

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N° 044/11

**RAPPORT, FONCTION RENALE - VALEURS DU NT-ProBNP
ET DE LA TROPONINE T
(Etude prospective à propos de 73 cas)
Service de Biochimie-Toxicologie, Hôpital Militaire My Ismail Meknès**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/03/2011

PAR

M. ZAKARIA EL KAROUITI

Né le 08 Novembre 1983 à Khénifra

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

BNP - NT-proBNP - Atteinte cardiaque - Troponine T - IRC - Hémodialyse

JURY

M. NAZI MBAREK.....	PRESIDENT
Professeur de Cardiologie	
M. BALOUCH LHOUSSEIN.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Biochimie	
M. BAMOU YOUSSEF.....	} JUGES
Professeur de Chimie-Biochimie	
M. KHATOUF MOHAMMED.....	
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. BONO WAFAA.....	
Professeur agrégé de Médecine interne	

Liste des abréviations

AA	: acide aminé
ANP	: arial natriurétique peptide
Arg	: arginine
ARNm	: acide ribonucléique messenger
BNP	: brain natriurétique peptide
BPCO	: broncho-pneumopathies chronique obstructive
CK-MB	: creatinine kinase membranaire
CPK	: creatinine phospho kinase
ECG	: electrocardiogram
EDTA	: ethylene diamine tetra-acétique
DFG	: débit de filtration glomérulaire
EER	: épuration extra rénale
FEVG	: fraction d'éjection ventricule gauche
GB	: globule blanc
GPMc	: Guanine monophosphate cyclique
GTP	: Guanine tri phosphate
HD	: hémodifiltre
HDC	: hémodialysées chronique
HDL	: High density lipoproteine
HF	: hémofiltre
HTA	: hypertension artérielle
HTAP	: hypertension des artères pulmonaire
HVG	: hypertrophie ventricul gauche
IDL	: high density lipoproteine
IDM	: infarctus du myocarde
IEC	: inhibiteur de l'enzyme de convection

Ile	: isoleucine
IRC	: insuffisance rénale chronique
IRCT	: insuffisance rénale chronique terminal
KD	: clearance diffusive
KoA	: coefficient de transfert de masse par unité de surface
LDL	: low density lipoproteine
KUF	: coefficient d'ultrafiltration
Met	: méthionine
NEP	: endopeptidases neutre
NO	: monoxide d'azote
NPR -A	: récepteur du peptide natriurétique de type A
NPR-B	: récepteur du peptide natriurétique de type B
NPR-C	: récepteur du peptide natriurétique de type C
NT-proBNP	: Fragment N-terminal du brain natriuretique peptide
NYHA	: New York heart association
PAS	: pression artérielle systolique
PKG I	: Proteine kinase G I
PKG II	: Proteine kinase G II
PPACK I	: inhibiteurs de la kalicreine I
PPACK II	: inhibiteurs de la kalicreine II
PTHi	: hormone parathyroïdienne intact
SCA	: syndrome coronaire aigu
SDRA	: syndrome de détresse respiratoire aigu
SRA	: système rénine angiotensine aldostérone
Val	: valine
VEC	: volume extra cellulaire
VG	: ventricul gauche

VIC : volume intra cellulaire
VLDL : very low density lipoproteine
VPN : valeur predictive negative
VPP : valeur predictive positive

Liste des figures

Figure 1 Structure des peptides natriurétique : ANP, BNP, CNP et l'Urodilatine

Figure 2 Le BNP, du gène au peptide active.

Figure 3 Synthèse du BNP et du NT-proBNP.

Figure 4 Type de récepteurs des peptides natriurétique.

Figure 5 mécanisme moléculaire des peptides natriurétiques.

Figure 6 Différent action biologique du BNP.

Figure 7 Action des différents enzymes de clivage du BNP.

Figure 8 BNP de la synthèse jusqu'à l'élimination.

Figure 9 Sites du BNP reconnu par les anticorps employés par baye et shionogi.

Figure 10 Site du BNP reconnu par les anticorps employer par Biosite et berckman.

Figure 11 Sites du BNP reconnu par les anticorps employer par Abbott.

Figure 12 Sites du NT-proBNP reconnus par les anticorps des deux méthodes disponibles.

Figure 13 Stabilité thermique des peptides natriurétiques.

Figure 14 Complexe troponine et tropomyosine .

Figure 15 Libération du complexe Troponine sous l'action des protéases.

Figure 16 Profil évolutive des marqueur cardiaque au cour d'un IDM.

Figure 17 Hémodialyseur.

Figure 18 ECHO : évaluation de la fonction du ventricule gauche

Figure 19 ECHO : calcule de l'index de sphéricité

Figure 20 ECHO : HTAP

Figure 21 ECHO évaluation de la fonction du ventricule droit

Figure 22 ECG

Figure 23 Répartition des patients selon tranche d'âge.

Figure 24 Répartition des patients selon la durée de dialyse

Figure 25 Répartition des patients selon la prise du poids inter-dialytique.

Figure 26 Distribution de différentes données de l'examen clinique

Figure 27 Répartition des patients selon les données de l'échocardiographie.

Figure 28 Répartition des patients selon le taux du NT-proBNP

Figure 29 Courbe de moyenne du NT-proBNP en fonction du sexe.

Figure 30 Courbe de moyenne de NT-proBNP en fonction de l'âge

Figure 31 Courbe de moyenne du NT-proBNP en fonction de la Delta P

Figure 32 Répartition des patients selon les résultats de l'échocardiographie.

Figure 33 Présentation de l'atteinte cardiaque en fonction des groupes.

Figure 34 Répartition des patients selon les résultats de l'échocardiographie.

Figure 35 Diagramme des comorbidité.

Liste des tableaux

Tableau I	dénomination; affinité et localisation des récepteurs des peptides natriurétiques
Tableau II	Tableau comparative BNP et NT-proBNP
Tableau III	différents classe de la maladie rénal chronique
Tableau IV	Classification des membranes selon leur perméabilité et leurs performances.
Tableau V	Données de l'ECG dans l'ensemble de la population étudiée
Tableau VI	Données des examens biologiques chez la population étudiée
Tableau VII	Correlation des résultats des échocardiographie avec le dosage du NT-proBNP
Tableau VIII	corrélacion entre les données de l'ECG et Troponine T.
Tableau IX	Corrélacion entre les données biologiques et les taux de la troponine T

PLAN

INTRODUCTION	11
Partie théorique Revue de littérature	14
Chapitre -I- : BNP et NT -proBNP	15
I /-BNP et NT-proBNP, introduction et généralités	15
II /-Aspects physiologique et physiopathologique des peptides natriurétique.	17
II-1 /synthèse et sécrétion du BNP.....	17
II-2/ Mécanisme d'action	18
II-2-1/Action au niveaux rénal	23
II-2-2/Action aux niveaux vasculaires	23
II-3/ Physiopathologie des peptides natriurétiques	24
II-4/ catabolisme du BNP.....	24
III/-Intérêt du dosage des peptides natriuretique	26
III-1/Intérêt diagnostique	26
III-1-1/ BNP et cœur.....	26
III-1-2/BNP et poumon.....	27
III-1-3/BNP et états de choc	27
III-2/ Intérêt pronostique du BNP.....	28
III-3/intérêt thérapeutique	29
IV : Aspects pré-analytique et analytique du dosage des peptides natriuretique ..	30
IV-1 /méthodes de dosage.....	30
IV-2 / Nature prélèvement et facteurs natriurétique.....	34
IV-2-1/ Nature du tube	34
IV-2-2/ Anticoagulants et facteurs natriurétiques	35
IV-2-3/ anti-protéolytique et facteurs natriuretique	36
IV-2-4/ Stabilité thermique	37
V- BNP ou NT-proBNP	40
VI-Intérêt de la fonction rénale	41
chapitre II : Troponine.....	43
I-introduction et généralités	43
II- Aspect physiologique et physiopathologique	43
II-1/ Aspect physiologique	43
II-2 / Aspect physiopathologique	45
III/ Troponine T ou I	45

IV-aspect préanalytique et analytique	48
IV-1/ nature de prélèvement	48
VI-2 / Méthode de dosage.....	49
VI-3/ interprétation des résultats	50
VI-3-1/ faux positive	50
VI-3-1-1/faux positive analytique	50
VI-3-1-2 /faux positive clinique.....	50
VI-3-2 /faux négative	51
V / Intérêt de dosage	52
V-1/ Intérêt diagnostique.....	52
V-1-1 /Troponines et pathologies cardiaques ischémiques.....	52
V-1-2 /Troponines et pathologies cardiaques non ischémiques	53
V-1-3 /troponine et autre pathologie	55
V-2 / Intérêt pronostique	54
VI / Troponine et insuffisance rénal chronique	55
Chapitre III : Insuffisance rénal chronique et Hémodialyse.....	56
I-/ Insuffisance rénal chronique	56
II-/ Insuffisance rénal chronique et pathologie cardio-vasculaire	57
II-1 / Atteinte périphérique	58
II-1-1/ L'hypertension artérielle (HTA)	58
II-1-2/ L'athérosclérose	58
II-1-3/ L'Etat urémique	59
I-1-3-1/ L'anémie	59
I-1-3-2/ Les troubles de l'équilibre phosphocalcique.....	59
I-1-3-3/ La Dyslipidémie.....	59
II-1-4/ L'hyperhomocystéinémie	60
II-1-5/ L'hyperfibrinémie et les facteurs vasoconstricteurs.....	60
II-2/ L'Atteinte cardiaque	61
II-2-1/ La cardiopathie ischémique.....	61
II-2-2/ L'hypertrophie ventriculaire.....	61
II-2-3/ L'insuffisance cardiaque congestive.....	62
II-2-4/ Péricardite urémique.....	62
III-/Hémodialyse.....	62
III-1/Généralités sur l'hémodialyse.....	62
III-2/ Hémodialyseurs (hémodialyseurs ; hémofiltres)	64

III-3/ Types de membranes selon leur composition biochimique.....	67
III-4/ Les paramètres de l'épuration	67
III-4-1/ La clairance effective du patient vis-à-vis de l'urée	68
III-4-2/ La dose de dialyse	69
IV-4-3/ La dose normalisée de dialyse.....	69
III-5/ Quantification de l'épuration	70
Partie pratique :.....	71
I-Matériel et méthode	72
Dosages biologiques	72
Echocardiographie.....	73
ECG	74
II-Résultats	76
II-1/ PROFIL ÉPIDEMIOLOGIQUE	76
II-1-1/ Âge	76
II-1-2/ Sexe	76
II-2/ PROFIL ANNAMNETIQUE	77
II-2-1/ ATCD cardiovasculaire	77
II-2-2/ Durée de dialyse	77
II-2-3/ Appréciation du poids inter-dialytique	78
II-3/Profil clinique.....	78
II-4/ Profil écho-cardiographique et électro-cardiologique.....	79
II-4-1/ Profile écho-cardiographique.....	79
II-4-2/ Profil électrique	80
II-5/ Profil biologique	81
II-5-1/examen biologique d'orientation général	81
II-5-2/ Marqueur cardiaque.....	82
II-5-1-1/ Le NT-proBNP	82
✓ Corrélation entre les valeurs de NT-proBNP et les données épidémiologique, clinique	82
✓ Corrélation entre les valeurs de NT-proBNP et la prise du poids inter- dialytique	84
✓ Corrélation entre les valeurs de NT-proBNP et les indice écho- cardiographique	84
✓ Corrélation du NT-proBNP avec les données de l'ECG.....	87
✓ Corrélation du NT-proBNP avec les paramètres Biologique	87

II-5-1-2/ La Troponine T.....	87
vCorrélation entre les valeurs de la Troponine T et les indices échocardiographiques.....	87
vCorrélation entre les valeurs de la Troponine T et les résultats de l'ECG	88
vCorrélation entre les valeurs de la troponine T et les données épidémiologique, clinique et biologique	89
II-6/ Comorbidité et facteurs de risque cardiovasculaire	89
III-Discussion	91
III-1/ NT-proBNP	91
v Corrélation entre l'age , sexe, et NT-proBNP	92
v NT-proBNP et donnés échographiques	92
v NT-proBNP et delta P	93
III-2/ Troponine T	94
Conclusion	97
Résumé	98
Bibliographie	103
Annexe	123

INTRODUCTION

La troponine cardiaque reste un marqueur de choix pour le diagnostic et la stratification du risque du syndrome coronarien aigu (SCA). La concentration de ce paramètre peut se retrouver augmentée dans des affections extra cardiaques et en particulier dans l'insuffisance rénale terminale, et le débat est toujours en cours sur cette variation [1, 2]. S'agit-il d'une atteinte cardiaque secondaire à cette pathologie (d'autant plus que le risque de développer une maladie coronarienne est important chez l'hémodialysé) ou tout simplement d'une troponine faussement positive en liaison avec la cinétique de son élimination.

Le N-terminal proBrain natriuretique Peptide (NT-pro BNP) marqueur biologique essentiel de l'insuffisance cardiaque est influencé par la fonction rénale, en effet, il a été rapporté que sa concentration augmente avec la concentration de la créatinine. Cette augmentation chez l'insuffisant rénal peut être due soit à un défaut d'élimination (faux positif) ou à une augmentation effective de la libération de ce peptide suite à une cardiomyopathie hors ou consécutive à l'atteinte rénale [3]; en effet, il est déjà admis que les insuffisants rénaux présente une importante morbidité cardiovasculaire en relation avec l'hypertrophie ventriculaire gauche, due en partie à l'anémie, l'hypervolémie par rétention sodé et l'hypertension artérielle.

