

# Les tests de laboratoire utiles en cardiologie interventionnelle

*Jérémie Gras*

*Médecin Biologiste  
Directeur du Laboratoire*

*ASPECAF*

*CHU Sart-Tilman*

*Samedi 18 novembre 2017*

# Les tests de laboratoire utiles en cardiologie interventionnelle

## Plan

- 1. Quelques concepts en médecine de laboratoire**
- 2. Les biomarqueurs cardiaques**
- 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés**
- 4. Conclusions**

# Les tests de laboratoire utiles en cardiologie interventionnelle

## Plan

1. Quelques concepts en médecine de laboratoire
2. Les biomarqueurs cardiaques
3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés
4. Conclusions

# 1. Quelques concepts en médecine de laboratoire

## Les tests de laboratoire diffèrent en fonction...

- De leur réalisation en *laboratoire central* ou en *biologie délocalisée*
- Des *marqueurs ciblés* et des *techniques utilisées*
- **!! Des tubes nécessaires !!** et des *matrices étudiées*
- Du *remboursement* octroyé par l'INAMI

# 1. Quelques concepts en médecine de laboratoire

## Laboratoire central



# 1. Quelques concepts en médecine de laboratoire

## Biologie délocalisée

- **POCT: Point-of-care testing**
- **Analyses réalisées par le personnel soignant là où se trouve le patient**
- **En Belgique, ces analyses sont réalisées dans le cadre d'un Arrêté Royal de 2012**
- **Cet A.R. mentionne que TOUS les tests délocalisés doivent être supervisés par le laboratoire**

# 1. Quelques concepts en médecine de laboratoire

## Biologie délocalisée



# 1. Quelques concepts en médecine de laboratoire

## Biologie délocalisée

- **Supervisés par le laboratoire ?**
  - **Traçabilité**
  - **Formations**
  - **Contrôle de qualité**
  - **Suivi de l'approvisionnement des réactifs**
  - **...**



# Les tests de laboratoire utiles en cardiologie interventionnelle

## Plan

1. Quelques concepts en médecine de laboratoire
2. Les biomarqueurs cardiaques
3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés
4. Conclusions

## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### Les biomarqueurs cardiaques

#### Marqueurs d'ischémie

*Troponine T, I*  
**Troponine T, I hs**  
*CK-MB*  
*Myoglobine*

#### Marqueurs d'insuffisance cardiaque

**NT Pro-BNP**  
*BNP*  
*ST2, ...*

## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### Troponines ultra-sensible (T et I): les marqueurs de choix pour diagnostiquer un infarctus

- **Très sensibles**
- **Spécifiques du myocarde**
- **La plupart des patients qui arrivent chez vous ont une troponine élevée**
- **Les troponines permettent aussi de diagnostiquer un infarctus post dilatation et post-stenting**

## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### Troponine T ultra-sensible: interprétation

10.000 pg/mL

**Très large infarctus, myocardite**

1.000 pg/mL

**Large infarctus, myocardite**

100 pg/mL

**Petit infarctus, gros infarctus précoce, Tako-Tsubo, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque, maladie coronarienne stable**

50 pg/mL

**Micro infarctus, gros infarctus précoce, Tako-Tsubo, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque, maladie coronarienne stable**

14  
pg/mL

10 pg/mL

**Angor stable, insuffisance cardiaque, maladie cardiaque infra-clinique,...**

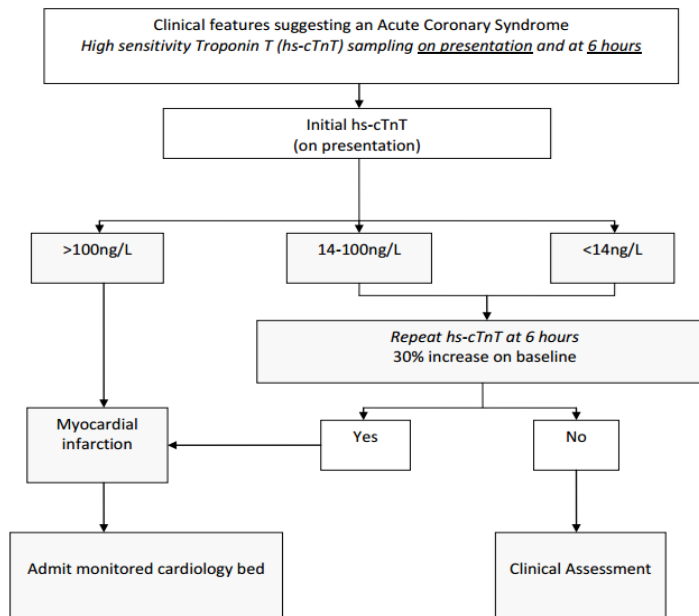
5 pg/mL

**Patients sains**

## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### Troponine T ultra-sensible: exemple d'algorithme

High Sensitivity Troponin T (hs-cTnT) Flow Chart



**NOTE:**

- For patients who present 6 or more hours after chest pain a single hs-cTnT <14ng/L is considered to be negative - no further testing is required.
- A 3 hour hs-cTnT (after the initial) can be performed at the discretion of the treating physician to rule in ACS, but not to rule out ACS.

## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### Troponine T ultra-sensible: cas clinique

Mr. MA, DN 29/10/1986

- Patient 28 ans, grand sportif
- Prends de la créatine, du dextrose, des acides aminés et d'autres suppléments
- 23/12/2014 19h15: pendant séance de rameur: douleurs précordiales → urgences



## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### Troponine T ultra-sensible: cas clinique

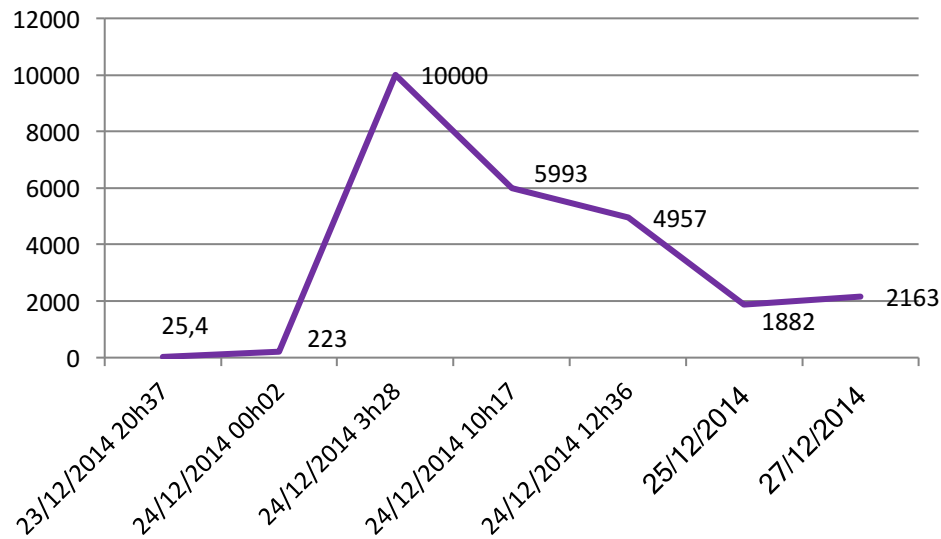
Mr. MA, DN 29/10/1986

- Troponine T hs à l'admission (20h37): **25,4 ng/L +**
- CPK: **470 U/L +**
- CK-MB: **5,2 µg/L (NI<6,7)**
  
- Seconde troponine T hs (00h02): **222,7 ng/L ++ !!**
- CPK: **569 U/L +**
- CK-MB: **20,5 µg/L ++ (NI<6,7)**
- CK-MB index: **3,6 +**

## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### Troponine T ultra-sensible: cas clinique

Mr. MA, DN 29/10/1986: évolution troponine





## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### Troponine T ultra-sensible: cas clinique

**Mr. MA, DN 29/10/1986: angioplastie**

#### **Protocole :**

La lésion de l'IVA a pu être franchie par un filament suivi d'une thrombo-aspiration ayant ramené du matériel thrombotique et graisseux avec persistance, après thrombo-aspiration, d'une érosion de la paroi de l'IVA nécessitant la mise en place d'un stent biorésorbable de 2.5 x 12 mm inflaté à 16 atmosphères avec très bon résultat final.

