles techniques permettant d'identifier de nouveaux biomarqueurs potentiels.
- Beaucoup de biomarqueurs sont en cours d'évaluation pour le diagnostic et le pronostic d'IC, avec chacun leur spécificité.