La troponine et le NT-ProBNP sont deux marqueurs cardiaques complémentaires qui permettent d'identifier les groupes à haut risque de mortalité chez les patients à SCA, les valeurs décisionnelles comme précisé plus haut sont affectées par la fonction rénale. A fin de conforter et d'enrichir le débat sur ces deux paramètres biologiques aussi importants, nous avons pensé qu'il serait utile de les étudier chez les hémodialysés chroniques dans le but de dégager leur valeur quant à

l'exploration de la fonction cardiaque chez ce groupe de patient à très haut risque cardiovasculaire.

Sur une période de 4 mois (Du 01/09/2010 à 31/01/2011) une série de 73 hémodialysés chroniques de la clinique de néphrologie et d'hémodialyse de Meknès a été explorée par notre équipe de façon concomitante aux niveaux du Service de Cardiologie et du Service de Biochimie - Toxicologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. Les résultats de ce travail prospectif ont été discutés pour en fin aboutir à des éléments de conclusion.

Première Partie

Revue de la littérature

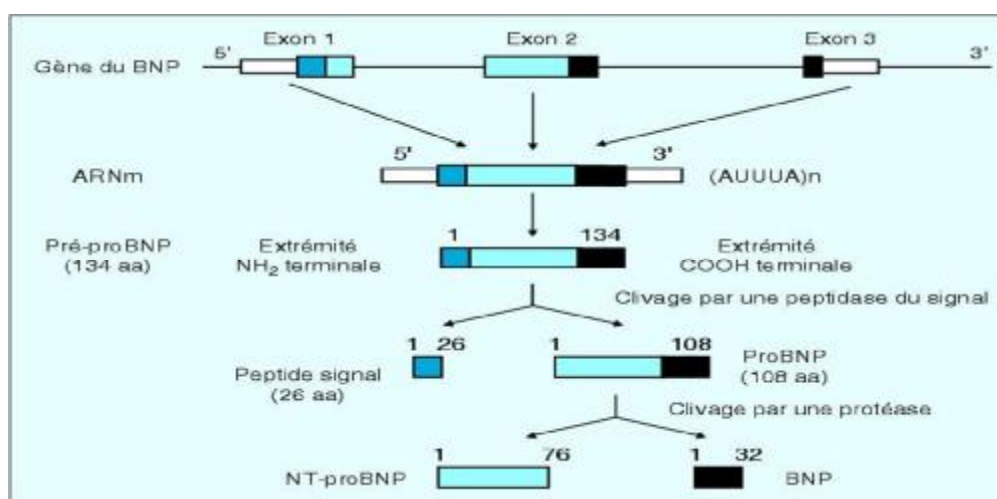
Les peptides natriuretiques les plus validés pour être utilisés actuellement en pratique courante sont le NT-proBNP et le BNP. Ces deux peptides sont produits en quantité équimolaire principalement par les myocytes ventriculaires chez le sujet sain et de façon plus importante chez l'insuffisant cardiaque. En effet, NTproBNP provient du pré-proBNP qui par clivage donne le proBNP lui-même clivé en un fragment N terminal le NT-proBNP et un fragment C terminal le BNP libérés de façon équimoléculaire dans la circulation sanguine. Il existe d'autres sites de production à savoir, le système nerveux central, les poumons, la thyroïde, la rate, l'ovaire. Dans les conditions normales le BNP et NT-proBNP sont secrétés presque totalement par le ventricule gauche. Leurs concentrations augmentent dans l'insuffisance cardiaque [3, 5,6]. Ils sont devenus de ce fait un outil diagnostique incontournable et constituent donc une aide complémentaire au jugement clinique. Ils présentent également un intérêt certain dans le cadre d'une stratification pronostique ainsi que dans le suivi et l'ajustement thérapeutique. Il est à noter que le NT-proBNP est biologiquement inactif mais plus stable dans le temps (90 à 120 mn de demi-vie) que BNP (20 à 22 mn).

II /-Aspects physiologique et physiopathologique des peptides natriurétiques

II-1/ synthèse et sécrétion

Le gène impliqué est situé sur le chromosome 1 (1p36.2) et se compose de trois exons et de deux introns [7] (figure 2).

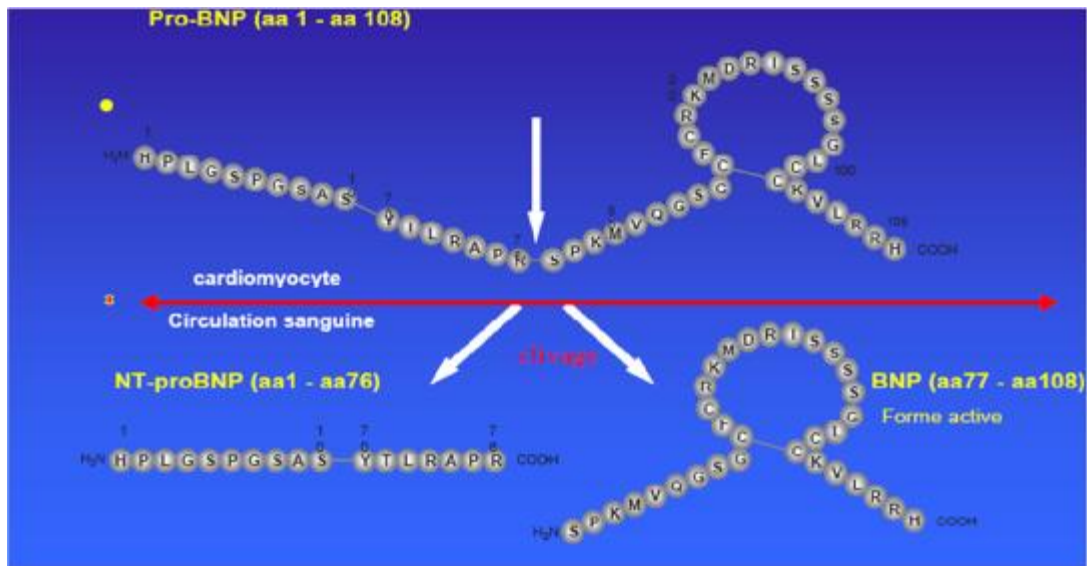
Ce gène code une protéine de 134 acides aminée (AA), le pré-proBNP1-134. Ce précurseur est transformé par clivage enzymatique de son peptide signal (26 AA) en proBNP1-108 (108 AA), une glycoprotéine O-glycosylée.(Figure 2)



(Figure 2): Le BNP et NT-proBNP, du gène au peptide active.

(Anal de biologie clinique V 63 2005)

Une nouvelle phase de maturation nécessitant l'action de protéases, la Furine et la Corine, génère de façon équimoléculaire, d'une part, une partie C terminale, une holoprotéine, le BNP1-32 (32AA), et une partie N terminale, glycoprotéine de 76 AA, le NT-proBNP1-76, sans action biologique connue à ce jour. (figure 3)



(Figure 3): Synthèse du BNP et du NT-proBNP.

(O.Delaroche 12-2008)

La libération du BNP dans le flux sanguin par les myocytes ventriculaires est exclusivement régulée par la modulation de sa synthèse par des mécanismes transcriptionnels, et non par le contrôle de l'exocytose de protéines déjà produites et stockées au niveau vésiculaire. Au niveau auriculaire, des vésicules de stockage sont décrites et participent modérément à la libération du BNP dans le flux sanguin.

Le BNP est produite par les cardiomyocytes des oreillettes et des ventricules, en réponse à une augmentation de la pression pariétale et de l'étirement du muscle cardiaque [8]. Des travaux indiquent que les fibroblastes seraient également des cellules productrices de BNP au sein du tissu cardiaque adulte [9]. D'autres stimuli de sécrétion du BNP ont aussi été rapportés : transforming growth factor , tumor necrosis factor , interleukine-1, lipopolysaccharides et hypoxie cellulaire [10]. Les facteurs natriurétiques sont sécrétés par les myocytes en réponse à une augmentation de l'étirement des fibres myocardiques qui peut être lié à une augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche comme c'est le cas dans l'insuffisance cardiaque. D'autres mécanismes comme les anomalies de la cinétique segmentaire peuvent intervenir. Ainsi, en cas d'ischémie ou de nécrose

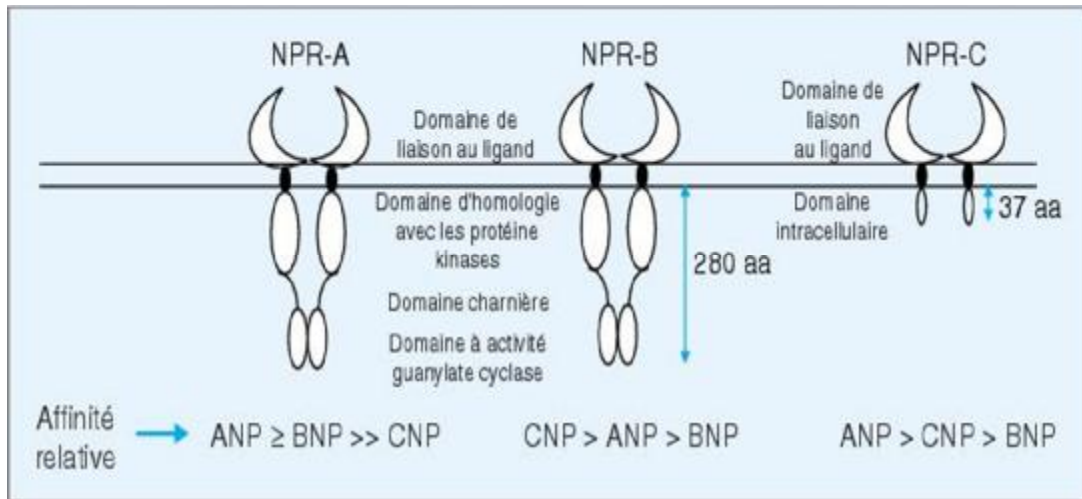
focale, un étirement intense entre la zone hypo- ou akinétique et les zones péri-ischémiques ou périnécrotiques qui restent fonctionnelles peut être observé. L'étirement maximal des fibres provoque la sécrétion de peptides natriurétiques. L'augmentation d'ARNm du pré-proBNP a été ainsi observée dans un modèle ovin d'infarctus au niveau des zones périphériques de l'infarctus, particulièrement pendant les 18 premières heures. Ce mécanisme est très différent de celui conduisant à la libération des marqueurs de nécrose dans le sang comme la troponine. En effet, en cas de nécrose cellulaire, il y a libération passive de troponine dans le sang, la troponine témoignant de la zone nécrosée plus que de la zone « à risque » sur le plan évolutif.

II-2/ Mécanisme d'action

Comme pour l'ensemble des peptides natriurétiques, l'action du BNP passe par la stimulation de récepteurs membranaires à la surface des cellules cibles, définissant ainsi ces molécules comme des hormones.

Actuellement, trois récepteurs aux peptides natriurétiques ont été identifiés (figure 4) :

- § Natriuretic peptide receptor A (NPR-A).
- § Natriuretic peptide receptor B (NPR-B).
- § Natriuretic peptide receptor C (NPR-C).



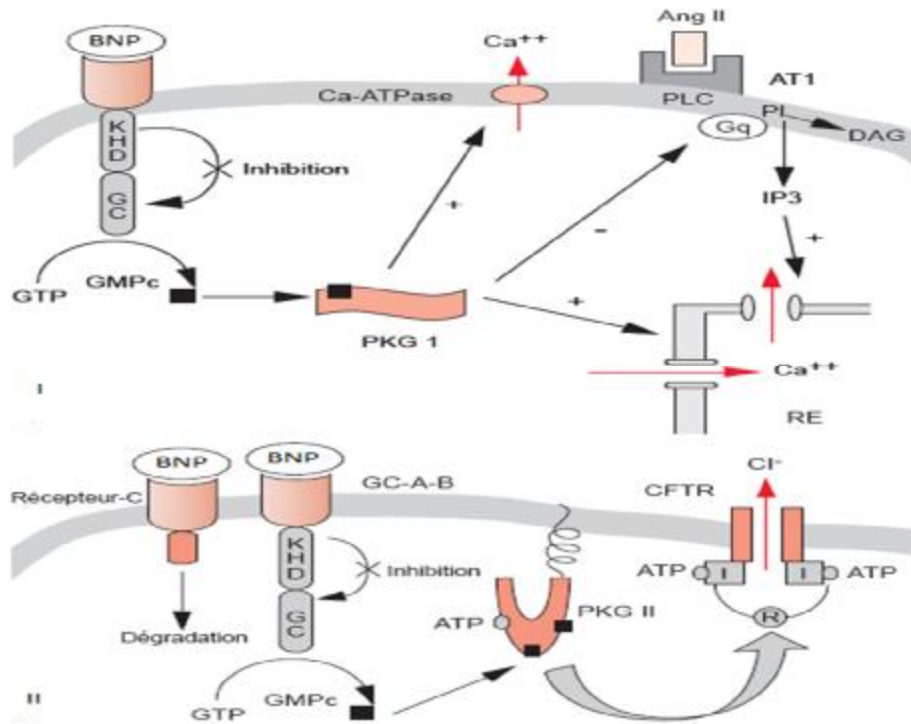
(Figure 4): Type de récepteurs des peptides natriuretiques.

