

LDH

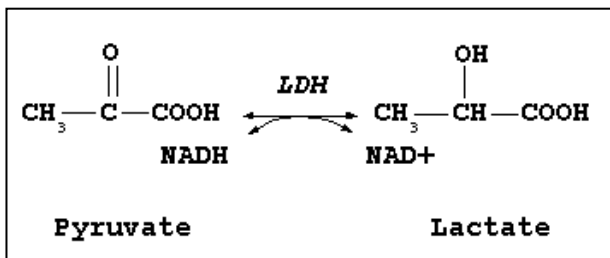
DEFINITION ET SYNONYMES

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme intracellulaire ubiquitaire qui catalyse la transformation réversible du pyruvate en lactate en présence de NAD⁺/NADH. Il s'agit d'un tétramère de 135 kDa composé de deux types de sous-unités H (*Heart*, cœur) et/ou M (Muscle). La composition en sous-unités définit cinq isoenzymes dont la répartition tissulaire est spécifique.

L'alpha-hydroxy-butyrate déshydrogénase (HBDH) correspond à l'activité de plusieurs isoenzymes LDH (essentiellement la LDH-1).

BIOPATHOLOGIE

La LDH est une enzyme intracellulaire contenue dans la plupart des tissus (myocarde, foie, rein, cerveau, muscle strié) et des cellules sanguines (essentiellement lignées érythrocytaires et myélocytaires). La LDH catalyse la transformation du lactate en pyruvate et inversement. En milieu aérobie, elle catalyse la transformation du lactate en pyruvate qui entre dans la néoglucogénèse. En milieu anaérobie, elle participe à la glycolyse en hydrolysant le glucose en lactate.



La LDH étant une enzyme intracellulaire, elle est relarguée dans la circulation sanguine en cas de lyse cellulaire ou d'altération tissulaire. Les isoenzymes LDH sont différenciés par la nature des sous-unités composant le tétramère et leur distribution tissulaire. La sous-unité H a une affinité importante pour le lactate favorisant la formation d'énergie dans le cycle de Krebs aérobie. La sous-unité M est plus efficace en milieu anaérobie.

Isoenzyme	Sous-unités	Tissus / cellules
LDH-1	HHHH	Myocarde, cerveau, hématies
LDH-2	HHHM	Myocarde, cerveau, hématies, système réticuloendothélial
LDH-3	HHMM	Muscles striés, cerveau, rein
LDH-4	HMMM	Foie, muscle strié, rein, cerveau
LDH-5	MMMM	Foie, rein, muscle strié

L'HBDH (activité de la LDH-1 essentiellement) est retrouvée en concentration importante dans les hématies et le tissu myocardique. Sa mesure a été proposée comme marqueur tardif de l'infarctus du myocarde.

INDICATIONS DU DOSAGE

Historiquement proposée pour faire un diagnostic tardif de l'infarctus du myocarde, la mesure de la concentration sérique en LDH (et l'étude de la répartition des isoenzymes) est proposée dans le suivi des maladies hépatiques, musculaires et des cancers.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Nature de la maladie principale : cancer, antécédent d'infarctus du myocarde, maladie hépatique, pulmonaire...?

Prise récente de médicaments ?

Présence d'une prothèse cardiovasculaire mécanique ?

Activité physique récente ?

Grossesse ?

METHODES DE DOSAGE

Les dosages de LDH et de HBDH sont enzymatiques à 340 nm en mesurant la formation ou la consommation de NADH, H⁺ (en fonction du pH).

La distinction des isoenzymes se fait par électrophorèse sur gel d'agarose. La révélation se fait par consommation, tout d'abord, des substrats NAD et pyruvate, puis par réduction du tétrazolium. Les isoenzymes ont été classées par ordre de mobilité électrophorétique (proximité de l'anode : LDH-1).

Des réactions immunologiques ont été proposées pour mesurer spécifiquement la concentration en LDH-1. Cette isoenzyme a la particularité d'être thermostable à 65 °C pendant 30 minutes contrairement aux autres isoenzymes.

VALEURS DE REFERENCE

Pour les adultes, la concentration sérique en LDH varie selon les réactifs proposés. Par exemple, dans le sens réactionnel Pyruvate à Lactate : entre 100 et 190 U/l.

La répartition des isoenzymes est la suivante :

Isoenzyme	% sérique
LDH-1	17 - 27 %
LDH-2	27 - 37 %
LDH-3	18 - 25 %
LDH-4	9 - 15 %
LDH-5	8 - 20 %

Le ratio LDH-1/LDH-2 est normalement inférieur à 0,8. Le ratio LDH/HBDH est compris entre 1,2 et 1,6. Ces ratios sont modifiés en cas d'infarctus du myocarde (augmentation pour LDH-1/LDH-2 et baisse pour LDH/HBDH)

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES OU IATROGENES

La concentration sérique en LDH est en général plus élevée chez les enfants et rejoint celle des adultes à l'adolescence :

- nouveau-nés ≤ 1 semaine : 4 à 6 fois les valeurs de référence chez l'adulte ;
- nourrissons de 1 semaine à 1 mois : 3 à 4 fois les valeurs de l'adulte ;
- de 1 mois à 3 ans : 2 à 3 fois les valeurs de l'adulte ;
- enfants 4 à 13 ans : 1,5 à 2 fois les valeurs de l'adulte.