#### ***EN CONCLUSION***

Très bon résultat d'une thrombo-aspiration suivie de la mise en place d'un stent résorbable dans le cadre d'un STEMI antérieur.

Docteur D. PIETERS, Docteur A. BRASSEUR, Docteur Ch. LARUELLE, Dr. P. TIMMERMANS,

Dr. F. DUMONT,

Dr. EL ALLAF Dia,

**Dr. E. EL-KHOURY,**

## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### Troponine T ultra-sensible: cas clinique

**Jeune patiente 28 ans**

- **Antécédents:** Bypass
- **Anamnèse:** Tabagisme (10 cigarettes/jour)  
Pas de CO mais Nuvaring
- **Affection actuelle:** Dyspnée, douleur thoracique  
Gène douloureuse des 2 mollets

## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### Troponine T ultra-sensible: cas clinique

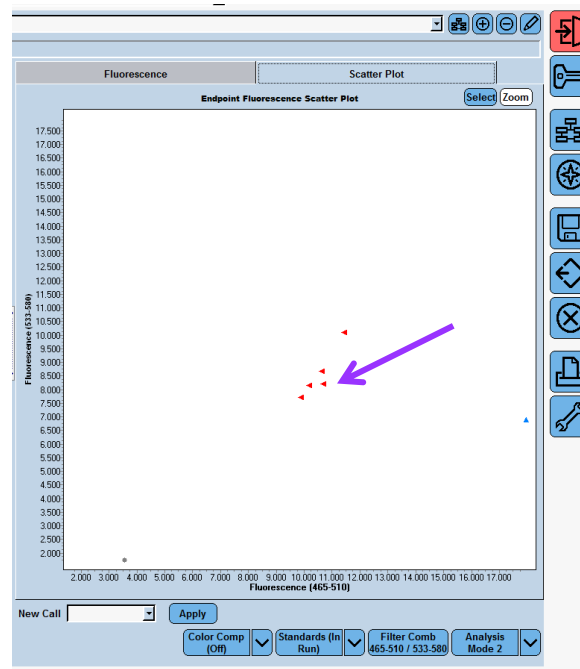
Jeune patiente 28 ans

- Bio 28/03 à 20h37 (MT): D dimères **3,17** mg/mL(++)  
Tropo **81,8** µg/L (+)  
à 23h20 (URG): Tropo **82,1** µg/L (+)
- Urgences: Embolie pulmonaire massive
- Hospit en cardio pour traitement héparine+ relais Sintrom

## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### Troponine T ultra-sensible: cas clinique

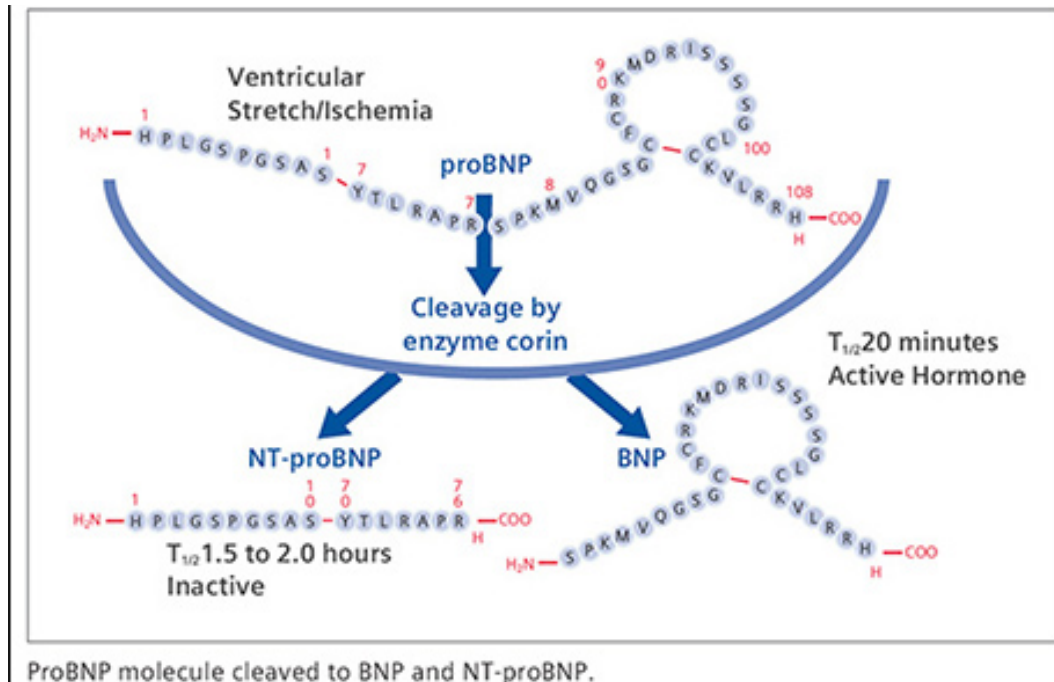
Jeune patiente 28 ans



Mutation facteur  
V Leiden  
Hétérozygote

## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### Biomarqueurs d'insuffisance cardiaque



## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### NT Pro-BNP: interprétation

- <300 ng/L à tout âge: insuffisance cardiaque peu probable

Âge	Valeurs	Interprétation
<50 ans	> 450 ng/L	Insuffisance cardiaque probable si patient dyspnéique
50-75 ans	> 900 ng/L	
>75 ans	>1800 ng/L	

## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### NT Pro-BNP: coût

- Pas de code dans la nomenclature !!
- Facturé au patient 20 Euros...

## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### NT Pro-BNP: cas clinique

**Mr. DC DN 18/09/1938**

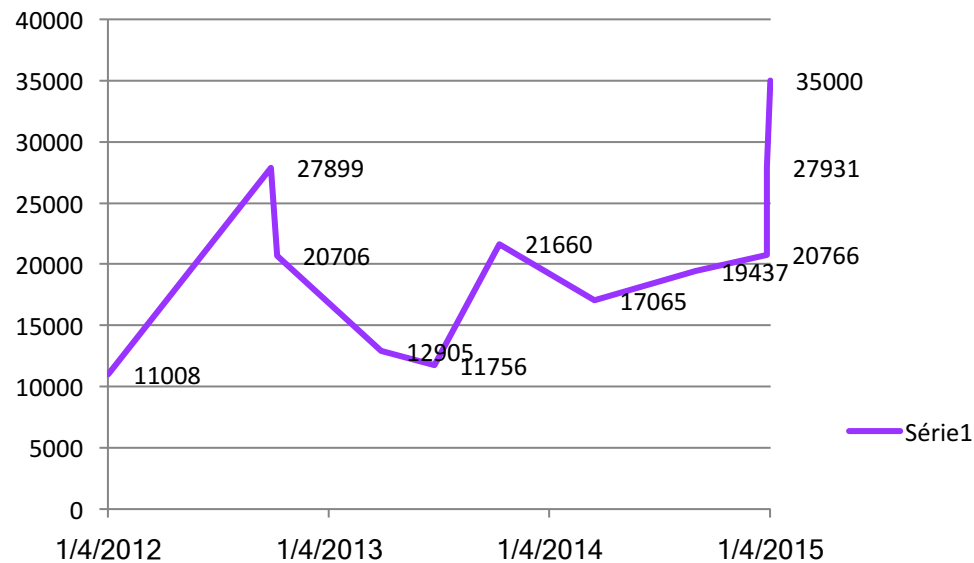
- **Cardiopathie ischémique, nette dysfonction ventricule gauche dès 2002**
- **Antécédents de plusieurs OAP**
- **Dernière hospitalisation: Nt-Pro BNP à 27931 ng/L ++  
Fraction éjection à 15-20 %**



