

Utilisation des biomarqueurs cardiaques durant la grossesse

Sophie Grand'Maison, MD MSc FRCP(c)

26 octobre 2018





Objectifs

- Au terme de la conférence, le participant sera en mesure de :
 - Analyser les résultats des biomarqueurs (troponines, BNP, CK-MB) en fonction des valeurs normales en grossesse et en postpartum;
 - Établir les situations cliniques où l'utilisation des biomarqueurs cardiaques peut être utile durant la grossesse et le postpartum.



Rappel

- **Brain natriuretic peptide (BNP)**
 - Hormone natriurétique sécrétée par les ventricules en réponse à l'expansion volémique
 - Augmentée en insuffisance cardiaque
 - Aide diagnostique et du suivi de l'IC, pronostic cardiovasculaire post-op
 - Modifiée par âge (↑), insuffisance rénale (↑) et obésité (↓)
 - Valeurs normales selon le type de mesures

proBNP \longrightarrow BNP + NT-proBNP

BNP < 100 ng/L et NT-proBNP < 200 ng/L
ng/L = mg/ml



Rappel (2)

- **Troponine**
 - Marqueur spécifique de dommage cardiaque
 - Différents types (T, I, hs)
 - Troponines haute sensibilité de plus en plus utilisées
 - Cinétique sur 2 heures
 - Valeurs normales selon votre type de mesure et la cinétique
- **CK-MB**
 - Marqueur spécifique de dommage cardiaque
 - De moins en moins utilisé



Biomarqueurs et grossesse normale

- Expansion volémique en grossesse, maximale en T3
- Changement morphologie et fonction cardiaque durant la grossesse
 - Augmentation masse du VG
 - Augmentation volume OG
 - Diminution gradient transmitral (E/A) au début du travail
- Augmentation supplémentaire du débit cardiaque en travail et post-partum immédiat 2nd autotransfusion



Question clinique 3 pré



- **À qui feriez-vous des BNP (NT-proBNP)?**
 - 1) Femme de 35 ans consulte pour dyspnée à 38 semaines de grossesse
 - 2) Femme de 24 ans avec suspicion de PE à 32 semaines de grossesse
 - 3) Femme de 33 ans qui est connue pour une sténose aortique légère et que vous voyez en pré-conception
 - 4) Toute femme enceinte au premier rdv de grossesse
 - 5) 1 et 3
 - 6) 1, 2 et 3
 - 7) 2 et 3
 - 8) Toutes ces réponses
 - 9) Aucune de ces réponses



BNP et grossesse normale

Factors influencing brain natriuretic peptide levels in healthy pregnant women

Michinori Mayama *, Masato Yoshihara, Kaname Uno, Sho Tano, Takehiko Takeda, Mayu Ukai, Yasuyuki Kishigami, Hidenori Oguchi

Department of Obstetrics, Perinatal Medical Center, TOYOTA Memorial Hospital, Toyota, Aichi, Japan

International Journal of Cardiology 228 (2017) 749–753

773 patientes avec grossesse normale

58 contrôles non enceintes

35-37 semaines

4 jours PP

1 mois PP

| | Non-pregnant women | Normal pregnant women | Independent t-test p-value | ANCOVA |
|-------------|--------------------|-------------------------------------|----------------------------|--------|
| BNP (pg/mL) | 11.8 (0–27.5) | Late pregnancy 17.9 (0–44.7) | <0.001 | <0.001 |
| | | Early postpartum 42.5 (0–112.6) | <0.001 | <0.001 |
| | | 1 month postpartum 16.1 (0–43.9) | 0.001 | 0.019 |



BNP et CMPP

Peripartum women with dyspnea in the emergency department

Is it peripartum cardiomyopathy?