La concentration sérique de la LDH est élevée au troisième trimestre de la grossesse (+ 20 à 25 %). En *post-partum*, elle est augmentée de 15 à 30 %.

L'activité physique récente peut augmenter transitoirement les concentrations en LDH, particulièrement LDH-1, 2, et 5 (en cas d'effort violent, jusqu'à + 30 à 45 %). Toute maladie hémolytique entraîne une augmentation des concentrations de LDH-1 et LDH-2.

Certains médicaments ou substances peuvent faire varier la concentration sérique en LDH : augmentation avec l'alcool, l'aspirine, les fibrates, les anesthésiques, la mithramycine, le procainamide, les anti-épileptiques ; baisse avec l'acide ascorbique. Les patients ayant une prothèse cardiovasculaire mécanique ont une concentration sérique constamment élevée.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Ampleur de la variation	Etiologies
2N à 40N	<i>Anémie mégaloblastique</i> <i>Extension de cancer solide</i> <i>Hypoxie</i> <i>Choc cardiovasculaire/septique</i>
2N à 4N	<i>Infarctus du myocarde</i> <i>Infarctus pulmonaire</i> <i>Leucémie myélocytaire</i> <i>Hodgkin</i> <i>Mononucléose infectieuse</i> <i>Dystrophie musculaire</i>
< 2N	<i>Hépatite</i> <i>Cholestase</i> <i>Cirrhose</i> <i>Myxoedème</i> <i>Syndrome néphrotique</i>

Macroenzymes

Sur le tracé électrophorétique, peut être observée une macroenzyme correspondant à un complexe de LDH et d'immunoglobulines IgA ou IgG. La présence de cette macroenzyme entraîne une surestimation de la concentration sérique des isoenzymes LDH. Elle est retrouvée chez des patients ayant des auto-anticorps ou des anomalies des chaînes légères. Enfin, après un traitement fibrinolytique par streptokinase, il a été rapporté la présence d'une macroenzyme composée de LDH et de streptokinase.

Infarctus du myocarde

Les LDH augmentent dans l'infarctus du myocarde, surtout les 24 premières heures. Elles restent à un taux élevé pendant 7 à 10 jours, le maximum étant atteint entre le 2^e et le 3^e jour après le début de l'infarctus. Cette augmentation concerne principalement la LDH-1 et donc la HBDH. Le rapport LDH-1/LDH-2 s'inverse et est supérieur à 2 pour 80 % des patients au 2^e jour.

NB : en cas d'angor, la concentration en LDH n'est pas affectée.

	Début	Maximal	Maintien
HBDH	12 heures	3 jours	10 jours
LDH	12 - 24 heures	2 à 3 jours	5 à 10 jours
Ratio LDH-1/LDH-2	12 - 24 heures	2 jours	-

Maladies pulmonaires

Les concentrations sériques en LDH s'élèvent en cas d'atteinte du système pulmonaire : embolie pulmonaire, infarctus pulmonaire, pneumonie, insuffisance cardiaque avec poumon cardiaque. En général, la maladie pulmonaire sollicitant les muscles squelettiques est plus souvent associée à l'augmentation de l'isoenzyme LDH-5. En cas d'embolie pulmonaire, il y a augmentation de la concentration sérique de LDH (spécifiquement LDH-2 et LDH-3) sans augmentation des CPK ou des ASAT.

Maladies hépatiques

Les maladies associées à une cytolyse hépatique peuvent provoquer une hausse de la concentration sérique en LDH : hépatite, cirrhose active, hépatocarcinome, atteinte hépatique de la mononucléose infectieuse. En cas d'hépatite virale, l'augmentation de la LDH est modérée. L'étude du rapport LDH-5/LDH-4 a été proposée pour suivre les maladies hépatiques (augmentation de ce ratio dans ce cas).

NB : l'élévation de la concentration sérique en LDH-5 dans un contexte hépatique est indépendante de la concentration en CPK, contrairement à ce qui est observé dans un contexte de maladie musculaire.

Maladies musculaires

Les concentrations sériques de LDH et de HBDH s'élèvent en cas d'atteinte de l'intégrité des cellules

musculaires, en cas de dystrophie musculaire et de traumatisme. Cette augmentation de concentration (en général LDH-5) est accompagnée d'une élévation des concentrations sériques en CPK. Dans la myopathie de Duchenne-Erb, on observe une augmentation des isoenzymes LDH-1 à LDH-3 (il n'y a pas d'isoenzyme LDH-5).