(Anal de biologie clinique V 63 2005)

La GMPc, nucléotide formé à partir du GTP par les guanylates cyclases, recpteurs enzymz à deux formes, la forme membranaire avec des isoformes GC-A et GC-B : GC-A, récepteur de l'ANP (Atrial Natriuretic Peptide secrété par les oreillettes) et du BNP; GC-B, récepteur du CNP (C-type Natriuretic Peptide secrété par le système nerveux central). La forme cytoplasmique particulaire solubl dont le ligand est le monoxyde d'azote NO. La GMPc se lie aux protéines kinases G (PKG) qui deviennent alors actives et induisent la phosphorylation de nombreuses protéines. Actuellement, il existe deux isoformes des PKG:

- Ø La PKG de type I est une enzyme soluble qui transduit de nombreux effets des peptides natriurétiques et du NO au niveau des cellules vasculaires, en particulier la vasorelaxation. Elle est très abondante dans les cellules musculaires lisses, effectrices de la vasomotricité, alors que sa présence dans les cellules endothéliales reste controversée. Au niveau des cellules musculaires lisses, la PKG de type I active phosphoryle le récepteur aux inositols phosphates et les phospholambans, provoquant une baisse du calcium intracellulaire; la PKG-I peut également baisser le calcium en phosphorylant des cibles à

fonctions plus spécifiques comme les canaux calcique-voltage-dépendants, en activant l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, en inhibant la phospholipase C et en activant des canaux K^+ /calcium dépendants [11, 12]. (figure 5)



(Figure 5): mécanisme moléculaire des peptides natriurétiques.

(EMC fonction endocrine du cœur)

- Ø La PKG de type II est une enzyme membranaire essentiellement présente dans les cellules épithéliales où elle transduit l'effet des peptides natriurétiques au niveau rénal, en stimulant la conductance au chlore du régulateur cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) (figure 5). La PKG-II paraît médier l'effet inhibiteur du BNP sur la sécrétion de rénine, sur l'activation de la réabsorption d'eau et de sodium par l'angiotensine II au niveau du tube proximal et également inhiber l'absorption du chlore (Cl^-) dans l'anse ascendante de Henlé, provoquant une augmentation de la diurèse et de la natriurèse [11, 12].

Les peptides natriurétiques ont de larges effets pharmacologiques à différents niveaux du système cardiovasculaire. En plus de son action natriurétique, le BNP est capable de dilater les artères et les veines ainsi inhiber le système rénine-angiotensine-aldostérone à différents niveaux, et le système nerveux végétatif par stimulation vagale afférente.

Tableau I: dénomination; affinité et localisation des récepteurs des peptides natriurétiques.

récepteurs	synonymes	Affinité des PN	Expression tissulaire
NPR-A	NPR1 ou GCA	ANP>BNP>>CNP	Surrénal poumon cerveau rein muscle lisse adipocyte
NPR-B	NPR2 ou GCB	CNP>> ANP>BNP	Cartilage utérus poumon cerveau muscle lisse
NPR-C	NPR3 ou récepteurs de clairance	ANP>CNP>BNP	ubiquitaire

II-2-1/Action au niveau rénal : (figure 6)

L'action principale du BNP sur le rein est une augmentation rapide et transitoire de l'excrétion de sodium et d'eau. De façon similaire, le BNP induit également une augmentation de l'excrétion de phosphate, de calcium, de magnésium, de chlore et de GMPc [13].

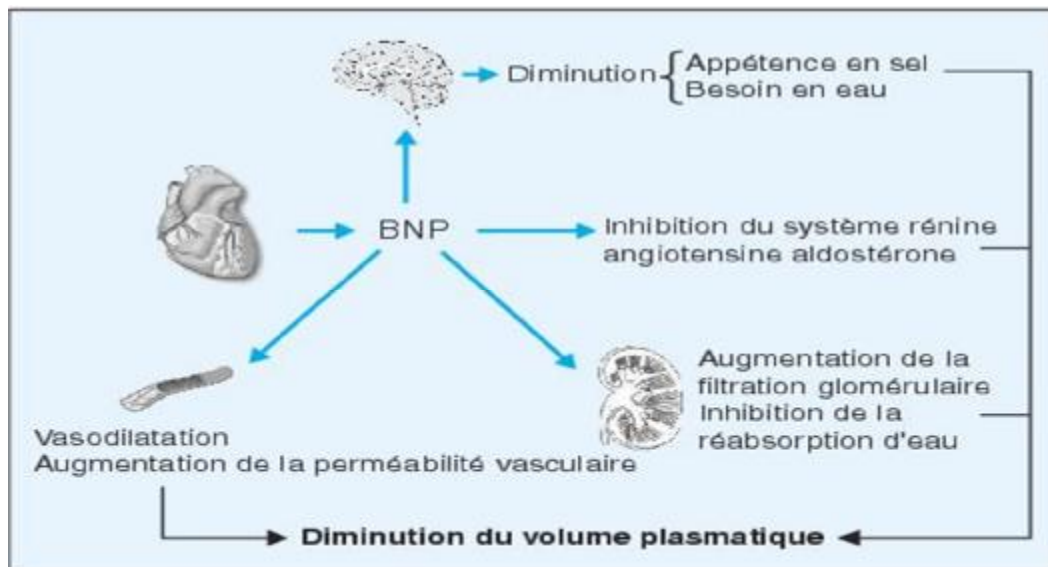
Les effets du BNP sur le rein sont complexes, directs et indirects. Le BNP plasmatique, filtré au niveau glomérulaire, active les GC-A et les GC-B particulières, générant du GMPc, et augmente la filtration glomérulaire.

L'effet du BNP au niveau du glomérule s'explique d'une part, par l'élévation du coefficient d'ultrafiltration glomérulaire et d'autre part, par l'augmentation de la fraction de filtration. Néanmoins, l'augmentation de la filtration glomérulaire ne peut expliquer à elle seule la natriurèse induite par le BNP. L'effet natriurétique et diurétique du BNP peut être indépendant d'une modification du taux de filtration glomérulaire en agissant directement ou indirectement sur la réabsorption de sodium dans les différents segments tubulaires.

L'action endoluminale des peptides natriurétiques, se résume à l'effet inhibiteur sur la sécrétion de rénine.

II-2-2/Action aux niveaux vasculaires (figure 6) :

Dans les cellules musculaires lisses le BNP agit par l'intermédiaire de la GMPc laquelle induit une cascade de phosphorylations par l'intermédiaire de l'activation de la protéine kinase G de type I [11,12] , et par la suite induire une baisse du calcium intracellulaire aboutissant ainsi à la relaxation des fibres musculaire lisse .



(Figure 6) : Différent action biologique du BNP

(Anal de biologie clinique V 63 2005)

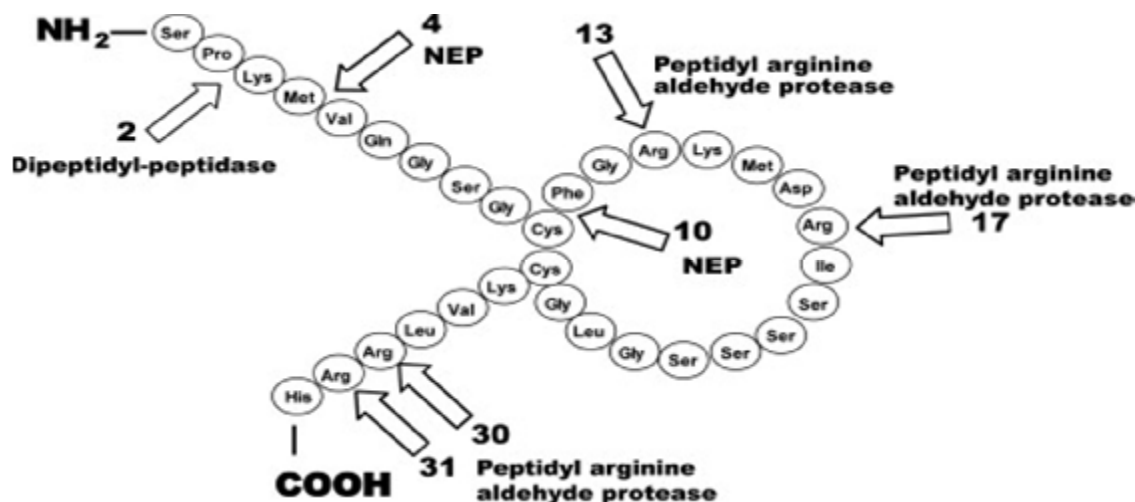
II-3/ Physiopathologie des peptides natriurétiques :

La sécrétion du BNP se fait de façon rapide et importante en réponse à l'étirement des myocytes secondaire à une augmentation du volume ou de pression transmurale du ventricule. D'autres stimuli peuvent aussi provoquer la synthèse du BNP : tachycardie, hormones thyroïdiennes et glucocorticoïdes par exemple.

II-4/ catabolisme du BNP

Le récepteur de clairance des peptides natriurétiques NPR-C situé principalement dans le rein, assure en partie l'élimination de ces peptides. La liaison du facteur natriurétique à ce récepteur forme un complexe qui sera internalisé puis dégradé par les lysosomes et le NPR-C sera ensuite recyclé. En plus de cette élimination rénal ; les peptides natriurétiques son dégradés par des endopéptidases neutre situées en position membranaire (Figure 6), principalement dans le rein, le cerveau, le poumon et les polynucléaires neutrophiles. Ces endopéptidases sont des métalloprotéases utilisant le zinc comme catalyseur. Elles vont agir en coupant dans un premier temps la liaison entre les acides aminés 4 et 5 (Met et Val) puis en

ouvrant la boucle des peptides en clivant la liaison entre les acides aminés 17 et 18 (Arg et Ile). Les peptides sont alors incapables de se lier à leurs récepteurs.

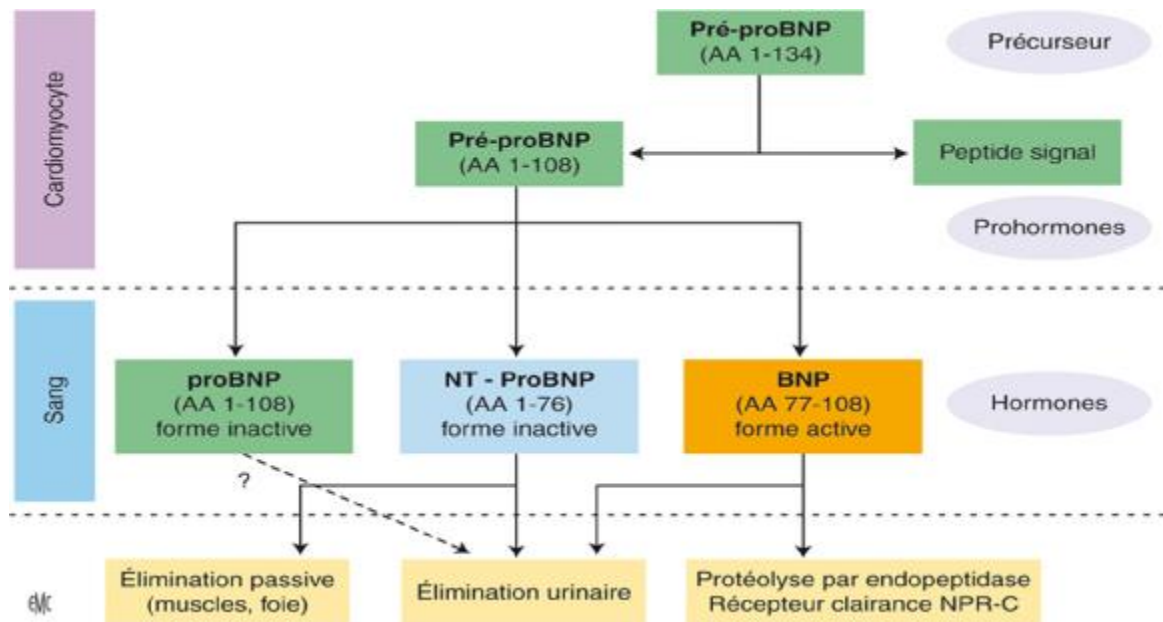


(Figure 7) : Action des différents enzymes de clivage du BNP.

(Immunoanalyse & biologie spécialisée. Août 2007)

L'affinité plus forte de l'ANP par rapport à celle du BNP pour le récepteur NPR-C et les endopeptidases neutres explique sa demi-vie plasmatique faible (4 min pour l'ANP, 22 min pour le BNP); ce qui permet une limitation des effets d'une libération importante de l'ANP lors d'une stimulation.

Le NT-proBNP n'est pas affecté par ces mécanismes de dégradation et présente une demi-vie plasmatique plus importante, supérieure à une heure. Son élimination est strictement rénale par filtration glomérulaire et donc serait plus sensible que le BNP en matière d'insuffisance rénale (figure 8)



(Figure 8): BNP de la synthèse jusqu'à l'élimination

(EMC : fonction endocrine du cœur)

III- / Intérêt du dosage des peptides natriuretique

Il est à noter que le NT-proBNP et le BNP augmentent dans les mêmes situations pathologiques, à prendre en considération juste leurs valeurs de référence et leurs spécificités cinétiques pour conclure.

III-1/Intérêt diagnostique

III-1-1/ BNP et cœur

Le BNP trouve une grande place dans le diagnostique de l'insuffisance cardiaque et surtout la dysfonction cardiaque gauche. Chez les patients présentant une dyspnée aigue, les taux de BNP étaient corrélés avec les stades NYHA (New York heart association) de dyspnée et la gravité de l'insuffisance cardiaque.

Le diagnostic de la dysfonction diastolique semble être également facilité par le dosage du BNP. Une augmentation du BNP a ainsi été trouvée dans différentes situations cliniques associées à une dysfonction diastolique telle que la sténose aortique [14], les cardiomyopathies hypertrophiques ou restrictives [15]. En cas

d'insuffisance cardiaque avec défaillance systolique sévère, le BNP peut aider à faire le diagnostic d'apparition d'une dysfonction diastolique associée [16].