Wei-Wei Wang, PhD, Yu Wang, PhD*

Medicine (2018) 97:31

Consultation pour dyspnée en T3 ad 5 mois PP

262 patientes

147 avec dyspnée physiologique

11 avec CMPP

| Clinical data | Patients (n = 11) | Control (n = 11) | P |
|---------------------------------|-------------------|------------------|-------|
| Age, y | 24.2 ± 4.2 | 23.6 ± 3.8 | .364 |
| Cesarean section | 3 (27.3) | 4 (36.4) | .213 |
| BMI, kg/m ² | 24.8 ± 6.2 | 24.3 ± 5.1 | .551 |
| Systolic blood pressure, mm Hg | 116 ± 11.9 | 113 ± 13.4 | .432 |
| Diastolic blood pressure, mm Hg | 70.9 ± 9.7 | 68 ± 12.3 | .291 |
| Heart rate, beat per minute | 104.6 ± 21.2 | 85.5 ± 10.8 | .038 |
| Body temperature, °C | 36.6 ± 0.3 | 36.4 ± 0.6 | .433 |
| Multi-delivery | 2 | 1 | .511 |
| Total WBC, 10 ⁹ /L | 11.5 ± 1.17 | 9.3 ± 1.41 | .001 |
| Hemoglobin, g/L | 9.7 ± 0.7 | 10.0 ± 0.8 | .394 |
| CRP, mg/L | 38.8 ± 12.8 | 11.8 ± 8.9 | <.001 |
| ALB, g/L | 34.1 ± 4.2 | 36.5 ± 6.5 | .330 |
| ALT, U/L | 32.4 ± 11.3 | 41.4 ± 16.9 | .165 |
| Cr, μmol/L | 90.7 ± 11.4 | 84.3 ± 14.7 | .265 |
| BNP, pg/mL | 710.6 ± 285.4 | 102.2 ± 42.7 | <.001 |
| CK-MB, ng/mL | 3.4 ± 1.5 | 2.3 ± 1.2 | .063 |
| TNI, ng/mL | 0.37 ± 0.030 | 0.10 ± 0.10 | .075 |
| PaO ₂ , mm Hg | 65.5 ± 9.7 | 87.9 ± 7.0 | <.001 |
| LVEF, % | 32.4 ± 6.1 | 56.8 ± 5.2 | <.001 |

ALB = albumin, BNP = B-type natriuretic peptide, CK-MB = creatinine kinase-MB isoenzyme, CRP = C-reactive protein, LVEF = left ventricular ejection fraction, TNI = cardiac troponin I, WBC = white blood cell.



BNP et CMPP

Peripartum women with dyspnea in the emergency department

Is it peripartum cardiomyopathy?

Wei-Wei Wang, PhD, Yu Wang, PhD*

Medicine (2018) 97:31

Suivi 2-4 semaines après traitement usuel

| Clinical data | Baseline | Follow-up | <i>P</i> |
|--------------------------------|------------------------|-------------------------|----------|
| Systolic blood pressure, mm Hg | 116 ± 11.9 | 111 ± 7.2 | .24 |
| Heart rate, beats per minute | 104.6 ± 21.2 | 83.6 ± 11.1 | .002 |
| CRP, mg/L | 38.8 ± 12.8 | 10.0 ± 9.9 | <.001 |
| BNP, pg/mL | 710.6 ± 285.4 | 168.6 ± 104.2 | <.001 |
| LVEF, % | 32.4 ± 6.1 | 49.1 ± 5.0 | <.001 |
| NYHA | FCs I II3, FCs III IV8 | FCs I II10, FCs III IV1 | .008 |



BNP et CMPP

Reversal of IFN- γ , oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy

Olaf Forster^{a,1}, Denise Hilfiker-Kleiner^{c,1}, Aftab A. Ansari^b, J. Bruce Sundstrom^b,
Elena Libhaber^a, Winnie Tshani^a, Anthony Becker^a, Anthony Yip^a,
Gunnar Klein^c, Karen Sliwa^{a,*}

European Journal of Heart Failure 10 (2008) 861–868

38 patientes avec CMPP

25 avec récupération complète

13 avec récupération incomplète

| Parameters at baseline | IMP median baseline | Range | <i>n</i> | NIMP median baseline | Range | <i>n</i> | <i>p</i> -value |
|------------------------|---------------------|---------|----------|----------------------|---------|----------|-----------------|
| LVEF (%) baseline | 23 | 13–39 | 25 | 32 | 18–40 | 13 | 0.0084 |
| LVEF (%) 6 months | 50 | 25–63 | 25 | 34 | 21–46 | 13 | 0.0064 |
| NYHA baseline | 3 | 2.0–4.0 | 25 | 3 | 2.0–4.0 | 13 | NS |
| NYHA 6 months | 1 | 1–3 | 25 | 2 | 1–3 | 13 | 0.03 |



BNP et CMPP

Reversal of IFN- γ , oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy

Olaf Forster ^{a,1}, Denise Hilfiker-Kleiner ^{c,1}, Aftab A. Ansari ^b, J. Bruce Sundstrom ^b,
Elena Libhaber ^a, Winnie Tshani ^a, Anthony Becker ^a, Anthony Yip ^a,
Gunnar Klein ^c, Karen Sliwa ^{a,*}