■ Maladies rénales

Les atteintes du parenchyme rénal sont également à l'origine d'une élévation des concentrations en LDH. Il peut s'agir d'une glomérulonéphrite, d'un syndrome néphrotique, d'une nécrose tubulaire aiguë, ou du rejet d'une greffe rénale. Les isoenzymes concernées sont en général LDH-3, LDH-4, et LDH-5.

■ Maladies hématologiques

Une augmentation des concentrations sériques en LDH et HDBH peut être observée au cours des anémies, particulièrement des anémies hémolytiques périphériques et des anémies mégaloblastiques. En cas d'hémolyse, les principales isoenzymes concernées sont LDH-1 et LDH-2. La normalisation des concentrations peut permettre de suivre le traitement. En cas d'anémie centrale ou ferriprive, la concentration sérique de LDH ne s'élève pas.

Une augmentation de la LDH sérique est également observée au cours des leucémies myélocyaires, de la maladie de Hodgkin et des maladies du système réticuloendothélial. Dans les lymphomes non hodgkiniens, le suivi de la LDH a été proposé comme outil pronostique.

■ Maladies oncologiques

La concentration sérique en LDH peut être augmentée en cas d'extension locale ou métastasée d'un cancer solide. Dans les tumeurs abdominales ou pulmonaires, il y a une élévation préférentielle de l'isoenzyme LDH-5. Dans les cancers du testicule (séminomes testiculaires) ou de l'ovaire (dysgerminomes), on note une augmentation de l'isoenzyme LDH-1. Dans le cancer du sein, la LDH est l'enzyme la plus constamment élevée ; elle peut être utilisée pour le dépistage des rechutes après intervention chirurgicale.

■ Autres

Une augmentation des concentrations sériques en LDH est observée dans les contextes cliniques suivants : coup de chaleur, ischémie intestinale, pancréatite, maladie du collagène, hypotension, choc cardiovasculaire ou septique.

■ La LDH dans les autres liquides biologiques (non sériques)

La mesure de la LDH urinaire peut permettre de suivre une altération des voies urinaires (cancer, lésion). Dans le sperme, la mesure de l'isoenzyme LDH-4 a été proposée pour le suivi de la fertilité. La mesure de la LDH dans un liquide pleural permet de distinguer un

exsudat (accumulation de liquide par inflammation) d'un transsudat (accumulation de liquide par stase sous-jacente). En cas d'empyème, la concentration pleurale peut être supérieure à 1000 UI/l.

	Exsudat	Transsudat
LDH plevre	> 200 UI/l	< 200 UI/l
Ratio LDH plevre /LDH sérique	> 0,5	< 0,5

L'étude de la répartition des isoenzymes de la LDH a également été proposée dans le liquide céphalorachidien. La concentration des isoenzymes est normalement décroissante de LDH-1 à LDH-5. En cas de méningite bactérienne ou de troubles neurologiques, il peut y avoir inversion avec une concentration décroissante de LDH-5 à LDH-1. En général, une augmentation de LDH dans le LCR est un signe d'encéphalite et de mauvais pronostic.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Kikuchi Y., Kita T., Furuya K., Kato k., *Lactic dehydrogenase isozyme patterns and alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase activities in serum from newborns, patients with ovarian cancer or myocardial infarction*, Cancer Biochem Biophys, 1988, 10:125-129.
- Petersen J.R., Smith E., Okorodudu A.O., Valbuena G., Bissell M.G., *Utilization of LDH isoenzymes in the diagnosis of myocardial infarction*, Clin Lab Manage Rev, 1997, 11:103-106.
- Bouafia F., Draï J., Bienvenu J., Thieblemont C., Espinouse D., Salles G., Coiffier B., *Profiles and prognostic values of serum LDH isoenzymes in patients with haematopoietic malignancies*, Bull Cancer, 2004, 91; E229-E240.
- Dumontet C., Draï J., Bienvenu J., Berard E.N., Thieblemont C., Bouafia F., Bayle F., Moullet I., Salles G., Coiffier B., *Profiles and prognostic values of LDH isoenzymes in patients with non-Hodgkin's lymphoma*, Leukemia, 1999, 13:811-817.
- Levato F., Martinello R., Campobasso C., Porto S., *LDH and LDH isoenzymes in ovarian dysgerminoma*, Eur J Gynaecol Oncol, 1995, 16:212-215.
- Sawane M.V., Kaore S.B., Gaikwad R.D., Patil P.M., Patankar S.S., Deshkar A.M., *Seminal LDH-C4 isoenzyme and sperm mitochondrial activity: a study in male partners of infertile couples*, Indian J Med Sci, 2002. 56:560-566.