Le BNP augmente aussi de façon significative mais plus modeste dans la plupart des situations où les conditions de charge du ventricule droit sont augmentées, comme dans l'embolie pulmonaire [17], l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [18], et l'hypertrophie ventriculaire droite [19]

III-1-2/BNP et poumon

Dans l'insuffisance respiratoire chronique, essentiellement la BPCO, les taux de BNP sont inversement corrélés à la PaO₂, et diminuent lors de la mise sous oxygénothérapie [20].

III-1-3/BNP et états de choc

Au cours des états de choc, les concentrations plasmatiques des peptides natriurétiques sont élevées quelle qu'en soit l'étiologie. Une concentration de NT-proBNP supérieure à 16 541 ng/L (80 à 100pg/ml) permet de rattacher un choc à une origine cardiogénique avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 100% (VPP de 100% et VPN de 93 %). Quant à une concentration de NT-proBNP supérieure à 3669 ng/L (80 à 100pg/ml), au cours d'un état de choc, elle permet de dépister une dysfonction cardiaque avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 100% (VPP de 100 %, et VPN de 88 %) [21]. De plus, le NT-proBNP possède une valeur pronostique au cours du choc septique [22]; ainsi qu'une valeur diagnostic des atteintes cardiaques consécutives à cette situation (choc septique).

III-2/ Intérêt pronostique du BNP

Le BNP appartient à une catégorie de facteurs pronostiques qui sont modifiables par la thérapeutique. Ils pourraient ainsi servir de marqueur dynamique, reflet de la prise en charge du patient. Le BNP pourrait ainsi devenir le « gold-standard » du suivi de ce type de patients afin de sélectionner ceux à orienter précocement vers la greffe cardiaque [23].

Dans beaucoup d'autres pathologies cardiaques, le BNP présente un intérêt pronostique: angor instable, infarctus du myocarde, rétrécissement aortique [24], suivi post greffe [25]...

Dans l'embolie pulmonaire, des taux de BNP inférieurs à 50 pg/l (80 à 100pg/ml) à l'admission sont prédictifs d'une évolution favorable, avec une excellente valeur prédictive négative. Des taux initiaux élevés, même en l'absence de défaillance hémodynamique, seraient corrélés à une évolution défavorable et à la mortalité à trois mois [26,27].

Dans le choc septique, l'intérêt des peptides natriurétiques, et du BNP en particulier, en tant que marqueurs pronostiques commence à être évalué [28,29]. La persistance de taux élevés de BNP, en rapport avec la non-réversibilité de la dysfonction systolique, pourrait être un marqueur de mauvais pronostic. L'augmentation du BNP ou la persistance de concentrations élevées aux deuxième et troisième jours sont des facteurs de mauvais pronostic lorsque la FEVG est abaissée [30]. Ces résultats peuvent sembler contradictoires avec le fait que l'absence de dilatation VG, mécanisme compensateur de l'insuffisance cardiaque, soit liée aussi à un plus mauvais pronostic dans l'état de choc septique [31]. Les taux élevés de BNP témoigneraient de l'existence d'autres mécanismes de sécrétion du BNP que la dilatation ventriculaire gauche.

Ils pourraient surtout souligner la grande hétérogénéité de la réponse hémodynamique dans ce syndrome. Ainsi, certains survivants d'un état de choc

septique ont rapidement une augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire droite, une baisse des pressions capillaires pulmonaires bloquées et de la pression artérielle pulmonaire, et une diminution du volume du ventricule droit [32]. Tous ces paramètres sont des stimuli reconnus de la sécrétion du BNP. Le BNP pourrait ainsi être un marqueur pronostique reflétant la persistance de la dysfonction cardiaque droite et/ou gauche dans le choc septique.

III-3/intérêt thérapeutique

L'administration de BNP recombinant humain lors d'une décompensation cardiaque gauche diminue la pression capillaire pulmonaire bloquée et les pressions de remplissage, améliore l'index cardiaque, augmente la diurèse, et diminue les taux de noradrénaline et d'aldostérone circulants, ceci de manière dose-dépendante [33]. Cependant, bien qu'il soit moins tachycardisant et arythmogène que la dobutamine, l'intérêt du Nésiritide (peptide natriurétique recombinant de type B est commercialisé dans quelques pays sous le nom de Natrecor* avec l'indication traitement de l'insuffisance cardiaque en décompensation aigue.) par rapport aux thérapeutiques actuelles n'est pas clairement établi, et la survenue fréquente d'hypotension est un facteur limitant à son utilisation.

Les inhibiteurs des endopeptidases qui bloquent la dégradation du BNP ont également été essayés pour leur propriété antihypertensive [34].

L'omapatrilat est un inhibiteur non sélectif d'enzymes de conversion qui dégrade l'angiotensine I en angiotensine II, et de l'endopeptidase neutre, qui dégrade la bradykinine et les peptides natriurétiques, intéressant dans le traitement de l'hypertension artérielle mais non supérieur aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion [35].

Enfin, du fait de leur effet vasodilatateur et de leur demi-vie courte, les peptides natriurétiques ont été essayés par voie inhalée dans le traitement

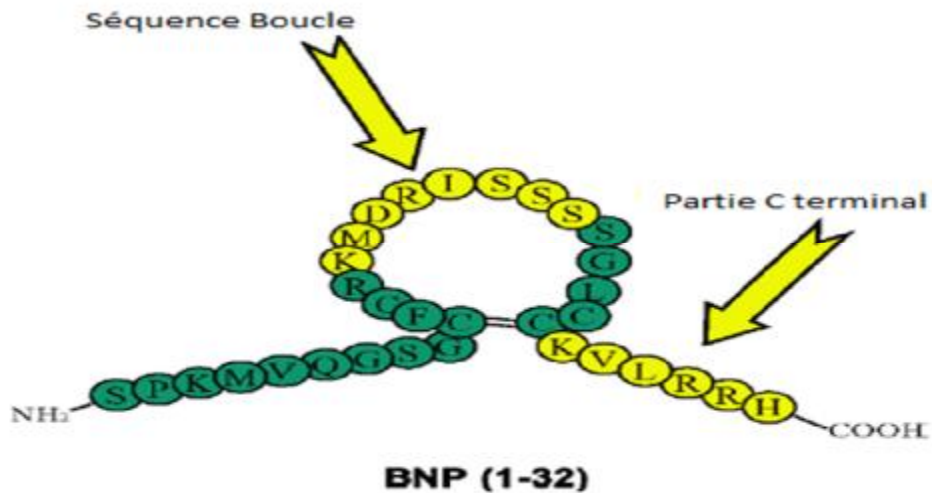
symptomatique du syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA), en comparaison au monoxyde d'azote [36]. Malheureusement, l'inhalation d'ANP n'a généré aucun effet hémodynamique sur l'oxygénation, malgré une augmentation significative des taux sanguins d'ANP. Aucune expérience avec le BNP n'a été rapportée à ce jour.

IV : Aspects pré-analytique et analytique du dosage des peptides natriuretiques :

IV-1 /méthodes de dosage

Les dosages du BNP sont fondés sur des techniques immunométriques de type « sandwich » qui n'emploient pas tous les mêmes anticorps. Trois associations d'anticorps différents sont utilisées par différents fournisseurs. Il est important de noter que chacun d'entre eux a fait le choix du BNP ou du NT-proBNP: de ce fait, aucun automate ne dispose de trousse pour doser les deux marqueurs simultanément.

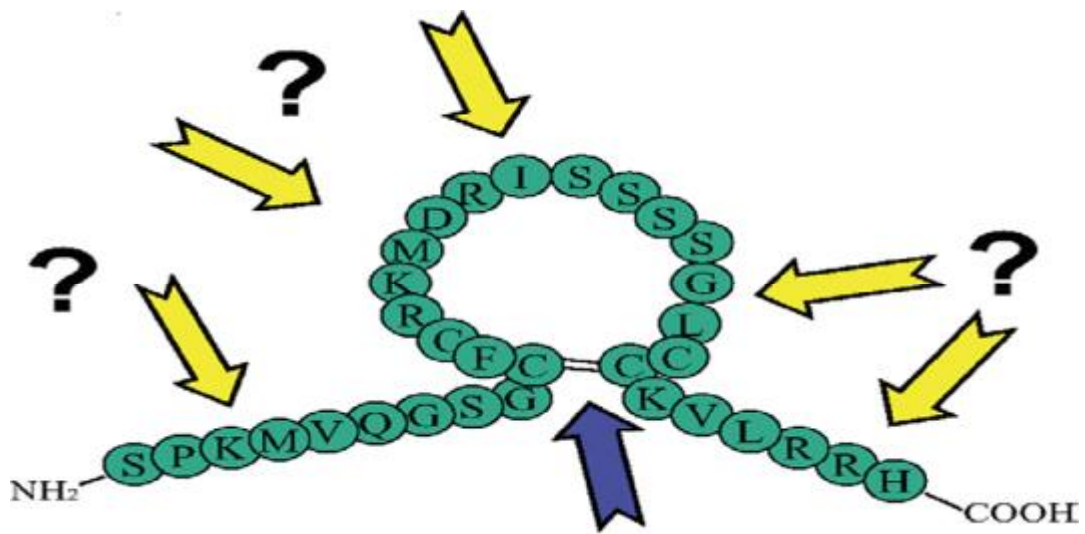
Développée par Shionogi, la trousse radio-immunologique Shionoria®BNP fut historiquement la première trousse de dosage du BNP. Elle emploie deux anticorps reconnaissant l'un une séquence de la partie C-terminale (résidus 27-32) et l'autre une séquence de la boucle (résidus 14-21) (Figure 8).



(Figure 9) : Sites du BNP reconnu par les anticorps employés par Bayer et Shionogi.

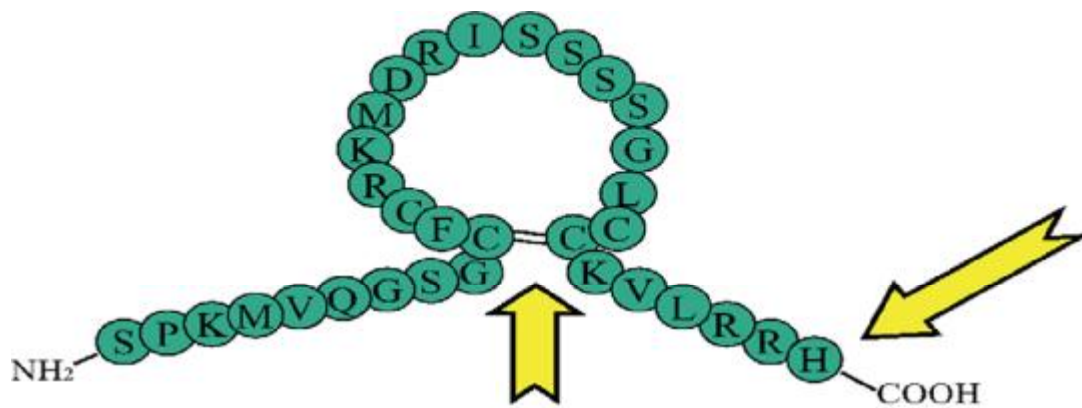
(E. Ruppé et al. / Immuno-analyse & Biologie spécialisée 20 (2005) 78-85)

Cette combinaison d'anticorps est utilisée par Bayer dans l'Advia Centaur® et l'ACS® 180. Les méthodes Biosite (Triage®) et Beckman (Synchron LX 725®, UniCel DxL 800®, Access II®) utilisent un anticorps monoclonal de capture reconnaissant le pont disulfure et un panel d'anticorps murins dits « omniclonaux » qui peut être assimilé à un mélange d'anticorps monoclonaux reproductible d'un lot à un autre (données Biosite). Ces anticorps reconnaissent plusieurs épitopes du BNP dont la séquence précise n'est pas connue (Figure 9) [37]. L'automate AxSYM® (Abbott) utilise deux anticorps monoclonaux : l'un dirigé contre le pont disulfure et l'autre contre l'extrémité C-terminale du BNP (Figure 10). Les différences entre les épitopes auraient une conséquence dans les différences de stabilité du BNP in vitro trouvées entre ces méthodes enzymatiques. Au niveau analytique, ce clivage pourrait entraîner une modification d'affinité des anticorps reconnaissant la partie N-terminale et donc affecter les résultats des méthodes Biosite et Beckman [38,39].



(Figure 10): Site du BNP reconnu par les anticorps employés par Biosite et berckman.

(E. Ruppé et al. / Immuno-analyse & Biologie spécialisée 20 (2005) 78-85)



BNP (1-32)

(Figure 11): Sites du BNP reconnu par les anticorps employés par Abbott.