European Journal of Heart Failure 10 (2008) 861 – 868

38 patientes avec CMPP

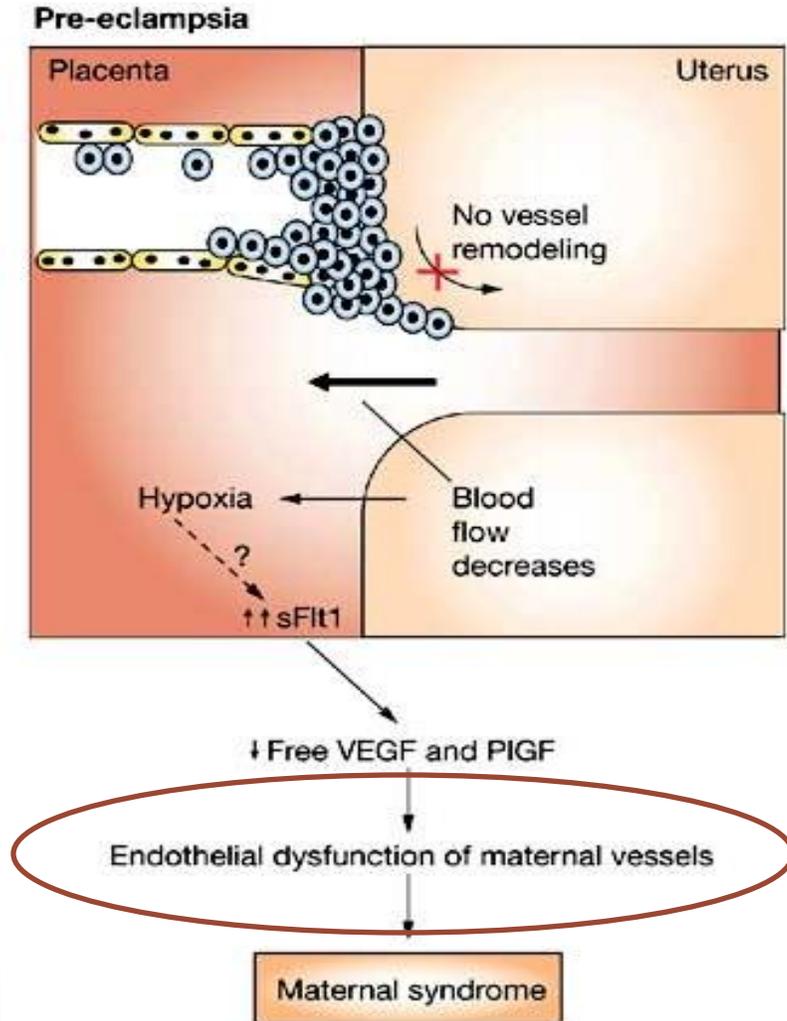
25 avec récupération complète

13 avec récupération incomplète

| | Récupération complète (25) | Récupération incomplète (13) | |
|---|--------------------------------|---------------------------------|----------|
| | | | |
| NT-proBNP baseline (fmol/ml) | 1632 (886 – 2885) (>13 000) | 2203 (1733 – 3078) (>18 000) | p=0.0013 |



Lien entre BNP et la PE?



Altérations de la fonction cardiaque

- ↑ Résistance périphérique
- ↑ Remodelage du VG
- ↓ Fonction systolique
- Dysfonction diastolique



Borges VTM et al. Ultrasound in Obst & Gyn, 2017.
Rafik H et al. Journal of Hypertension, 2009



BNP et PE

Maternal left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide concentration in early- and late-onset pre-eclampsia

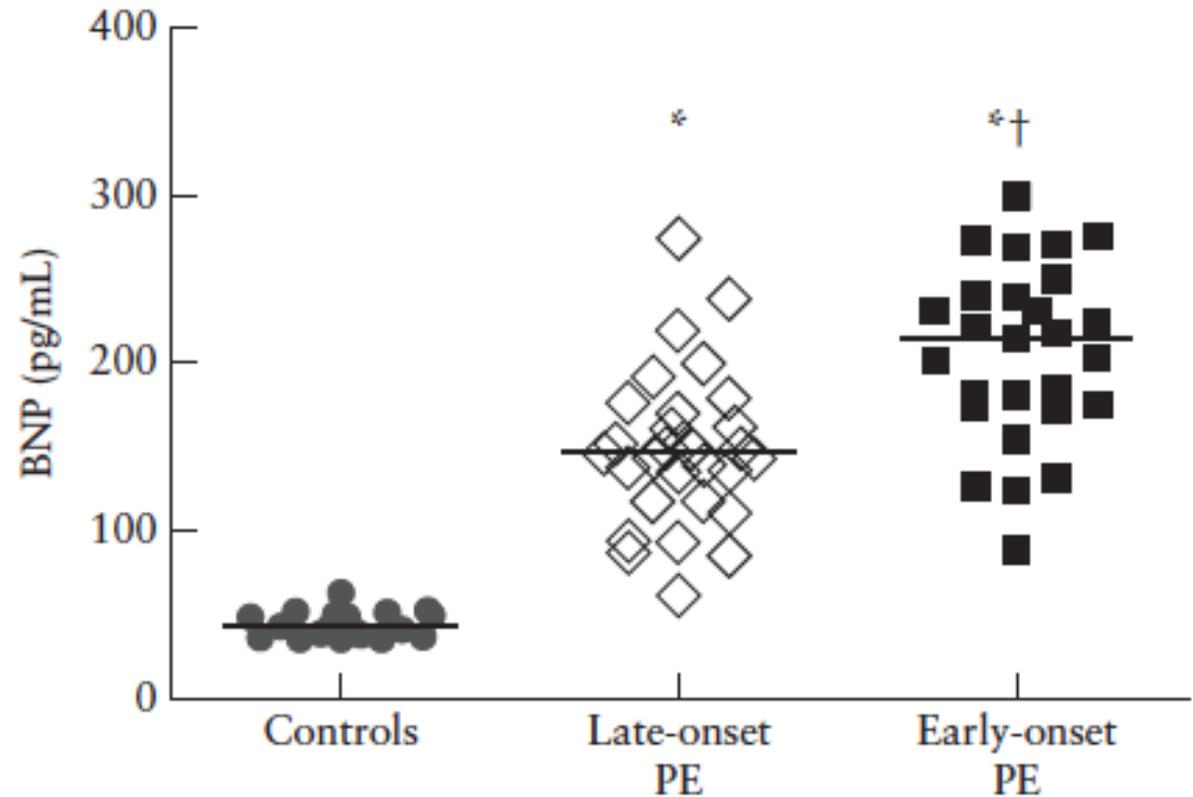
V. T. M. BORGES¹, S. G. ZANATI², M. T. S. PERAÇOLI³, J. R. POIATI¹, M. ROMÃO-VEIGA³, J. C. PERAÇOLI¹ and B. THILAGANATHAN⁴

Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51: 519–523

23 contrôles

32 femmes avec PE >34 semaines

30 femmes avec PE <34 semaines

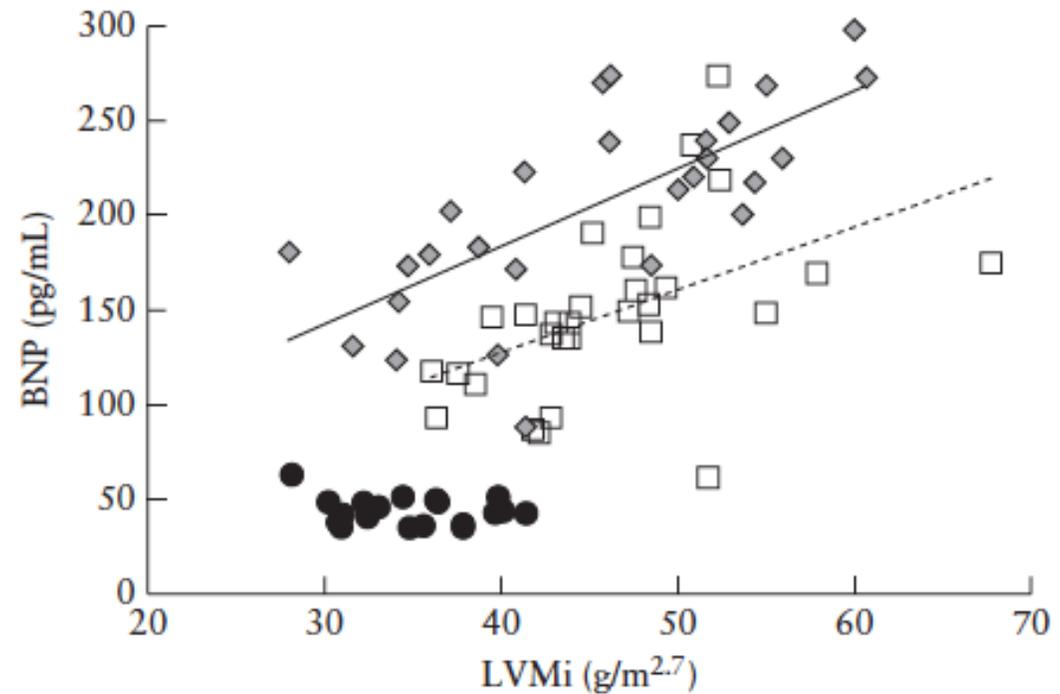
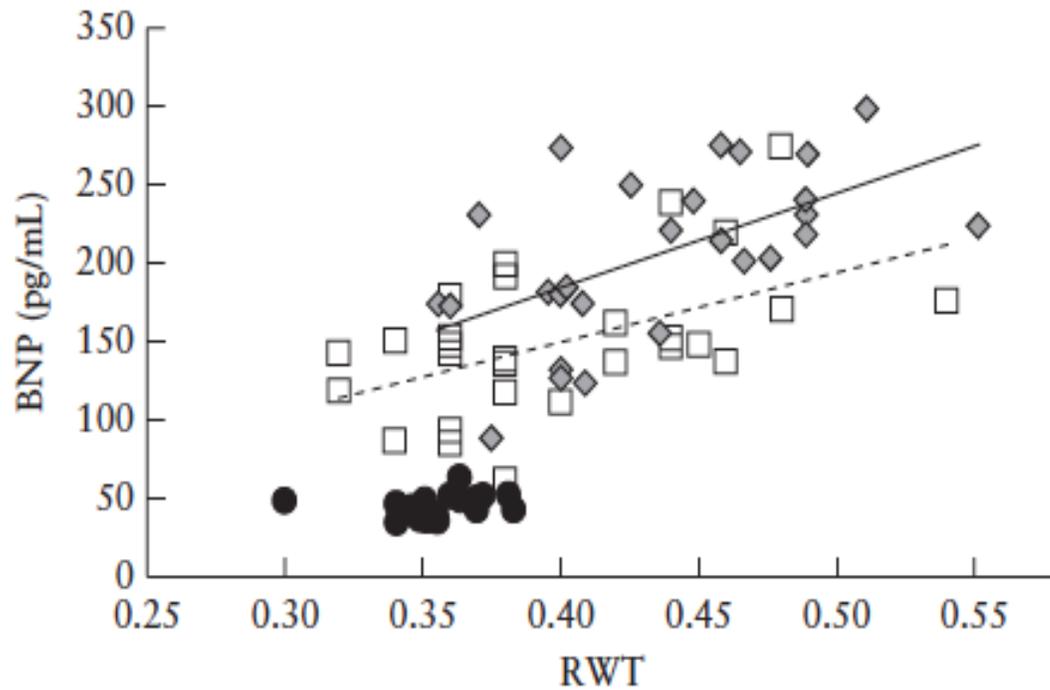