## 2. Les biomarqueurs cardiaques

### NT Pro-BNP: cas clinique

Mr. DC DN 18/09/1938: évolution **NT pro-BNP** en ng/L



# Les tests de laboratoire utiles en cardiologie interventionnelle

## Plan

1. Quelques concepts en médecine de laboratoire
2. Les biomarqueurs cardiaques
3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés
4. Conclusions

### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

## Pourquoi les tests de coagulation sont importants au CathLab ?

- **Quand ça saigne**
- **Quand ça thrombose ou quand ça risque de thromboser**

# 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

## Les tests classiques

- Temps de céphaline activée (TCA)
- Temps de prothrombine (INR)

### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

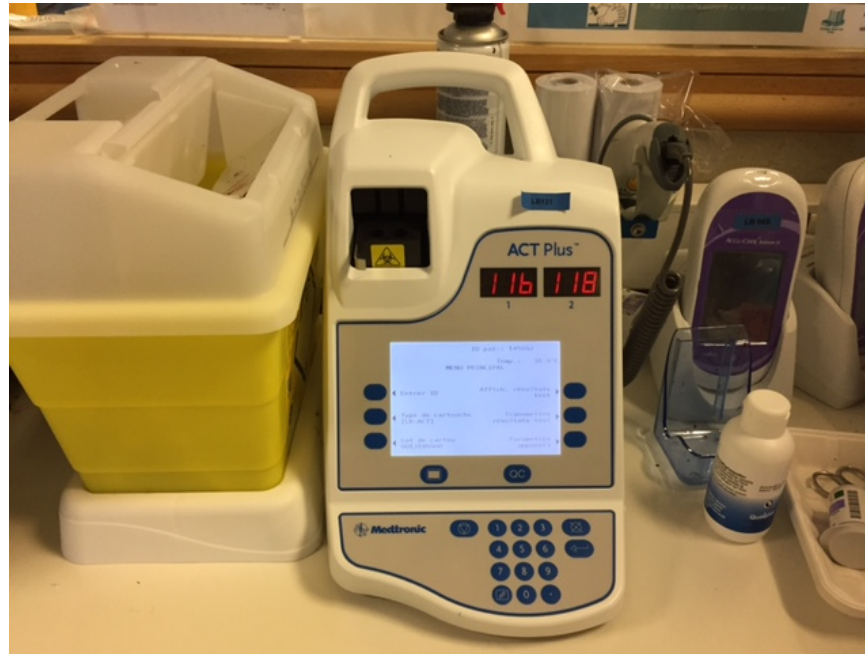
#### Les tests classiques

INR	TCA	Causes principales
Augmenté	Normal	Déficit en facteur VII Maladie hépatique Sintrom Anticoagulant lupique
Normal	Prolongé	Déficit en facteur VIII, IX, XI Maladie de von Willebrand Héparine Anticoagulant lupique
Augmenté	Prolongé	Hypofibrinogénémie sévère Déficit combiné de facteurs de coagulation Maladie hépatique CIVD Héparine + Sintrom Anticoagulant direct

### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

#### Un test de coagulation sur sang total: l'ACT

- Monitoring de l'héparinothérapie !!



# 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

## L' ACT: activated coagulation time

- **Test de coagulation sur sang total:**
  - impact des plaquettes et des phospholipides
- **Réactifs:**
  - Cérite
  - Kaolin (« TCK »)
  - billes de verre
- **Vue globale de la coagulation**
- **ACT = test POCT, réalisé en biologie délocalisée**

### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

#### ACT- résultat et valeurs de référence

- **Mesure le temps jusqu'à la formation du caillot**

Situation	Valeurs
Patient non anticoagulé	107 secondes (+/- 13 s)
Pendant <b>CEC</b>	400-600 secondes
Pendant <b>ECMO, CVVH</b>	200-220 secondes




### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

#### Avec l'ACT Plus (Medtronic)

- Différentes applications en utilisant *plusieurs types de cartouches*:
    - High Range ACT- avec la cartouche ACT-HR:
      - Utilisé pendant la CEC
    - Low Range ACT- avec la cartouche ACT-LR:
      - Utilisé pendant dialyse (CVVH) ou ECMO
- (Test héparinase – avec la cartouche HTC)
- Permet de voir s'il y a une héparinisation excessive

### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

Causes de prolongation d'un ACT: **elles sont multiples !!**

Variable	Effet sur l'ACT
Héparine	
Hypothermie	
Hypofibrinogénémie	
Déficit en facteurs de la coagulation	
Hémodilution	
Aprotinine	
Thrombocytopénie	
Diminution de l'aggregation plaquettaire	

### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

#### Pourquoi tout le monde travaille avec l'ACT ?

- **Nombreux avantages:**
  - **Rapidité du résultat**
  - **Petite quantité de sang nécessaire**
  - **Test POCT, réalisé par le personnel soignant**
  - **Moins d'erreurs pré-analytiques**

## 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

### Les nouveaux tests de coagulation

- **Prédire le risque de thrombose: tests d'agrégation plaquettaire**
- **Gérer le saignement: « Patient Blood Management »**

## 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

### Les tests d'agrégation plaquettaire

- **Agrégation sur sang total (Multiplate)**
- **Verify Now**
- ...

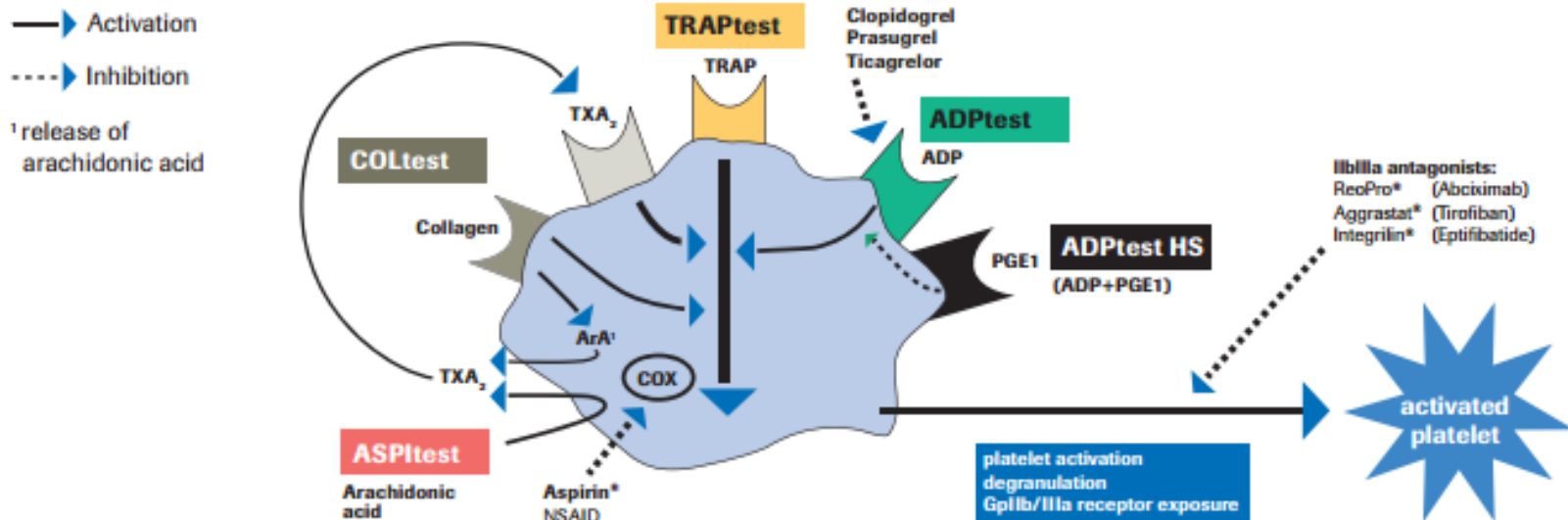
### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