(E. Ruppé et al. / Immuno-analyse & Biologie spécialisée 20 (2005) 78-85)

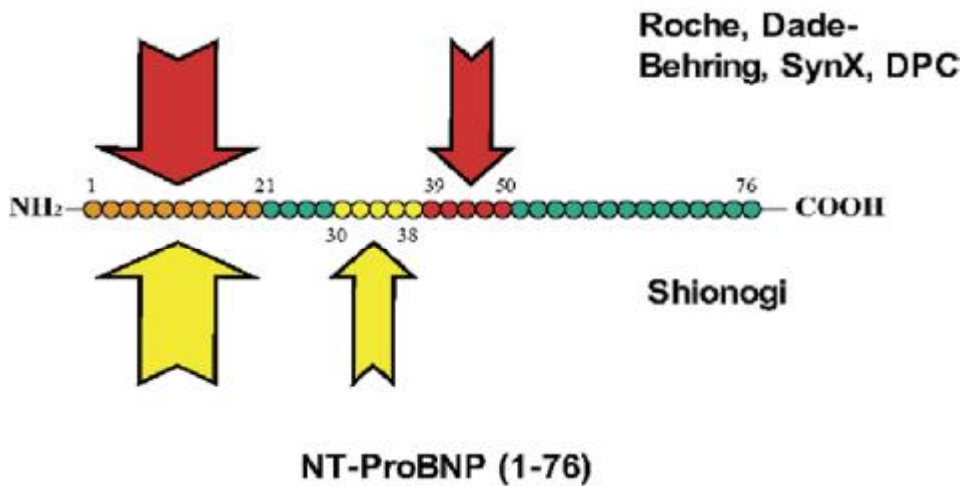
Pour le NT-proBNP, il existe deux méthodes « sandwich » de dosage (Shionogi et Roche) et une méthode fondée sur un dosage par compétition (Biomedica Gruppe). La méthode par compétition correspond à la première génération de dosage du NT-proBNP et la méthode non-compétitive présente plus d'intérêt dans ses performances analytiques [40].

Les méthodes développées par Shionogi et Roche ont un anticorps en commun reconnaissant les acides aminés 1 à 21 et deux anticorps différents, l'un reconnaissant la séquence 30–38 (Shionogi) (Figure 11) et l'autre la séquence 39–50 (Roche Elecsys®) (Fig. 3) [41,40,42]. Cette même association d'anticorps est utilisée par Dade-Behring (RxL® HM, XpandHM®, Stratus® CS), SynX (Nexus Dx® CHF POC) et DPC (Immulite® 2000).

Les deux méthodes par compétition de Biomedica Gruppe reconnaissent des épitopes différents. La méthode EIAMidproBNP reconnaît ainsi la séquence 8–29 et la méthode EIA-proBNP reconnaît la séquence 32–57.

La méthode développée par Shionogi n'a pas été automatisée. Le dosage du NT-proBNP en dehors de la RIA utilise donc un seul panel d'anticorps.

Le NT-proBNP circule dans le sang sous différentes formes, la principale est une forme dont les parties N-terminale et C-terminale sont tronquées [39]. Or la méthode de dosage disponible utilise un anticorps reconnaissant des acides aminés de la partie N-terminale. Si d'autres méthodes de dosage du NT-proBNP sont mises au point en utilisant des anticorps reconnaissant des sites centraux sur les peptides, une hétérogénéité des résultats des dosages de NT-proBNP entre ces méthodes et la méthode disponible est à prévoir.



(Figure 12) : Sites du NT-proBNP reconnus par les anticorps des deux méthodes disponibles (E. Ruppé et al. / Immuno-analyse & Biologie spécialisée 20 (2005) 78-85)

IV-2 / Prélèvement et facteurs natriurétique

IV-2-1/ Nature du tube

Le choix du matériau du tube de prélèvement pose la question du rôle de l'activation de la phase contact de la coagulation et de la kallibréine dans la dégradation du BNP [44]. Cette activation est favorisée par l'existence sur les parois du tube en verre d'une surface de charge négative. La dégradation du BNP serait liée à l'activation de la kallibréine : l'emploi de tubes en polyéthylène tétraphthalate (PET) ou en silicone, non activateurs de la phase contact, entraîne une meilleure stabilité du BNP [38,44,45].

L'allongement de la conservation in vitro du BNP par l'emploi d'inhibiteurs de kallibréine (PPACK I et PPACK II) confirme le rôle de la kallibréine dans l'activation de la dégradation du BNP [38]. Le BNP peut donc être recueillie sur tube PET ou siliconé. De même, pour la manipulation du plasma (décantation par exemple), le matériel en verre doit être banni au profit du plastique [44].

Ces observations ont été effectuées en dosant le BNP avec les anticorps de Shionogi (Shionoria®BNP ou Centaur®). Chez Abbott, le recueil sur tube en plastique

est également préconisé. Pour le BNP dosé avec le système Triage® aucune différence entre le verre et le plastique n'a été observée. Ceci pourrait être expliqué à nouveau par l'emploi d'anticorps reconnaissant des épitopes différents. Ainsi pour les systèmes Triage® ou Beckman, le recueil du sang peut se faire indifféremment sur tube plastique ou sur tube en verre, sans que les concentrations de BNP soient modifiées (données fournisseurs).

Le matériau du tube n'intervient pas dans la stabilité du NT-proBNP. Le sang peut donc être recueilli indifféremment dans des tubes en plastique ou en verre en vue du dosage de ce peptide. Il est en pratique recueilli le plus souvent sur tubes en verre [42,46].

IV-2-2/ Anticoagulants et dosage des facteurs natriurétiques :

L'activation des facteurs de la coagulation, principalement la kallikréine, augmente la dégradation du BNP [44]. Ainsi, le sang prélevé en vue d'un dosage de BNP doit être recueilli sur des tubes contenant un anticoagulant. Le choix de cet anticoagulant s'est principalement porté sur l'EDTA, chélateur de cations divalents [47]. Cette propriété lui confère à la fois une activité anticoagulante par chélation du calcium mais également une activité inhibitrice des endopeptidases neutres par chélation du zinc qui empêche la dégradation du BNP. Cependant, il apparaît que les endopeptidases neutres auraient un rôle mineur dans la stabilité in vitro du BNP [38]. Ces enzymes étant en position membranaire, l'EDTA pourrait tout de même être impliqué dans la protection du BNP tant qu'il est au contact des neutrophiles, c'est-à-dire avant la centrifugation. Ainsi le résultat du dosage du BNP dosé par méthode Triage® sur sang total avec l'EDTA comme anticoagulant n'est pas différent du dosage effectué sur plasma recueilli avec le même anticoagulant (données Biosite). L'EDTA serait donc impliqué dans la protection du BNP dans l'étape précentrifugation, période pendant laquelle le BNP est en contact avec les polynucléaires porteurs d'endopeptidases membranaires [38,48]. D'autres

mécanismes de dégradation du BNP non inhibés par l'EDTA entrent en jeu, d'où l'intérêt de l'utilisation d'antiprotéolytiques plus ciblés [38].

Pour le NT-proBNP, l'existence d'une différence de stabilité entre plasma et sérum n'est pas démontrée. Les plus grands écarts trouvés sont de l'ordre de 4 % entre le sérum et le plasma hépariné, sans grande répercussion clinique [48, 45].

Une stabilité du NT-proBNP dans le sérum à température ambiante a été démontrée jusqu'à une semaine pour certains auteurs. Mais dans le cas où le sérum est non décanté, une baisse de la concentration en NT-proBNP (-10 % en 72 heures) est observée [49]. Selon ces mêmes auteurs, cette diminution n'a pas de répercussion clinique notamment vis-à-vis de la large variabilité interindividuelle observée dans les résultats des dosages de NT-proBNP [45]. Cependant il semble préférable de décanter le sérum après centrifugation si le dosage ne peut être réalisé dans les 24 heures. Par ailleurs, les valeurs du NT-proBNP sont plus faibles en présence d'EDTA par rapport aux valeurs observées sur plasma hépariné (-10 % selon Roche) [50]. Enfin, aucune différence significative n'a été notée entre les tubes avec gel séparateurs, et les tubes secs « classiques » [42]. Il ne semble pas y avoir d'adsorption des facteurs natriurétiques sur le gel [42]. Le dosage du NT-proBNP semble donc pouvoir être réalisé indifféremment sur les différents types de tubes, sans variation importante de stabilité

IV-2-3/ anti-protéolytique et facteurs natriuretique :

L'aprotinine (inhibiteur de sérine-protéase) a longtemps été recommandée pour augmenter la stabilité in vitro du BNP, cette attitude est aujourd'hui contestée. L'adjonction au prélèvement d'aprotinine semble inefficace pour allonger la stabilité in vitro du BNP [38,48,51]. Cependant, si la congélation d'échantillons en vue d'un dosage de BNP est nécessaire l'effet stabilisateur l'aprotinine est significative lorsque la durée de conservation est supérieure à un mois à -20 °C [51,52].

D'autres antiprotéolytiques semblent être efficaces pour empêcher la dégradation du BNP comme les inhibiteurs protéasiques compétitifs, riches en arginine, l'antipaïne et la leupeptine qui interfèrent avec les sites de clivage privilégiés du BNP au niveau de ses quatre résidus arginines [38].

Ces inhibiteurs se sont montrés efficaces pour la méthode de dosage de Bayer, utilisant des anticorps dirigés contre des sites particulièrement sensibles à un clivage au niveau des arginines. Mais, il n'est pas démontré que ces deux inhibiteurs puissent augmenter la stabilité in vitro du BNP si l'on utilise les méthodes employées par Biosite et Beckman, pour lesquelles le clivage en C-terminal influe peu sur la liaison avec l'anticorps [38]. Ces inhibiteurs pourraient être efficaces avec la méthode Abbott dont les épitopes recouvrent des sites de clivage enzymatiques.

Les inhibiteurs PPACK I et PPACK II (inhibiteurs de la kallibréine), inhibiteurs spécifiques respectivement de la thrombine et de la kallibréine, se sont révélés également très efficaces pour augmenter la stabilité in vitro du BNP.

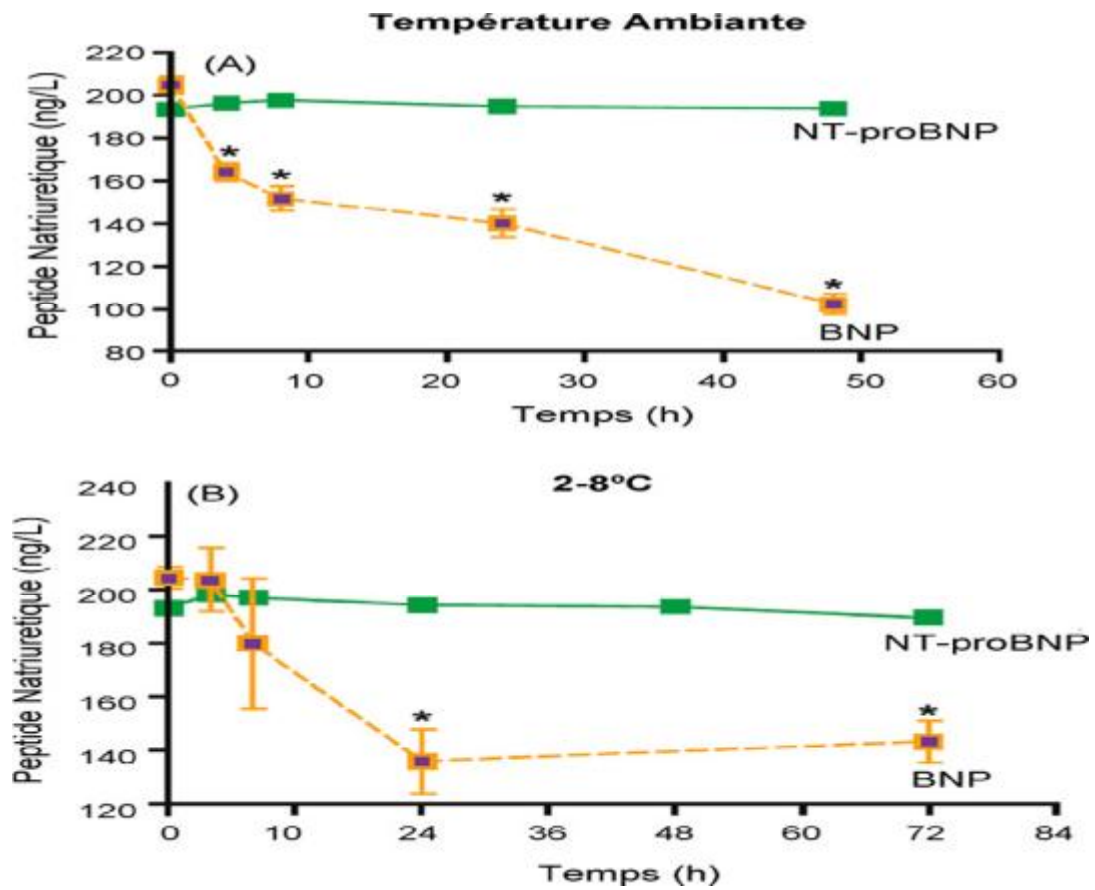
Ceci confirme donc le rôle de l'activation des kallibréines dans la dégradation in vitro du BNP. Cependant ces différents inhibiteurs sont inefficaces sur les endopeptidases. Ces inhibiteurs de protéolyse n'interviennent pas non plus sur le clivage des deux acides aminés N-terminaux (Ser et Pro) du BNP [38]. Les transformations in vitro du BNP n'impliquent donc pas les mêmes acteurs qu'in vivo, étant donné l'allongement conséquent de la stabilité in vitro du BNP induit par l'emploi de ces inhibiteurs.

Pour le NT-proBNP, l'emploi de tels inhibiteurs n'est pas étudié car sa demi-vie in vitro est suffisamment importante pour les contraintes courantes d'un laboratoire.