BNP et PE

Maternal left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide concentration in early- and late-onset pre-eclampsia

V. T. M. BORGES¹, S. G. ZANATI², M. T. S. PERACOLI³, I. R. POIATI¹, M. ROMÃO-VEIGA³, J. C. PERACOLI¹ and B. THILAGANATHAN⁴ *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 519–523





BNP pour prédire PE?

Early second-trimester plasma levels of NT-proBNP in women who subsequently develop early-onset preeclampsia

Katja Junus¹, Anna-Karin Wikström^{1,2}, Anders Larsson³, and Matts Olovsson¹

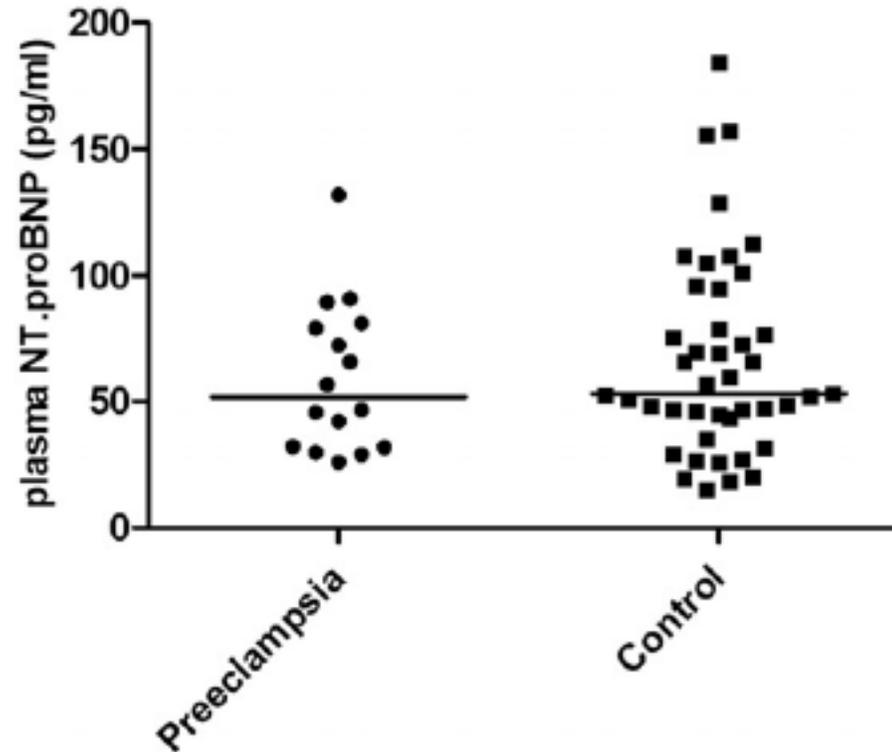
J Matern Fetal Neonatal Med, 2017; 30(18): 2163–2165

Étude rétrospective de biobanque

Prélèvements T2 (124 jours)