#### Agrégation plaquettaire sur sang total: multiplate



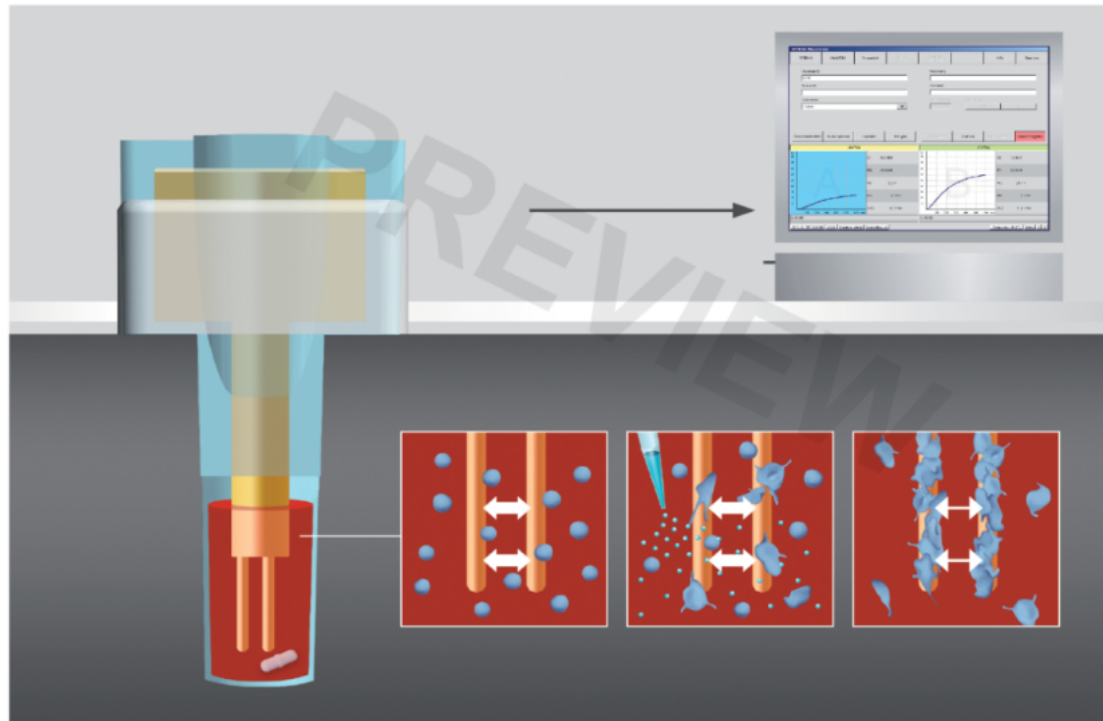
### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

## Agrégation plaquettaire sur sang total: Multiplate



### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

#### Agrégation plaquettaire sur sang total: multiplate

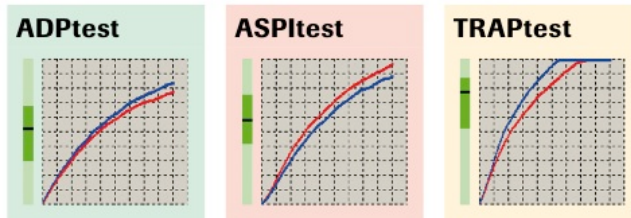




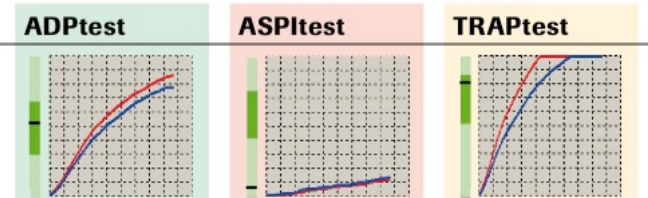
# 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

## Agrégation plaquettaire sur sang total: multiplate

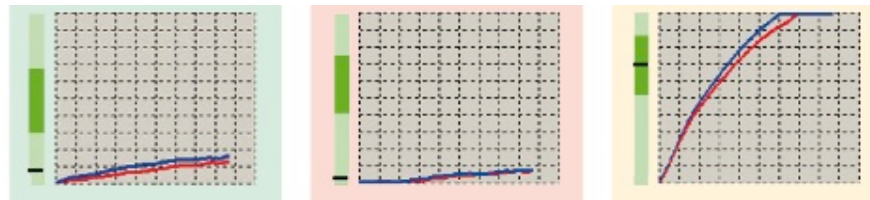
Healthy individual with no platelet inhibition



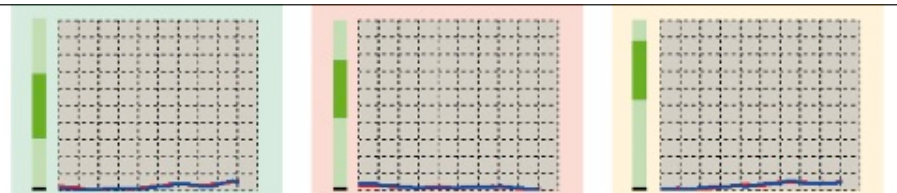
Aspirin®  
100 mg aspirin



Aspirin® +  
clopidogrel  
75 mg clopidogrel  
100 mg aspirin



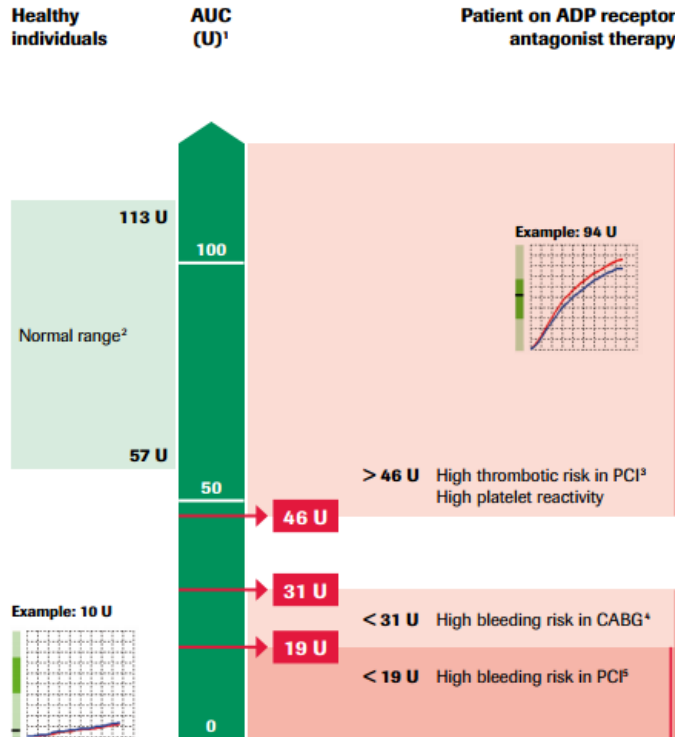
GPIIb/IIIa  
antagonist  
32 mL/h tirofiban



# Interprétation du Multiplate: ADP test

## Cut-off values ADPtest

The cut-off values were established in hirudin blood samples.