VI-2-4/ Stabilité thermique

La température influence la stabilité du BNP mais l'hétérogénéité des résultats obtenus par les études effectuées ne permet pas une conclusion précise [48]. Le BNP

exogène dosé par méthode Shionoria® BNP avait une durée de vie in vitro à température ambiante de 24 heures, résultat retrouvé avec le BNP endogène dosé par la même méthode. Il est à noter que le BNP exogène de synthèse est connu pour être moins stable in vitro que le BNP endogène [50]. Avec les dosages Biosite et Beckman la durée de vie in vitro à température ambiante serait de l'ordre de quatre heures. Cette différence serait imputable au clivage des deux résidus N-terminaux modifiant un des épitopes reconnus. À 30°C par méthode Shionoria®BNP, le BNP n'est stable que 12 heures. À température ambiante le NT-proBNP a une durée de vie supérieure à 72 heures. Certains auteurs annoncent une durée de vie de sept jours dans ces mêmes conditions et de 21 jours à 4 °C. La définition du critère de stabilité (variation maximale tolérable) entre ces études est à l'origine de ces différences [49,48]. (figure 13)



(Figure 13) Stabilité thermique des peptides natriurétique.

Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 58 (2009) 165-179

V- Doser BNP ou NT-proBNP :

Le NT-proBNP et le BNP ont tous les deux montré une très grande utilité clinique en cas d'utilisation dans le diagnostic de la dysfonction cardiaque. Le NT-proBNP plus stable que l'hormone active BNP, est couramment utilisé comme marqueur de diagnostic dans l'hypertrophie ventriculaire gauche, la dysfonction systolique et diastolique et le pronostic dans une variété des états de maladies cardiaques, le syndrome coronarien aigu, l'insuffisance cardiaque congestive.

Du point de vue dosage, il ya une différence dans la stabilité et les caractéristiques du BNP et NT-proBNP après la collecte des échantillons de patients. Les données indiquent que les mesures in vitro du NT-proBNP sont plus stables par rapport à ceux de BNP. Au réfrigérateur, BNP est stable dans l'EDTA sur sang total ou plasma pour un maximum de 24 heures; et pour plasma congelé le BNP est stable pendant environ 3 mois alors que le NT-proBNP est stable pendant 3 jours pour plasma ou sérum conservé à température ambiante; et sur congélation à -70°C le NT-proBNP est stable pour des années.

Les deux tests NT-proBNP et le BNP sont touchés par la clairance rénale. Néanmoins, ils restent utiles comme marqueurs cardiaques pronostiques chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. [51 ; 54] Les niveaux mesurés de NT-proBNP sont généralement de 60 à 100 fois supérieures à celles de la BNP, qui peut conférer un avantage de diagnostic pour le NT-proBNP, cette relation est perçue dans tous les états pathologiques cardio-vasculaires, même si au départ, le NT-proBNP et les niveaux de BNP peuvent être à peu près équivalentes. En réponse au stress du myocarde, la hausse du NT-proBNP est souvent de plusieurs ordres de grandeur plus élevée que le BNP. Cela peut aussi refléter la demi-vie prolongée de NT-proBNP et les mécanismes multiples d'élimination du BN par rapport au NT-proBNP.

(Tableau II): Quelques éléments de comparaison BNP et NT-proBNP.

Caractéristique	BNP	NT-proBNP
Activité biologique	inactifs	Inactifs
Poids moléculaire	32 acides aminés	76 acides aminés
½ vie plasmatique	18-20 minutes	90-120 minutes
Stabilité thermique	4 heures	72 heures
Élimination	Rénale, NPR-C NEP,	Rénale

VI-La fonction rénale et peptides natriuretiques

La fraction d'extraction glomérulaire est équivalente pour le BNP et le NT-proBNP [55,56]. Une augmentation de BNP et de NTproBNP proportionnelle à l'altération de la fonction rénale a été mise en évidence [57], ce qui pouvait modifier la valeur des seuils, en particulier chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73m² [58,59]. L'effet de la dialyse rénale sur les concentrations des peptides natriurétiques dépend des modalités de cette opération.

L'influence de l'IR sur les concentrations respectives de BNP et de NT-proBNP est controversée. La concentration plasmatique du NT-proBNP est légèrement plus affectée par l'IR que celle du BNP, toutefois les performances diagnostique et pronostique de ces deux peptides sont équivalentes [60,61]. Chez des patients dyspnéiques ayant une IR, le NT-proBNP garde un fort pouvoir diagnostique et pronostique [62]. Les concentrations de BNP et de NTproBNP restent significativement plus élevées dans la dyspnée d'origine cardiaque par rapport à celle d'origine non cardiaque quel que soit le degré d'IR [63]. Les valeurs prédictives

d'évènements cardiovasculaires du NT-proBNP et de la fonction rénale sont additives. La possibilité d'utiliser un seuil différent a été proposée chez les patients à fonction rénale altérée [63,60].

Ø chapitre II : Troponine

I-Généralités

La troponine est une protéine de structure des myofibrilles du muscle squelettique et cardiaque. C'est un complexe de trois sous-unités T, I et C. Elle est détectée dans le sang sous de nombreuses formes, après un infarctus du myocarde. Le dosage de la Troponine I ou de Troponine T fait appel à des techniques immunométriques utilisant des anticorps cardiospécifiques. Leur grande sensibilité permet un diagnostic précoce d'un infarctus du myocarde, et de s'informer sur le pronostic de l'angor instable. C'est actuellement le marqueur le plus fiable de souffrance myocardique. Du fait de sa cardio-spécificité, le dosage de la troponine cardiaque, qu'il s'agisse de la troponine I ou de la troponine T, a maintenant remplacé celui de la créatine kinase MB (CK-MB). En effet, la troponine I cardiaque ainsi que la troponine T cardiaque sont reconnues aujourd'hui comme des marqueurs a priori « 100 % spécifiques » du cardiomyocyte ; une nécrose du muscle cardiaque même minime est ainsi détectable biologiquement.

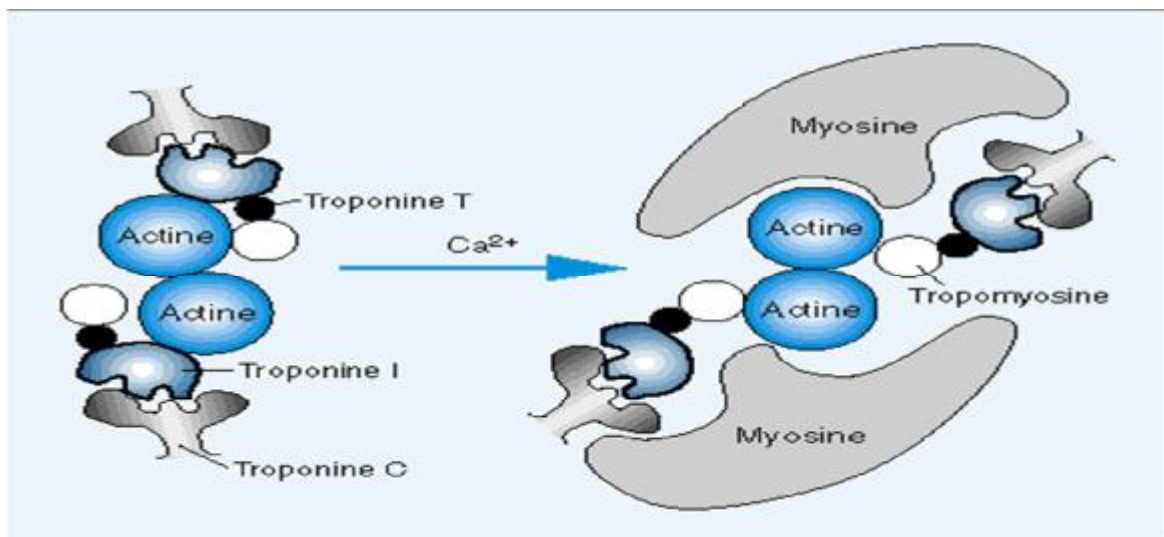
II- Aspect physiologique et physiopathologique :

II-1/ Aspect physiologique :

Le filament du myocyte est composé d'actine, de tropomyosine, et du complexe troponine qui est constitué de trois protéines, la troponine C qui fixe le calcium, la troponine T liée à la tropomyosine et la troponine I qui s'occupe de la régulation de l'interaction actine-myosine. (figure 14). Ce complexe est intégral pour la contraction du muscle squelettique et cardiaque, mais pas pour le muscle lisse. La troponine est retrouvée au niveau du muscle squelettique et du muscle cardiaque, mais les versions spécifiques diffèrent entre ces deux types de muscles. Trois sous-unités de la protéine sont à distinguer:

- ✓ Troponine C : sous-unités responsable de la liaison avec le calcium. Une fois le calcium lié le complexe troponine-calcium se déplace et cesse d'empêcher la liaison entre la myosine et l'actine.
- ✓ Troponine I : sous-unités responsable de l'inhibition de la liaison entre la myosine et l'actine (en masquant le site de l'actine qui sert à la liaison avec la myosine). Elle a donc une fonction inhibitrice qui a pour effet d'amorcer la décontraction musculaire.

Troponine T : sous-unités responsable de la liaison avec la tropomyosine.



(figure 14): Complexe troponine et tropomyosine .

(Marqueurs du SCA 58 (2009) 165-179)

Les différentes sous-unités remplissent différentes fonctions :

- ✓ Troponine C grippages aux ions de calcium pour produire un changement de conformational de TnI.
- ✓ Troponine T grippages à la tropomyosine, les enclenchant pour former un complexe de troponine-tropomyosine .
- ✓ Troponine I grippages à l'actine dans les myofilaments minces pour tenir le complexe de troponine-tropomyosine en place

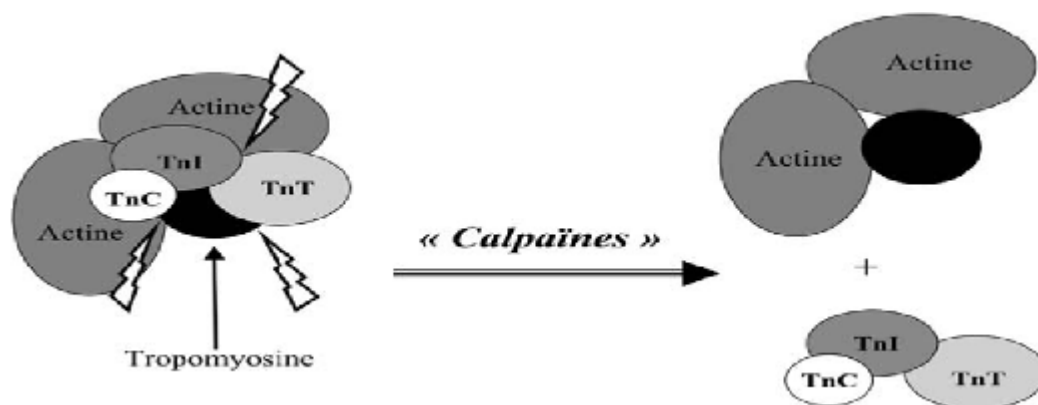
II-2 / Aspect physiopathologique :

La troponine est normalement présente à de très faibles concentrations dans le sang, elle est dégradée par des protéases lysosomiales. Après une nécrose myocardique, la troponine T libre est retrouvée dans le sang, mais la majorité est sous forme de complexes binaires (I-C) ou ternaires. Cette troponine provient du pool myofibrillaire qui est relargué secondairement à la rupture du sarcolemme. Elle représente donc un véritable témoin d'une destruction de la myofibrille. Il existe, par ailleurs, un pool cytoplasmique de troponine T libre, rapidement et transitoirement libéré dans la circulation sanguine secondairement à l'augmentation de la perméabilité membranaire après souffrance cellulaire [64]. Les dosages actuels reconnaissent toutes les formes circulantes de troponine T. L'intérêt du dosage de troponine T et I, par rapport aux autres marqueurs cardiaques (CPK, CK-MB, myoglobine) est leur forte spécificité myocardique (absence d'élévation dans les désordres musculaires) et sa relative indépendance vis-à-vis de la fonction rénale et hépatique [65].

III/ Troponine T ou I

Au cours de ces 15 dernières années, le développement des techniques de purification des anticorps monoclonaux a rendu possible la réalisation de trousse de dosage massive de protéines différant seulement par un petit nombre d'acides aminés. Un des exemples les plus marquants concerne le développement de trousse de dosage des troponines T et I remplaçant aujourd'hui celui de la créatine kinase MB (CKMB) pour le diagnostic biologique d'une nécrose de la cellule musculaire cardiaque. En effet, la composition en acides aminés de la CK-MB exprimée dans les cellules musculaires est identique qu'il s'agisse de la cellule musculaire striée des muscles squelettiques (myocyte) ou de la cellule musculaire du

muscle strié cardiaque (cardiomyocyte); la relative cardiospécificité de la CK-MB est en fait liée à sa forte expression dans les fibres musculaires à forte capacité oxydative : 20 % de l'activité créatine kinase totale proviennent ainsi de cet isoenzyme dans le muscle cardiaque contre seulement 1 à 6 % dans le muscle strié squelettique [66]. Une augmentation de la concentration de la CK-MB dans le sérum peut être non seulement la conséquence d'une nécrose du cardiomyocyte, mais également celle d'une nécrose du myocyte. Tel n'est pas le cas pour les troponines T et I cardiaques. En effet, trois isoformes différentes existent aussi bien pour la troponine T que pour la troponine I, chaque isoforme étant spécifique d'un type de fibre [67] : un premier isoforme est spécifiquement exprimée dans les fibres lentes du muscle strié squelettique, un deuxième dans les fibres rapides du muscle strié squelettique et un troisième dans les fibres du muscle cardiaque.