16 PE <34 semaines

43 contrôles





BNP et pathologies cardiaques

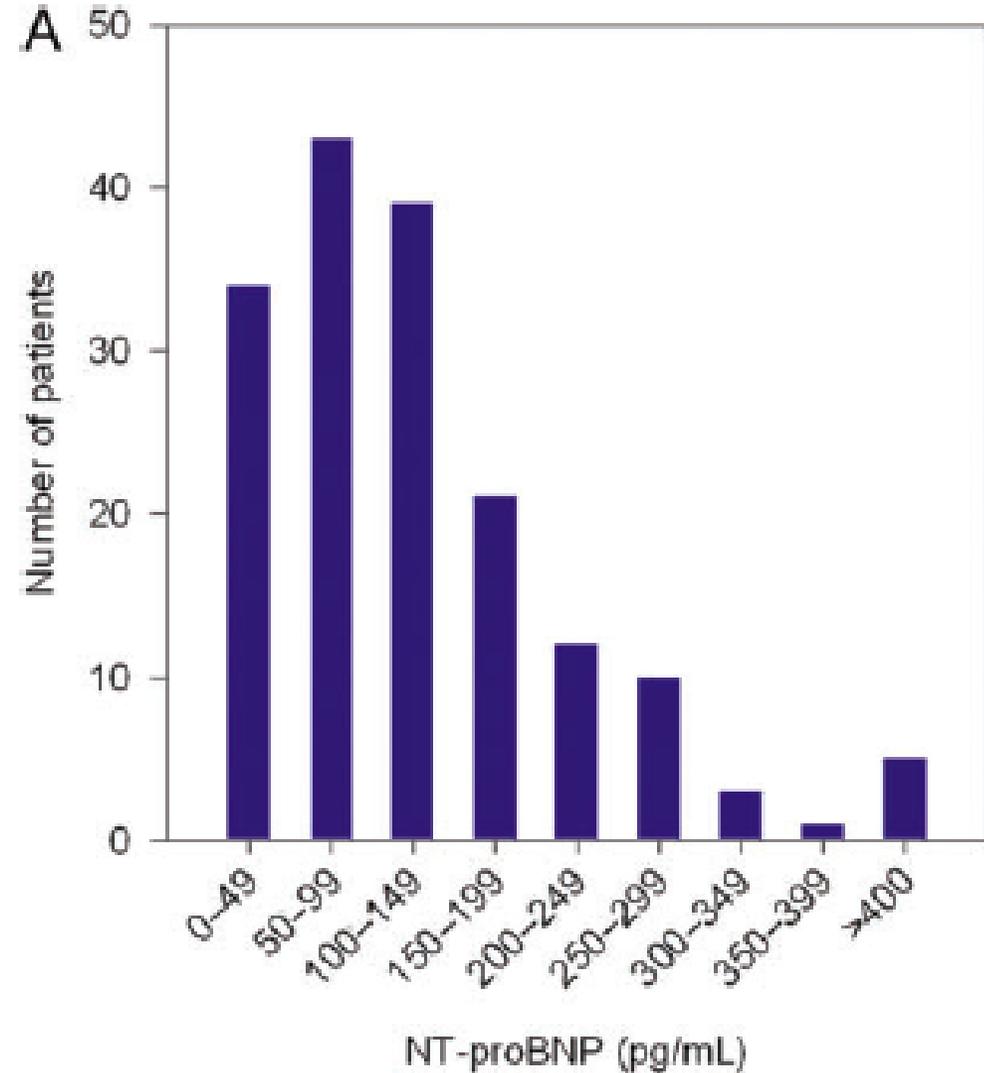
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease

Marlies A.M. Kampman^{1,2}, Ali Balci¹, Dirk J. van Veldhuisen¹, Arie P.J. van Dijk³, Jolien W. Roos-Hesselink⁴, Krystyna M. Sollie-Szarynska⁵, Marieke Ludwig-Ruitenbergh¹, Joost P. van Melle¹, Barbara J.M. Mulder⁶, and Petronella G. Pieper^{1*}, on behalf of the ZAHARA II investigators
European Heart Journal (2014) 35, 708–715

Cohorte prospective

Femmes avec malformations cardiaques congénitales

169 patientes avec NT-proBNP à 20 semaines





BNP et pathologies cardiaques

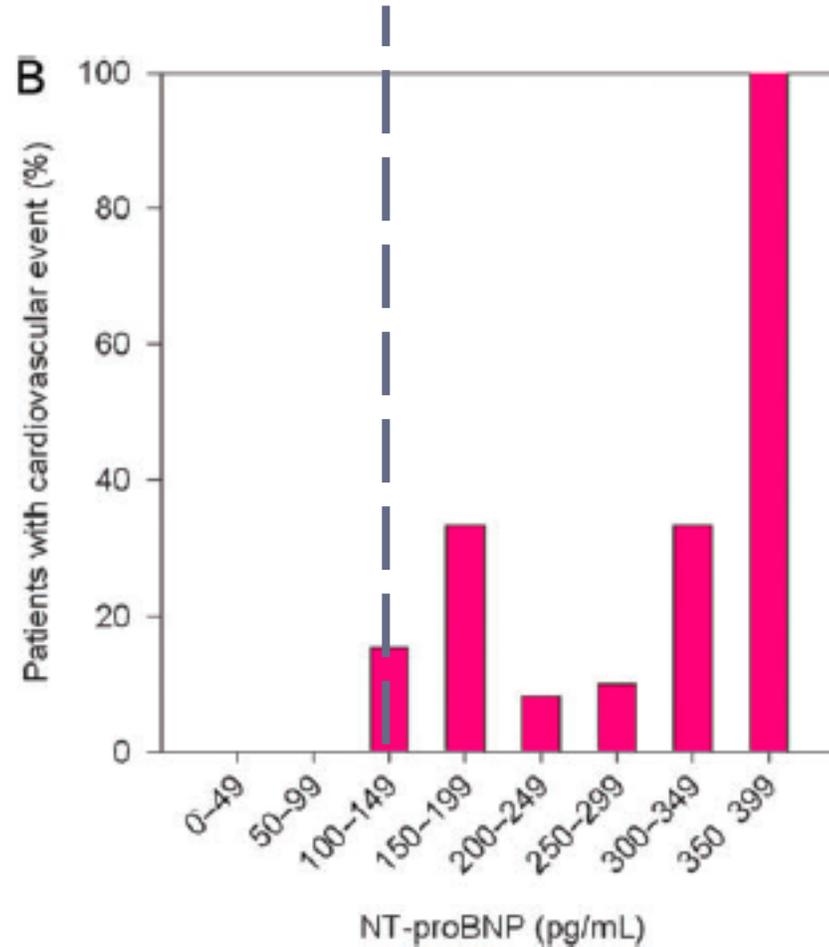
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease

Marlies A.M. Kampman^{1,2}, Ali Balci¹, Dirk J. van Veldhuisen¹, Arie P.J. van Dijk³, Jolien W. Roos-Hesselink⁴, Krystyna M. Sollie-Szarynska⁵, Marieke Ludwig-Ruitenber¹, Joost P. van Melle¹, Barbara J.M. Mulder⁶, and Petronella G. Pieper^{1*}, on behalf of the ZAHARA II investigators
European Heart Journal (2014) 35, 708–715

Seuil >128 pg/ml

Sensibilité 81% et spécificité 61%

OR 10.6 (1.13 – 98.7), p=0.039





Question clinique 3 post



- **À qui feriez-vous des BNP (NT-proBNP)?**
 - 1) Femme de 35 ans consulte pour dyspnée à 38 semaines de grossesse
 - 2) Femme de 24 ans avec suspicion de PE à 32 semaines de grossesse
 - 3) Femme de 33 ans qui est connue pour une sténose aortique légère et que vous voyez en pré-conception
 - 4) Toute femme enceinte au premier rdv de grossesse
 - 5) 1 et 3
 - 6) 1, 2 et 3
 - 7) 2 et 3
 - 8) Toutes ces réponses
 - 9) Aucune de ces réponses



Question clinique 3 post



- **À qui feriez-vous des BNP (NT-proBNP)?**
 - 1) Femme de 35 ans consulte pour dyspnée à 38 semaines de grossesse**
 - Femme de 24 ans avec suspicion de PE à 32 semaines de grossesse
 - 3) Femme de 33 ans qui est connue pour une sténose aortique légère et que vous voyez en pré-conception**
 - Toute femme enceinte au premier rdv de grossesse
 - 5) 1 et 3**
 - 6) 1, 2 et 3
 - 7) 2 et 3
 - 8) Toutes ces réponses
 - 9) Aucune de ces réponses



Question clinique 4 pré



- **Femme 38 ans (HTA chronique) à 35 semaines de grossesse se présente pour DRS d'une durée de 3-5 minutes, résolue spontanément. Signes vitaux normaux, ECG sans particularité, hs-troponine T 20 puis 30. Que faites-vous?**
 - 1) Consultation en MOG/MIGO/médecine interne/cardiologie
 - 2) Mesure les NT-proBNP
 - 3) Vous refaites une autre tropo 3h après la deuxième
 - 4) Réassurance et congé



Troponines T

hs-Troponines I

Troponines I

hs-Troponines T





Troponines en grossesse

- Importance de la cinétique
- Se fier aux valeurs normales de son laboratoire
- Pas d'augmentation des troponines T et I en grossesse normale
 - Mais hs-Tropo?!?
- Augmentation en péri-partum?



Troponines et péripartum

Assessing the incidence of peripartum subclinical myocardial ischemia using the troponin T assay: an observational pilot study

International Journal of Obstetric Anesthesia (2015) 24, 30–34

R. Smith,^a C. Silversides,^b K. Downey,^a G. Newton,^b A. Macarthur^a

^aDepartment of Anesthesiology, ^bDepartment of Cardiology, Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada

Table 2 Baseline characteristics amongst high-risk group

| | High-risk group (n = 91) |
|--|-----------------------------|
| Maternal age >35 years | 55 (60.4%) |
| Body mass index >40 kg/m ² | 13 (14.3%) |
| Smoker | 15 (16.5%) |
| Pre-existing hypertension | 6 (6.6%) |
| Pregnancy-induced hypertension | 4 (4.4%) |
| Family history of ischemic heart disease | 6 (6.6%) |
| Pre-existing maternal heart disease | 14 (15.4%) |
| Recent immigrant | 7 (7.7%) |
| Postpartum hemorrhage | 4 (4.4%) |
| Pre-existing diabetes | 4 (4.4%) |

Data are number (%).