1. Multiplate AUC: 1U = 10 AU\*min

2. ADPtest Package Insert (06673686001V2), 2012, Roche Diagnostics GmbH.

3. Sibbing, D., et al., Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53(10): p. 849-856.

### 57 U - 113 U

#### Normal range (healthy blood donors)<sup>2</sup>

Expected values (5th to 95th percentile) have been established in a study with 53 healthy donors who have not ingested acetylsalicylic acid or clopidogrel within 10 days prior to testing.

### > 46 U

#### High thrombotic risk in PCI<sup>3</sup> - High platelet reactivity

In a study with 1,608 CAD patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with drug-eluting stent implantation low responders exhibited a 9.4 fold increased risk of definite ST within 30 days compared to normal responders, (2.2% vs. 0.2%; odds ratio [OR]: 9.4; 95% confidence interval [CI]: 3.1 to 28.4; p < 0.0001).

### < 31 U

#### High bleeding risk in CABG<sup>4</sup>

Patients undergoing cardiac surgery (CABG) with impaired platelet function after discontinuation of dual anti-platelet therapy are at 3.7 fold increased risk of massive bleeding and 2.5 fold risk of platelet transfusion requirements.

### < 19 U

#### High bleeding risk in PCI<sup>5</sup>

In a study with 2,533 CAD patients scheduled for drug-eluting stent PCI, patients were preloaded with 600 mg clopidogrel and subsequently tested with Multiplate ADPtest for clopidogrel response. The incidence of major bleeding was 2.6 fold higher in enhanced clopidogrel responders (n = 975) as compared with the remaining patients (n = 1,558) [21 (2.2%) vs. 13 (0.8%); OR 2.6, 95% CI 1.3 - 5.2; P = 0.005]. The lower cut-off value for bleeding in PCI vs. CABG can be explained by the less invasive approach of PCI and hence lower dependency on sufficient platelet function.

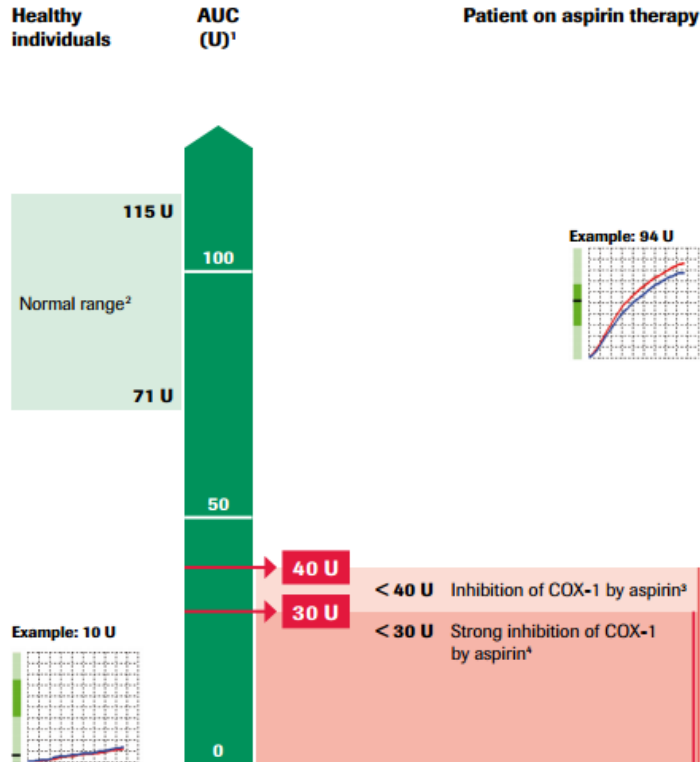
4. Ranucci, M., et al., Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg*, 2011. 91(1): p. 123-129.

5. Sibbing, D., et al., Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost*, 2010. 8(2): p. 250-256.

# Interprétation du Multiplate: ASPI test

## Cut-off values ASPItest

The cut-off values were established in hirudin blood samples.



1. Multiplate AUC: 1U = 10 AU\*min

2. ASPItest Package Insert (06673821001V2), 2012, Roche Diagnostics GmbH.

3. Al-Azzam, S.I., et al., The prevalence and factors associated with aspirin resistance in patients premedicated with aspirin. *Acta Cardiol*, 2012. 67(4): p. 445-448.

**71 U - 115 U**  
**Normal range (healthy blood donors)<sup>2</sup>**  
 Expected values have been established in a study with 50 healthy donors who have not ingested acetylsalicylic acid or clopidogrel within 10 days prior to testing.

**< 40 U**  
**Inhibition of COX-1 by aspirin<sup>3</sup>**  
 Study performed with 418 patients under aspirin therapy. Aspirin resistance is associated with female gender and diabetes.

**< 30 U**  
**Strong inhibition of COX-1 by aspirin<sup>4</sup>**  
 Cut-off for response/non-response to aspirin was evaluated in a study including 76 patients under aspirin treatment.

4. von Pape, K.-W., et al., [Control of aspirin effect in chronic cardiovascular patients using two v blood platelet function assays. PFA-100 and Multiplate]. *Hamostaseologie*, 2007 27(3): p. 155-quiz 161-2.

### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

## Multiplate: réponse insuffisante au Plavix

Incrém.: 20, Demande: 8671839/6248462 01 (F) Née le 06.12.1944 (72 ans) Reçu le 10.11.2017 à 9h03

CLINIQUE SAINT - LUC LABORATOIRE DE BIOLOGIE CLINIQUE Tél.labo: (081) 20 91 54

Demandé par DELCOURT CAROLINE Téléph.: 8069 GSM: Prescrit le 09.11.2017 Réf.: P1327577

Prélevé le 10.11.2017 à 09:03 Reçu le 10.11.2017 à 09:03

T

\* PROTOCOLE DEFINITIF \*      Résultats      Résultats précédents      Unités

---

COAGULATION

Agrégation plaquettaire

> ADP	52 -	U	57	à	113
> Ac. Arachidonique	8 -	U	71	à	115
> TRAP	78 -	U	84	à	128
> Commentaire	Réponse insuffisante aux anti-agrégants antagonistes des récepteurs à l'ADP, tels que clopidogrel, prasugrel, ticagrélor, .... Réponse satisfaisante à l'acide acétylsalicylique.				

### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

## Multiplate: absence de réponse au Plavix

Incrém.: 20 Demande: 8676598/428359 01T (M) 14.07.1935 (82 ans) Reçu le 16.11.2017 à 6h16  
CLINIQUE SAINT - LUC LABORATOIRE DE BIOLOGIE CLINIQUE Tél.labo: (081) 20 91 54  
Demandé par LEBOUTTE PIERRE -HUGU Téléph.: 8047 GSM: Prescrit le 16.11.2017 Réf.: P1330587  
Prélevé le 16.11.2017 à 06:16 Reçu le 16.11.2017 à 06:16  
\* PROTOCOLE DEFINITIF \* Résultats Résultats précédents Unités

---

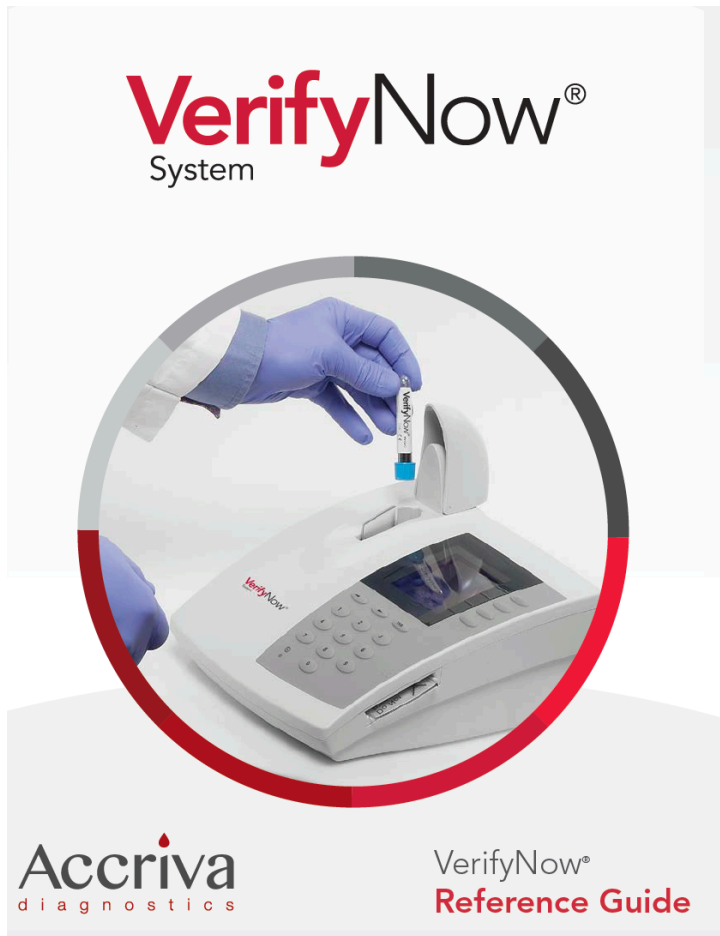
COAGULATION  
Agrégation plaquettaire

> ADP	59	U	57	à	113
> Ac. Arachidonique	3 -	U	71	à	115
> TRAP	88	U	84	à	128

> Commentaire Absence de réponse aux anti-agrégants antagonistes des récepteurs à l'ADP, tels que clopidogrel, prasugrel, ticagrélor, ...  
Réponse satisfaisante à l'acide acétylsalicylique.

## 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

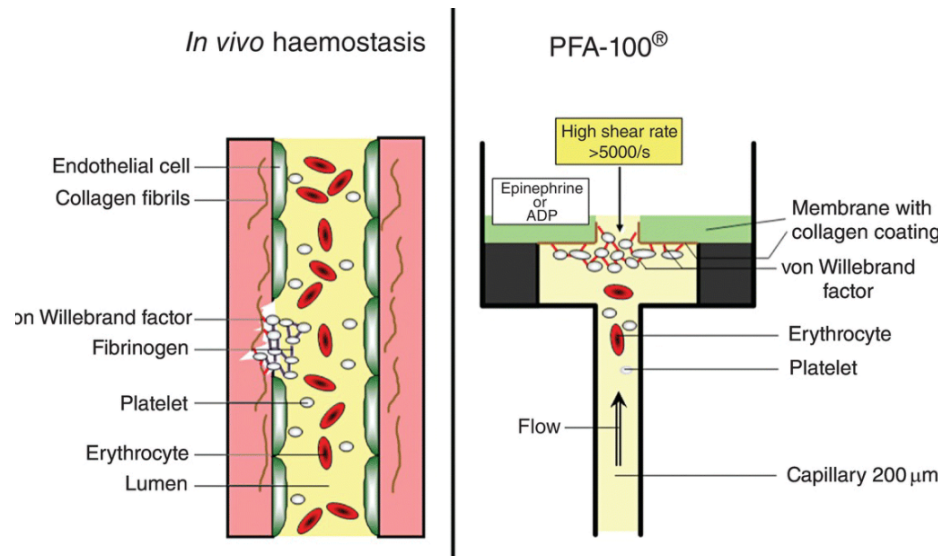
### Le Verify Now



- Agrégation plaquettaire...  
mais en POCT
- Tube citraté

# 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

## Le platelet function analyzer (PFA)



### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

#### PFA et TAVI

- Les patients avec une *sténose* ou une *régurgitation valvulaire* ont une diminution des multimères de haut poids moléculaire (HMW) du facteur Von Willebrand
- Ceci entraîne une *élévation du temps d'occlusion plaquettaire* mesurée avec le PFA-100 (Platelet Function Analyzer) avec activateur *ADP*



### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

#### PFA et TAVI

- Le PFA-ADP est *hautement spécifique* des déficits en multimères de haut poids moléculaire du facteur Von Willebrand
- La mesure du PFA-100, avec activateur ADP, peut -être effectuée lors d'une procédure TAVI afin de *détecter une fuite valvulaire*

### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

#### PFA et TAVI: protocole

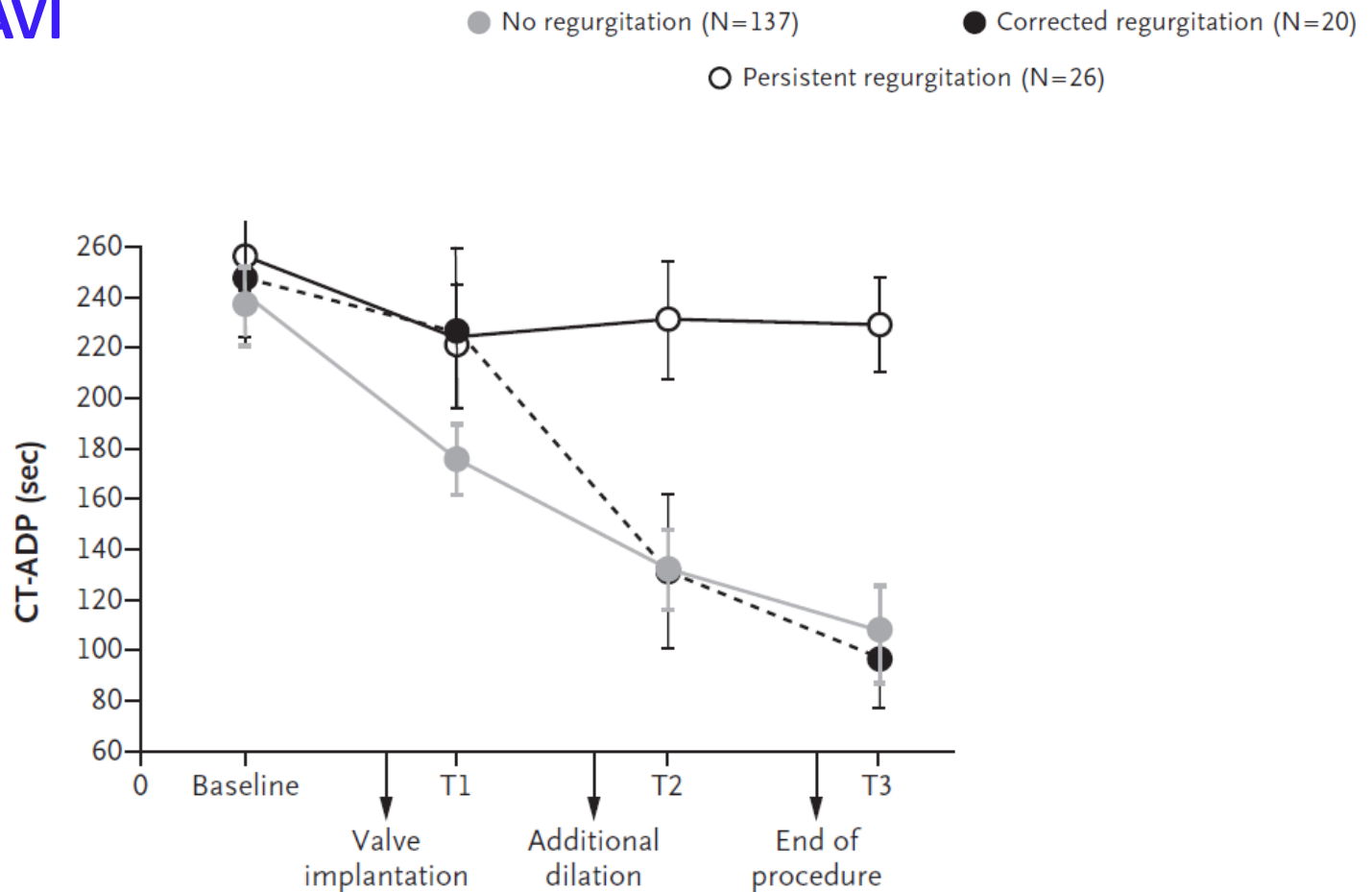
Temps	Description
T0	Avant la mise en place du cathéter
T1	5 minutes après implantation de la valve
T2	15 minutes après implantation OU 5 minutes après procédure corrective
T3	5 minutes après retrait du cathéter