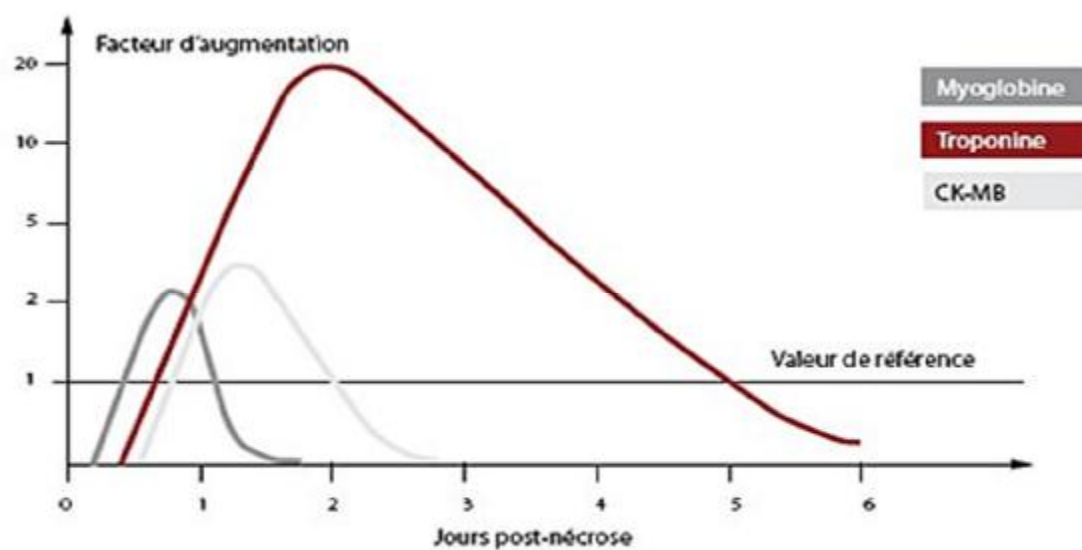


(Figure15) : Libération du complexe Troponine sous l'action des protéases.

(La revue de medecine interne 25-2004, 115-123)

Par exemple, l'isoforme cardiaque de la troponine I possède 31 acides aminés supplémentaires à son extrémité N-terminale par rapport à ceux exprimés dans le muscle strié squelettique; de plus, sa séquence en acides aminés ne présente que 60 % d'homologie avec ces dernières: il a été ainsi possible de purifier des anticorps 100 % spécifiques de l'isoforme cardiaque et de les utiliser dès la commercialisation

des premières trousse de dosage. Les différences de séquence en acides aminés entre les trois isoformes sont plus faibles pour la troponine T expliquant la difficulté d'obtention d'anticorps 100 % spécifiques de l'isoforme cardiaque. Lors d'un syndrome de rhabdomyolyse par exemple, la troponine T libérée de manière massive par le muscle strié squelettique pouvait être ainsi « étiquetée » à tort troponine T cardiaque avec la première trousse commercialisée, ce qui n'est plus le cas depuis la commercialisation de la trousse de deuxième génération [68,69]. Aujourd'hui, le dosage de la troponine T cardiaque est donc spécifique du cardiomyocyte.



(Figure16): Profil évolutive des marqueur cardiaque au cour d'un IDM.

IV-Aspect préanalytique et analytique

IV-1/ Nature de prélèvement

L'échantillon préférentiellement retenu de façon générale pour l'immunoanalyse est le sérum. Cependant, dans un contexte d'urgence et d'administration fréquente d'héparine aux patients suspects de syndrome coronarien aigu (SCA), des résidus de fibrine peuvent générer des réaction faussement positives [70 ;71]

Aucun type de tube de prélèvement n'ayant définitivement fait la preuve de sa supériorité, et le choix du site de reconnaissance de la molécule ayant une influence sur les éventuelles interactions avec l'anticoagulant présent, il est demandé à chaque fabricant d'étudier et de préciser l'impact de l'anticoagulant, du matériau du tube et éventuellement du gel séparateur sur le résultat du dosage. Les résultats sont en général très bien corrélés pour un même réactif entre sérum et plasma hépariné, mais l'existence fréquente d'un biais (écart constant) [72] fait préconiser le choix d'un type de tube unique pour le suivi des patients [73]. Il est clair que la capacité des réactifs à détecter des quantités de plus en plus faibles de troponine renforce d'autant la nécessité de maîtriser les phénomènes parasites non spécifique plus ou moins propre à chaque couple (Automate-réactive) [74].

Le dosage de la troponine est reproductible (variation inférieure à 10 %, pour la majorité des réactifs disponibles), sur des échantillons conservés au minimum 2 à 8 heures à température ambiante, 8 à 48 heures à +4°C et 1 à 3 mois à -20°C [75 ; 76]. La stabilité des échantillons ne pose pas de problème en pratique courante pour ce paramètre en principe prescrit en urgence, mais les modifications des épitopes et fragments reconnus par les anticorps n'étant pas uniformes, il appartient là encore à chaque fabricant de préciser les limites de son réactif [77 ; 78]

VI-2 / Méthode de dosage

Toutes les méthodes de dosage de la troponine T ou I sont immunométriques, utilisant des anticorps spécifiques de l'isoforme cardiaque. L'un des anticorps est fixé sur un support solide, il est en général monoclonal, l'autre marqué par une enzyme, un fluorophore ou un luminophore, est mono- ou polyclonal. Le signal généré par la réaction est proportionnel à la concentration de troponine de l'échantillon.

La plupart des techniques sont automatisées et permettent un résultat en moins de 30 minutes. Certaines sont même réalisées sur des automates de biochimie au moyen d'un module d'immunoanalyse particulier. D'autres systèmes utilisent un appareil portable, pouvant être délocalisé dans les services cliniques.

La limite de détection des techniques les plus utilisées est en général de 0,2 µg/L à 0,1 µg/L [79,80], avec une grande dispersion, de 0,01 à 0,5 µg/L du fait de l'hétérogénéité des résultats. La cardiospécificité de la troponine T est totale avec les techniques actuelles de deuxième et troisième génération, y compris au cours de certaines atteintes musculaires comme la dystrophie de Duchenne [81] et dans l'insuffisance rénale chronique, particulièrement chez des patients hémodialysés, où il existe une réexpression de certains isoformes de troponine T dans le muscle squelettique en régénération [82,83]. Mais ces isoformes ne sont pas reconnues par les anticorps utilisés.

Le dosage de troponine I est commercialisé par de nombreuses firmes, par des méthodes immunofluorimétriques, immunoenzymatiques ou immunochimiluminescentes [84]. Elles utilisent des anticorps monoclonaux différents, reconnaissant les diverses formes circulantes de façon différente [85]. Le calibrant utilisé n'est pas encore standardisé, de sorte que les résultats des techniques varient d'une firme à l'autre. Les comités de standardisation de l'AACC (American Association for Clinical Chemistry) et de l'IFCC (International Federation of

Clinical Chemistry) [86, 87,89] évaluent l'utilisation d'un matériau de référence international composé de complexes binaires. Ceci améliorerait en partie la standardisation, mais ne résoudrait pas les écarts liés à l'immunoréactivité des différentes formes circulantes [89, 90,91].

VI-3/ interprétation des résultats :

VI-3-1/ faux positive :

VI-3-1-1/faux positive analytique :

Correspondent à des échantillons sanguins réellement dépourvus de troponine, mais qu'une interférence in vitro conduit à considérer comme positifs. Ces artefacts, devenus rares, justifient néanmoins une vigilance constante des équipes de laboratoire et une bonne maîtrise des processus analytiques et préanalytiques (en particulier des paramètres de centrifugation, malgré l'urgence, en raison notamment de la généralisation des tubes de prélèvement en plastique). La collaboration des cliniciens, alertés par un résultat positif inexplicable et/ou anormalement stable dans un contexte clinique discordant, contribue efficacement à déjouer ces pièges. Il n'y a aucune relation de proportionnalité entre la cause de l'interférence et la valeur de troponine obtenue, cependant en pratique les résidus de fibrine génèrent plus souvent des résultats de troponine entre 0,1 et 1 µg/l, tandis qu'un dysfonctionnement machine peut aboutir à une valeur de 1 à 20 µg/l.

VI-3-1-2 /faux positive clinique

Sont en revanche des échantillons authentiquement positifs, mais dont la troponine, correctement dosée, ne signe pas un infarctus du myocarde. La spécificité d'organe n'est pas associée à une spécificité du mécanisme de la souffrance cardiaque. Le tableau clinique d'un patient souffrant d'un IDM présente certains symptômes communs avec d'autres pathologies telles que la péricardite aiguë ou l'embolie pulmonaire, dans lesquelles la troponine peut également se

positiver. Certains contextes inflammatoires, traumatiques, infectieux sévères, toxiques ou hémodynamiques sont également incriminés dans l'augmentation de la troponine sanguine, d'intensité variable selon le degré de souffrance cardiaque.

VI-3-2 /faux négative

Là encore deux cas de figure très différents sont à distinguer. Étant donné la cinétique de libération de la troponine dans la circulation sanguine après nécrose myocardique, le prélèvement peut être fait trop tôt après les symptômes évocateurs d'un SCA, avant que la molécule ne soit détectable par les techniques actuellement disponibles. Il s'agit donc d'un « vrai » négatif, l'échantillon ne contient pas de troponine (ou une quantité encore indosable). C'est la raison pour laquelle tout prélèvement à but diagnostique d'un SCA doit comporter l'heure de prélèvement et l'heure du début de la douleur thoracique pour permettre son interprétation, et doit être répété 6 à 12 heures après un premier prélèvement négatif si le patient a été pris en charge précocement. En revanche, certains échantillons contenant effectivement de la troponine peuvent être déclarés négatifs lorsque le site de reconnaissance de la partie centrale de la molécule, ou une séquence du complexe troponine, sont bloqués par un agent interférent, qui a été identifié comme étant un auto-anticorps antitroponine I [92]. Ces échantillons sont repérables par la diminution du taux de recouvrement après ajout de troponine purifiée, dont une partie se trouve « inhibée » par l'auto-anticorps, ou par l'incohérence entre tableau clinique et résultats biologique [93]. Certains fabricant ont contourné ce piège par l'ajout d'un troisième anticorps dirigé contre une extrémité de la molécule de troponine I.

V / Intérêt de dosage :

V-1/ Intérêt diagnostique

V-1-1 / Troponines et pathologies cardiaques

Après un épisode d'ischémie, la mort cellulaire n'est pas immédiate et la nécrose complète du cardiomyocyte nécessite au moins 4 à 6 heures expliquant le profil de libération des marqueurs cardiaques (Figure16).

En l'absence de signes cliniques d'ischémie, une augmentation de la troponine doit faire rechercher une autre cause. Les principales causes d'augmentation des troponines sont la myocardite, l'embolie pulmonaire, l'insuffisance cardiaque sévère, le choc septique sans oublier les conséquences d'une utilisation de médicaments cardiotoxiques.

Chez les patients cliniquement suspectés de myocardite, une augmentation de la troponine est observée dans environ 35 % des cas qu'il s'agisse de la troponine I [94] ou de la troponine T [95]. Dans les myocardites confirmées par analyse immunohistologique, la troponine T n'est augmentée que dans 53% des cas [96]. Chez les patients souffrant d'une embolie pulmonaire, une augmentation de la troponine a été observée dans 20 à 30 % des cas [96,97]. Les troponines I [98;99] et T [100] peuvent être augmentées également lors d'une insuffisance cardiaque et ceci, dans environ 20 % des cas, cette augmentation étant considérée comme un facteur de gravité [101]. Récemment, il a été montré que la troponine I cardiaque pouvait augmenter chez certains patients présentant une insuffisance cardiaque (NYHA classes II-III) lors d'une épreuve d'effort [102]; la valeur pronostique de cette augmentation reste cependant à évaluer dans ce cas. Enfin, les troponines I et T peuvent être augmentées en cas de sepsis [103 ;104], pouvant atteindre jusqu'à 69 % des cas pour la troponine I et 85 % des cas pour la troponine T. Il faut enfin remarquer que l'augmentation des troponines I et T cardiaques peut être très

importante dans les myocardites et le sepsis; dans ces pathologies, le facteur d'augmentation peut être supérieur à 50 fois le seuil de positivité.

V-1-3 /troponine et autre pathologie :

L'augmentation des troponines est une observation fréquente en milieu hospitalier chez des patients sans aucune manifestation d'ischémie coronarienne et après élimination d'une myocardite, d'une embolie pulmonaire ou d'une insuffisance cardiaque sévère [105 ; 106]. Dans une étude rétrospective, Barasch et al. [107] rapportent une augmentation des troponines I et T cardiaques chez des patients souffrant d'insuffisance respiratoire, de cirrhose, d'hémorragie digestive, de métastases et d'insuffisance rénale terminale isolée; ces auteurs concluent que cette augmentation des troponines n'est pas un facteur prédictif de complications cardiovasculaires durant l'hospitalisation et à 1 an. Une augmentation de la troponine I cardiaque a été également rapportée par Pateron et al. Dans 32 % de cas de cirrhose, augmentation associée à une atteinte ventriculaire gauche [108]. Chez des patients souffrant d'hypertension artérielle essentielle avec hypertrophie ventriculaire gauche, une augmentation de la troponine I cardiaque a été observée dans 52 % des cas [109]. De même, une augmentation de la troponine I cardiaque a été également rapportée chez des femmes enceintes hypertendues [110]. Dans toutes ces pathologies, l'augmentation des troponines qu'il s'agisse de la troponine I ou de la troponine T peut être rapportée à une atteinte du muscle cardiaque. Une seule pathologie fait encore l'objet de discussion sur l'origine de la troponine libérée dans la circulation sanguine et concerne la troponine T. En effet, il vient d'être récemment montré que la troponine T était augmentée chez 41 % des patients atteints de polymyosite ou de dermatomyosite contre 2,5 % pour la troponine I [111]. Une telle différence entre troponines T et I pourrait être la conséquence d'un manque de sensibilité du dosage de la troponine I ou d'un manque de spécificité de celui de la troponine T dans cette pathologie (réexpression de formes foetales); elle

pourrait également être liée à la persistance plus longue de la troponine T dans la circulation sanguine après l'épisode de nécrose du cardiomyocyte (figure 16).