Cohorte prospective canadienne

Dosage hs-Troponine T en PP#1

140 femmes

- 91 (65%) haut risque
- 49 (35%) bas risque



Troponines et péripartum

Assessing the incidence of peripartum subclinical myocardial ischemia using the troponin T assay: an observational pilot study

International Journal of Obstetric Anesthesia (2015) 24, 30–34

R. Smith,^a C. Silversides,^b K. Downey,^a G. Newton,^b A. Macarthur^a

^aDepartment of Anesthesiology, ^bDepartment of Cardiology, Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada

Table 3 Patients with troponin T assays >14 ng/L

| | Risk factors | Mode of delivery | Troponin T level (ng/L) |
|------------------------|---|------------------|-------------------------|
| High-risk group | | | |
| Patient A | Preeclampsia, Diabetes mellitus | Cesarean | 16 |
| Patient B | VSD, MR, AR, cardiomyopathy, previous myocarditis | Vaginal | 26 |
| Low-risk group | | | |
| Patient C | | Cesarean | 235 |
| Patient D | | Vaginal | 35 |
| Patient E | | Vaginal | 16 |
| Patient F | | Vaginal | 18 |

VSD: ventricular septal defect; MR: mitral regurgitation; AR: aortic regurgitation.



Troponines et IM en grossesse

- Présentation clinique et diagnostic idem à hors grossesse
 - Présence de symptômes d'ischémie
 - Changements typiques à ECG
 - Élévation troponines >99^e percentile de la limite supérieure de la normale



Troponines et IM en grossesse

- Présentation clinique et diagnostic idem à hors grossesse
 - Présence de symptômes d'ischémie
 - Changements typiques à ECG
 - Élévation troponines >99^e percentile de la limite supérieure de la normale

Importance de la cinétique

CHUM

Laboratoires regroupés
1000 St-Denis
Pavillon F 5ième étage
Montréal (Québec) H2X 0C1

Dossier: HSL-0005385822 NAM: RADT76101218
Séjour: 100000205404 #Enr.: 18-296-03479
Nom: RADIMAGE, TESTHND
DDN: 1976-10-12 #Tél. (514) 233-1111
Âge: 42 ans Sexe: Masculin
CHUM - Centre Hosp. Univ. de Montréal
Endroit: ALL
Prescripteur: QQTEST ,MEDECIN
Md d'admission QQTEST ,MEDECIN
Responsable: QQTEST ,MEDECIN
Copie:

BIOCHIMIE

BIOCHIMIE GÉNÉRALE

| | | | |
|----------------------|---------------------------|--------|--------------------|
| Date de prélèvement | 2018-10-23 | | |
| Heure de prélèvement | 14:33 | | |
| Procédure | | Unités | Plage de référence |
| Troponine-T HS | 20 ^H | ng/L | [<=18] |
| Int. Troponine-T HS | Zone Grise ^{ARI} | | [Normal] |

Commentaires sur le résultat

R1: Int. Troponine-T HS

Si TNT-HS #1 est dans la Zone Grise, demander une TNT-HS #2 trois(3) heures plus tard:

- Si TNT-HS #2 augmente du double (2X) de la valeur de TNT-HS #1: Infarctus du Myocarde suggéré
- Si TNT-HS #2 augmente < 20% de la valeur de TNT-HS #1: Infarctus exclus.

Autrement, effectuer une TNT-HS #3 trois (3) heures plus tard

TNT-HS #3:

- Si TNT-HS #3 augmente de > 20 % de la valeur de la TNT-HS #2: Infarctus du Myocarde suggéré.

Autrement, Infarctus exclus.



Question clinique 4 post



- **Femme 38 ans (HTA chronique) à 35 semaines de grossesse se présente pour DRS d'une durée de 3-5 minutes, résolue spontanément. Signes vitaux normaux, ECG sans particularité, hs-troponine T 20 puis 30. Que faites-vous?**
 - 1) Consultation en MOG/MIGO/médecine interne/cardiologie
 - 2) Mesure les NT-proBNP
 - 3) Vous refaites une autre troponine 3h après la deuxième
 - 4) Réassurance et congé



Question clinique 4 post



- **Femme 38 ans (HTA chronique) à 35 semaines de grossesse se présente pour DRS d'une durée de 3-5 minutes, résolue spontanément. Signes vitaux normaux, ECG sans particularité, hs-troponine T 20 puis 30. Que faites-vous?**
 - 1) Consultation en MOG/MIGO/médecine interne/cardiologie**
 - 2) Mesure les NT-proBNP
 - 3) Vous refaites une autre tropo 3h après la deuxième**
 - 4) Réassurance et congé



CK-MB et grossesse normale

- Rarement utilisés en clinique
- Normaux en grossesse normale et pré-éclampsie
- Augmentés en post-partum immédiat ad 36% de la valeur normale
 - Césarienne et accouchement vaginal



Conclusion

- Toujours se fier aux valeurs normales de votre laboratoire
- Les biomarqueurs ne remplacent pas l'évaluation clinique
- BNP/NT-proBNP utiles surtout en CMPP et en suivi de cardiopathies congénitales
- Troponines utilité semblable à hors grossesse avec importance de la cinétique
- CK-MB peu utiles

Merci!!

Questions? Commentaires?