*Van Belle E et al*

*N Engl J Med 2016; 37(5): 335-344*

# 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

## PFA et TAVI

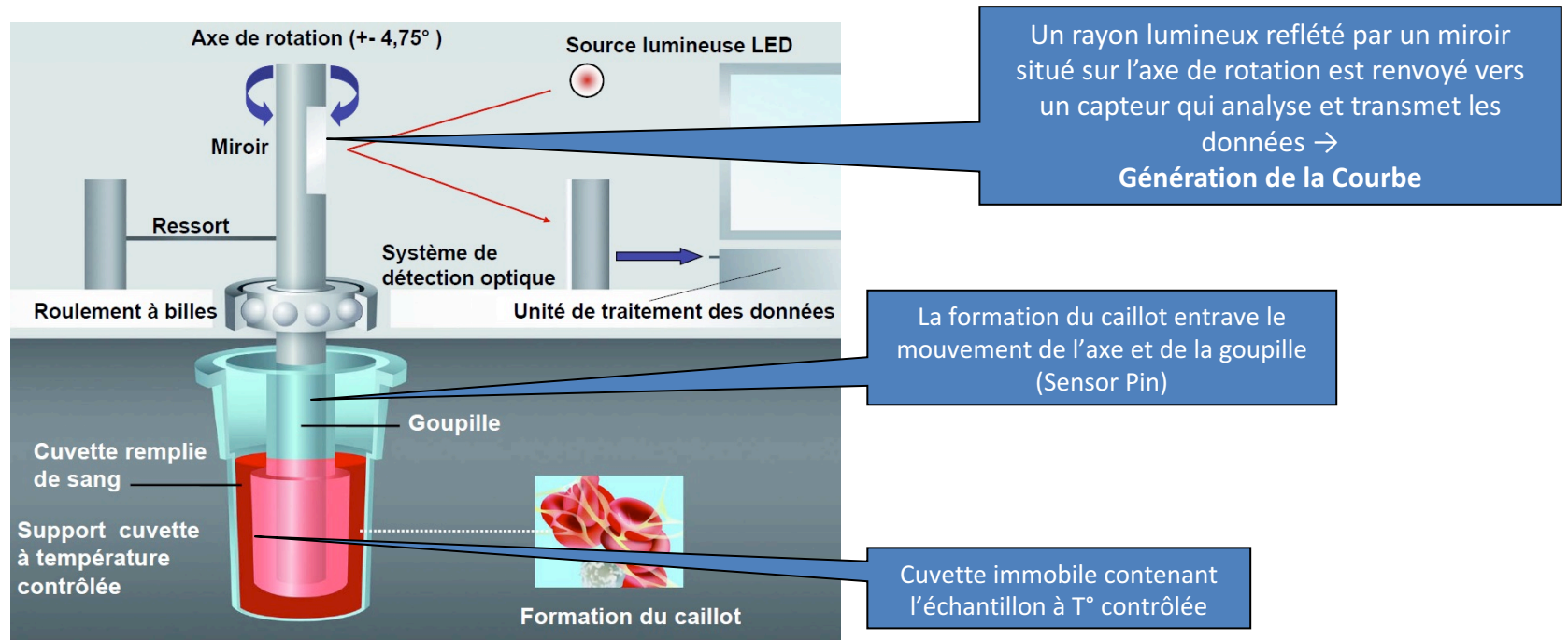


Van Belle E et al

N Engl J Med 2016; 37(5): 335-344

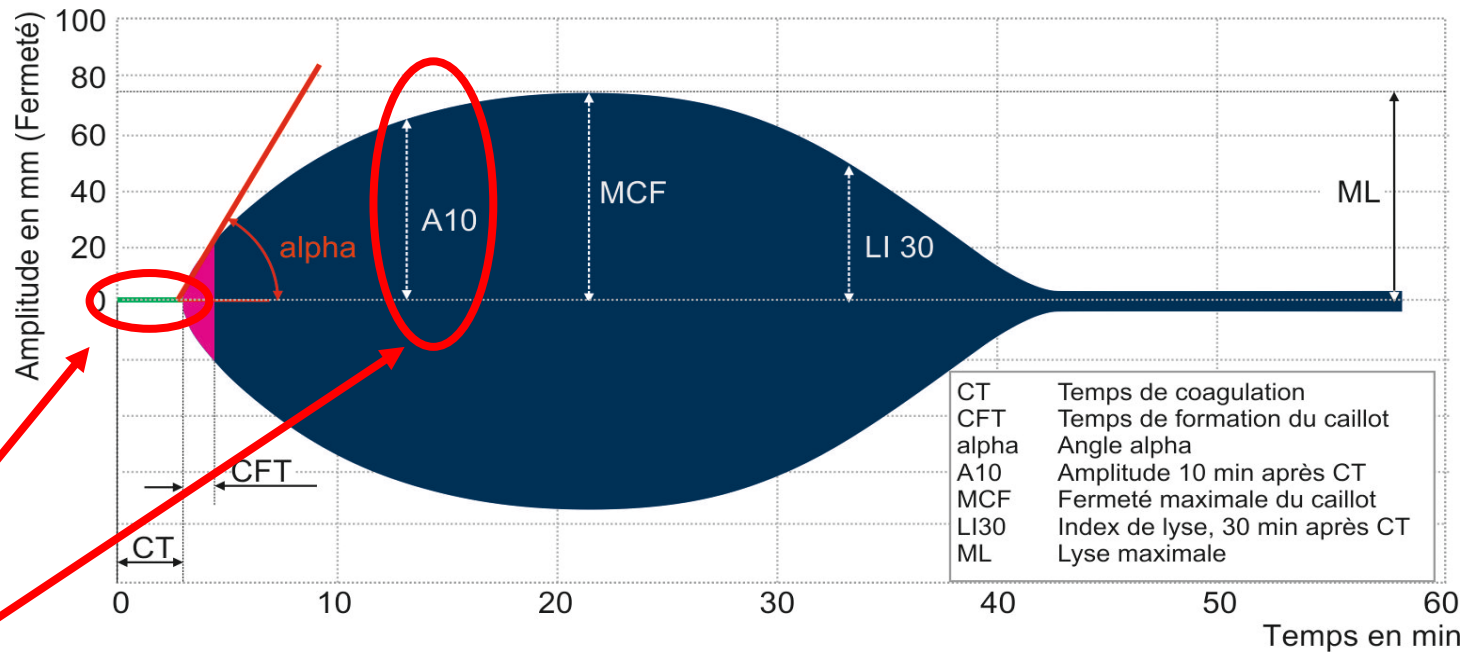
### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

## La thromboélastométrie (ROTEM)



### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

## La thromboélastométrie (ROTEM)



### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

#### La thromboélastométrie (ROTEM)

	<b>EXTEM</b> valeurs normales	Anomalie	Traitement
CT	< 90 secondes	> 90 secondes	Plasma frais congelé
A10	> 40 mm	< 40 mm	Plaquettes
	<b>FIBTEM</b> valeurs normales	Anomalie	Traitement
A10	> 6 mm	< 6 mm	Fibrinogène

## Les tubes nécessaires

Test	Tube
Troponine	Tube sérum
Pro-BNP	Tube sérum
PFA	Tube citraté (bien rempli !)
Multiplate	Tube Hirudiné (bouchon blanc et rouge)
VerifyNow	Tube citraté (bien rempli !)
ROTEM	Tube citraté (bien rempli !)

# Les tests de laboratoire utiles en cardiologie interventionnelle

## Plan

1. Quelques concepts en médecine de laboratoire
2. Les biomarqueurs cardiaques
3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés
4. **Conclusions**



## 4. Conclusions

- De nombreux tests de laboratoire sont très utiles en *cardiologie*...mais aussi *radiologie interventionnelle*
- Les tests de laboratoire diffèrent en fonction de la plateforme utilisée, de la matrice étudiée...et du remboursement accordé (ou pas) par l'INAMI
- L'avènement des *troponines ultrasensibles* a considérablement modifié la prise en charge des patients en cardiologie

## 4. Conclusions

- Les tests de fonction plaquettaire permettent d'évaluer le *risque de thrombose des stents* causée par une *réponse insuffisante aux anti-agrégants*
- L'utilisation du PFA semble être prometteuse dans la réalisation des TAVIs
- La thromboélastométrie permet une *thérapeutique transfusionnelle personnalisée* en *chirurgie cardiaque...* mais aussi en *traumatologie*, dans les *hémorragies du post-partum*, en *transplantation hépatique ...*

**Merci de votre attention !**

[j.gras@labstluc.be](mailto:j.gras@labstluc.be)

081/209146



*Excellentes fêtes de fin d'année à toutes et à tous !*



# Les tests de laboratoire utiles en cardiologie interventionnelle

*Jérémie Gras*

*Médecin Biologiste  
Directeur du Laboratoire*

*ASPECAF*

*CHU Sart-Tilman*

*Samedi 18 novembre 2017*

### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

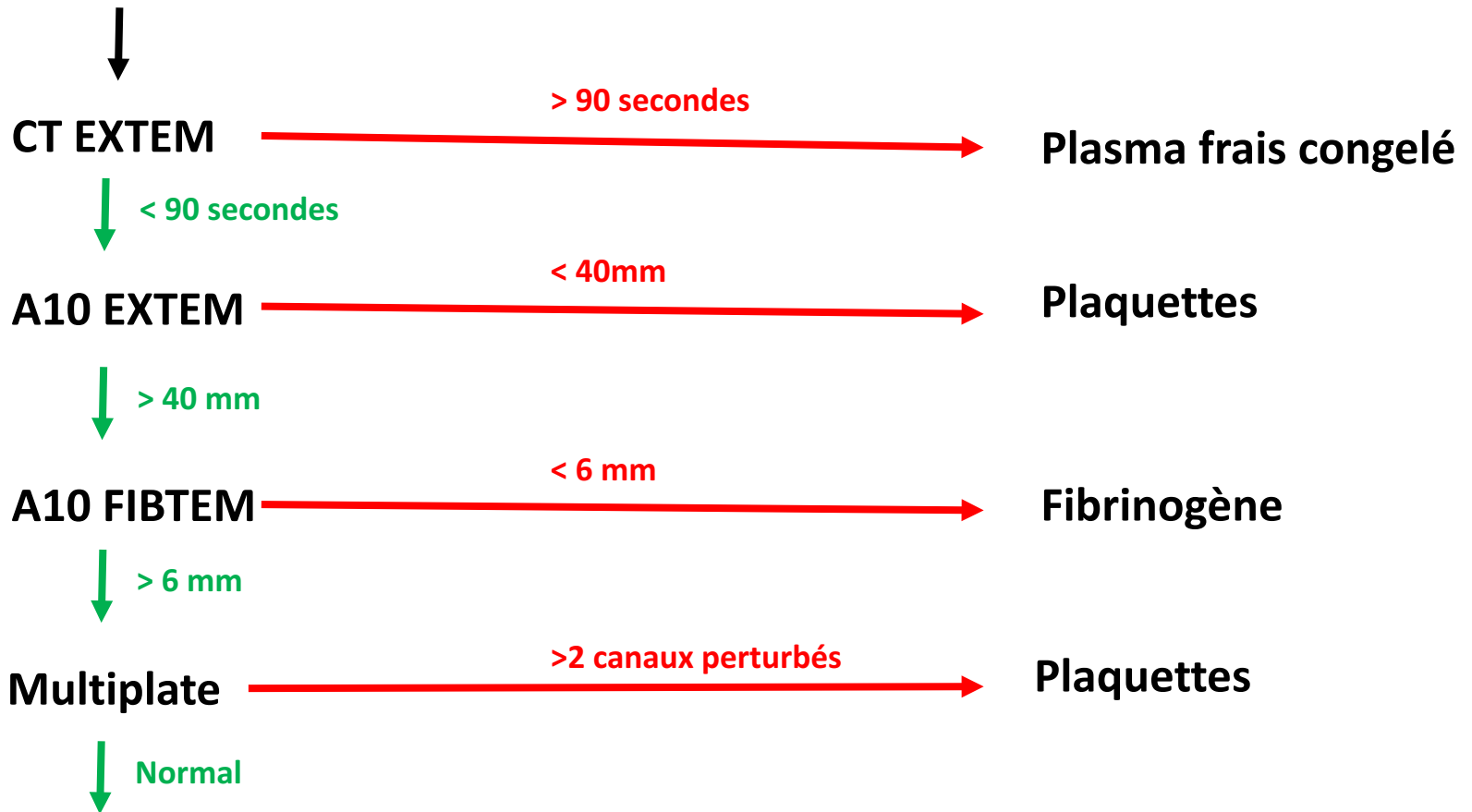
## La thromboélastométrie (ROTEM)

	<b>EXTEM</b>	<b>FIBTEM</b>	<b>INTEM</b>	<b>HEPTEM</b>
Activation/ composition	Facteur tissulaire	= EXTEM + inhibiteur plaquettaire	Acide élagique	= INTEM + héparinase
Permet d'évaluer	Facteurs VII, X, V, II Plaquettes Fibrinogène Fibrinolyse	Fibrinogène	Facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II Plaquettes Fibrinogène Fibrinolyse	Héparinisation
N.B.			Tracé plat si héparine ++	À comparer à Intem
Effectué en routine	<b>X</b>	<b>X</b>		

### 3. Les tests de coagulation: rappels et nouveautés

#### Patient blood management: algorithme ROTEM

Saignement post op



**Saignement chirurgical ?**