V-2 / Intérêt pronostique :

Dans l'angor instable, la troponine I présente un intérêt pronostique [112]. Un taux de troponine I à l'admission supérieur à 0,4 ng/ml est un facteur indépendant prédictif de mortalité à 42 jours, même en absence d'augmentation des CPK; le risque de mortalité augmente proportionnellement aux valeurs de troponine I lors du suivi [113]. Ce dosage permettrait de détecter les patients avec des « micro-infarctus » (infarctus sans onde Q), autorisant une thérapeutique plus agressive.

Lors d'une embolie pulmonaire modérée ou sévère, l'augmentation de la troponine T est fréquemment rencontrée [114]. L'élévation de la troponine T est un facteur prédictif de mortalité; une troponine T basse est une excellente valeur prédictive négative. Enfin, il a été montré récemment que même dans l'embolie pulmonaire sans hypotension, la troponine I (élevée dans 50 % des cas) était la seule variable associée à la survenue de complications [115]. Les implications thérapeutiques restent à évaluer, notamment l'indication d'une thrombolyse initiale en absence de défaillance hémodynamique lorsque des facteurs de mauvais pronostic sont réunis.

Enfin, la troponine I a été évaluée en tant que marqueur pronostique chez les patients admis en réanimation indemnes d'atteinte coronarienne aiguë.

VI / Troponine et insuffisance rénale chronique :

Une élévation asymptomatique (aucun signe clinique ou ECG de souffrance myocardique aiguë) des troponines est retrouvée chez les insuffisants rénaux chroniques au stade terminal (IRC) [116]. Cette élévation serait la conséquence d'une atteinte myocardique mineure évolutive liée à la maladie coronarienne, à l'hypertrophie ventriculaire gauche et à la dysfonction endothéliale. L'élévation des troponines a une valeur pronostique chez ces patients [117] et permet d'identifier parmi ceux qui sont asymptomatiques les patients à risque de complications et qui doivent bénéficier d'une évaluation cardiovasculaire approfondie et d'un traitement adapté. Les troponines conservent leur valeur de stratification du risque en cas de syndrome coronaire aigu chez les insuffisants rénaux [118].

Ø Chapitre III : Insuffisance rénale chronique et Hémodialyse

I/ Insuffisance rénale chronique

Le nombre de patients en insuffisance rénale chronique terminale nécessitant un traitement de suppléance coûteux (dialyse ou transplantation) est en augmentation constante et représente donc un problème grave de santé publique. Les conséquences défavorables de la maladie rénale chronique peuvent être prévenues par une détection et un traitement précoce [119].

L'insuffisance rénale est caractérisée par une diminution de la filtration glomérulaire en rapport avec une réduction du nombre de néphrons fonctionnels. L'évolution clinique est typiquement progressive avec une perte régulière et inexorable du nombre de néphrons fonctionnels, aboutissant à l'insuffisance rénale dite « terminale ». Le délai entre le début de la maladie et le stade terminal (IRCT) varie considérablement non seulement entre les différentes formes d'atteintes rénales, mais aussi chez des patients ayant une même forme de maladie rénale [120,121].

La maladie rénale chronique peut être retenue devant la présence, depuis au moins trois mois d'un des deux éléments suivants:

- Des marqueurs biologiques et/ou morphologiques d'atteinte rénale.
- Une insuffisance rénale.

La classification proposée par la National Kidney Foundation (NKF, USA), décrit 5 stades selon la sévérité de l'IRC et de la maladie rénale chronique. (Tableau III).

Les marqueurs d'atteinte rénale sont définis comme suite [119 ,122]:

- ✓ Microalbuminurie: 20-200mg/min
- ✓ Hématurie pathologique:> 10 GR/mm³ ou >10000/ml.
- ✓ Leucocyturie pathologique: GB>10/mm³ ou >10000/ml.
- ✓ Anomalie morphologique à l'échographie rénale: asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille, ou gros reins polykystiques, hydrocalcinose, hydronéphrose, calcul.

(Tableau III): différents classe de la maladie rénal chronique.

Stade	Définition	DFG ml/min/1.73m ²)
1	Maladie rénale chronique* avec DFG normale ou élevé	≥90
2	Maladie rénale chronique avec légère diminution du DFG	60-89
3	Insuffisance rénale modérée	30-59
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	<15 ou traitement de suppléance (hémodialyse ou transplantation)

II/ Insuffisance rénal chronique et pathologie cardio-vasculaire

Le patient atteint d'insuffisance rénale terminale a un risque de mortalité fortement accru (10 à 30 fois plus haut) par rapport à une population générale d'âge identique [123]. Cet excès de mortalité est principalement lié à la survenue de complications cardiovasculaires, raison pour laquelle l'insuffisance rénale chronique a été définie récemment comme un "état vasculo-pathologique".

II-1 / Atteinte périphérique

II-1-1/ L'hypertension artérielle (HTA) :

L'HTA est une complication fréquente de l'insuffisance rénale chronique, sa prévalence est de 50% à 90% selon le type de la maladie rénale et le degré de l'insuffisance. D'une façon générale, la fréquence et la sévérité de l'HTA augmentent en parallèle avec l'aggravation de l'état de la fonction rénale [123].

Dans la plupart des cas, le mécanisme principal de l'HTA est la rétention d'eau et du sodium et l'expansion du volume intra vasculaire. L'hypertension associée à l'insuffisance rénale est résistante aux médicaments et une association de plusieurs molécules est souvent nécessaire [123]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) doivent être privilégiés en l'absence de contre indications, car ces médicaments ont un effet néphroprotecteur plus important que les autres antihypertenseurs [120,124].

II-1-2/ L'athérosclérose :

Le fait important est que plus de la moitié des décès d'origine cardiovasculaire chez les insuffisants rénaux chroniques sont la conséquence de lésions athéromateuses: cardiopathie ischémique, artérite des membres inférieurs, infarctus cérébral ou mésentérique, anévrisme aortique, liste à laquelle on peut ajouter les morts subites par arrêt cardiaque [125]. A l'origine de cet athérome, on retrouve les facteurs de risque habituels notés dans la population générale: hypertension artérielle, diabète sucré, dyslipidémie, âge. On insiste beaucoup sur le tabagisme, dont l'effet néfaste est augmenté chez l'urémique: la rétention de nicotine réduit la fonction rénale et stimule la production de radicaux oxygénés libres favorisant la peroxydation lipidique déjà accrue chez l'urémique. Le sexe masculin et la race blanche sont également des facteurs de risque [126]. Mais l'athérome est également favorisé par des facteurs de risque propre à l'état urémique qui accélère l'apparition de cet athérome qui est présent dès les premiers stades de l'IRC et qui n'est donc

pas, comme on l'avait envisagé, la conséquence de la seule dialyse: en prolongeant la vie des malades, la dialyse ne fait que permettre l'expression de cet athérome [125 ,126] .

II-1-3/ L'Etat urémique

Certains facteurs spécifiques de l'état urémique vont amplifier le rôle de l'hypertension artérielle et de l'athérome:

II-1-3-1/ L'Anémie

C'est un facteur de risque bien identifié d'hypertrophie ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque. Sa correction par l'érythropoïétine réduit le risque relatif cardiovasculaire de 35 % [126].

II-1-3-2/ Les troubles de l'équilibre phosphocalcique:

L'état urémique est associé avec une variété d'anomalies métaboliques et endocriniennes touchant notamment le métabolisme phosphocalcique [125].

II-1-3-3/ La Dyslipidémie :

L'IRC est généralement associée à des troubles du métabolisme des lipoprotéines. L'anomalie lipidique la plus fréquente chez les patients urémiques chroniques est l'hypertriglycéridémie [127,128]. Cette anomalie est rencontrée chez 20 à 70 % de ces patients [128]. On retrouve également une concentration normale ou élevée du cholestérol LDL et une diminution de celle du cholestérol HDL avec diminution des apolipoprotéines AI et AII, augmentation de l'apo B, qui vont finalement contribuer à la progression de l'athérosclérose [123,129]. Les lipoprotéines non-HDL (VLDL, IDL et LDL) sont étroitement associées à l'athérosclérose chez les patients atteints d'IRC [129]. Les objectifs d'un traitement hypolipémiant visent à obtenir un LDL cholestérol inférieur à 2,6 mmol/L et des triglycérides inférieurs à 2 mmol/l [120,123]. Les prescriptions diététiques sont nécessaires (diminution des graisses saturées et des sucres d'absorption rapide) de

même que le maintien d'un minimum d'activité physique chez les sujets hémodialysés, en particulier les diabétiques.

II-1-4/ L'hyperhomocystéinémie

L'homocystéine est un acide aminé intermédiaire formé lors du métabolisme de la méthionine et épurée par le rein. L'hyperhomocystéinémie est considérée comme un marqueur du risque d'athérome dans la population générale, elle est notée à un stade précoce de l'IRC [123,125]. Elle entraînerait de nombreuses modifications du métabolisme cellulaire, en particulier au niveau de l'endothélium, favorisant ainsi l'athérogénèse [125].

II-1-5/ L'hyperfibrinémie et les facteurs vasoconstricteurs

L'hyperfibrinémie entraîne une modification des fonctions des cellules endothéliales avec une augmentation de la concentration plasmatique de l'inhibiteur de type I de l'activateur du plasminogène d'où une réduction de l'activité fibrinolytique. Elle est significativement élevée chez les sujets pré-dialysés ou dialysés qui ont eu un accident cardio-vasculaire. De plus, il existe une relation étroite entre tabagisme et hyperfibrinémie, la moitié des effets athérogènes du tabac étant médiée par l'augmentation du fibrinogène [130].

II-2/ L'Atteinte cardiaque :

Présente chez 80% des malades, manifestée cliniquement par un angor, une insuffisance cardiaque, des troubles du rythme, elle est la conséquence de tous ces mécanismes dont l'association explique la complexité des situations cliniques [131].

II-2-1/ La cardiopathie ischémique :

La coronaropathie chez l'insuffisant rénal chronique sans aucune symptomatologie cardiaque est très élevée (53 % si l'on réalise une coronarographie systématique) [132]. Par ailleurs, l'ischémie coronaire peut survenir en l'absence même de lésion sténosante significative des troncs coronaires en raison d'une réduction de la réserve vasodilatatrice coronaire, d'une altération de l'utilisation de l'oxygène par le myocarde et de la fibrose intercardiomyocytaire liée à l'urémie [133].

L'anémie crée un état circulatoire hyperdynamique et diminue la quantité d'oxygène délivré au myocarde. Cette situation est aggravée en cas d'existence d'une fistule artério-veineuse [133,134]. L'examen de référence reste la coronarographie, permettant d'évaluer avec précision la sévérité, la topographie et l'extension des lésions coronariennes, bien qu'elle ne soit pas dénuée de risque dans cette population très athéromateuse [126,135]. Le problème de la voie d'abord est entier dans cette population fortement exposée au risque hémorragique, ainsi que le pouvoir osmotique des produits de contraste utilisés qui entraîne une expansion volumique parfois responsable d'une surcharge circulatoire.

II-2-2/ L'hypertrophie ventriculaire:

La physiopathologie de l'HVG est complexe et dont les bases biologiques commencent à se renverser sur le niveau moléculaire [136], mais bien que les

facteurs hémodynamiques ne puissent être tenus pour seuls responsables, l'augmentation du travail cardiaque, liée aussi bien à une surcharge de volume qu'à une surcharge de pression en est la raison principale [131,136].

II-2-3/ L'insuffisance cardiaque congestive

Elle se manifeste par une dyspnée d'effort, des épisodes d'œdème pulmonaire, des incidents d'hypotension au cours des séances de dialyse [131].

II-2-4/ Péricardite urémique

Dans son expression clinique, radiologique et échographique, elle ne diffère pas de la péricardite sérofibrineuse classique (figure 10). Elle est souvent associée à une polysérite avec épanchement pleural, voire péritonéal. Son origine est attribuée à l'accumulation de « toxines urémiques » car elle est liée directement à la gravité de l'insuffisance rénale que reflète l'importance de l'urémie [131].

III/-Hémodialyse

III-1/-Généralités sur l'hémodialyse :

La dialyse est un traitement de substitution destiné à compenser une fonction rénale défaillante. Le terme « hémodialyse » englobe l'ensemble des modalités d'épuration extra rénale (EER) capables de restaurer d'une manière périodique le milieu intérieur de patients insuffisants rénaux chronique résultant de la défaillance de leurs fonction excrétrice; il fait appel à différent modalités techniques (hémodiayse; hémofiltratin; hémodiafiltration) qui font intervenir des principes physiques élémentaire (diffusion ; convection absorption). La capacité d'épuration dépend de la méthode utilisée; de la toxine urémique considérée, des caractéristiques spécifiques du patient et des conditions d'application.

La clairance instantanée des solutés de référence traduit la performance d'un dialyseur utilisé dans des conditions cliniques optimales mais ne reflète en rien la clairance corporelle du patient. La clairance corporelle effective des toxines urémique est beaucoup plus difficile à évaluer en pratique dans la mesure où elle fait intervenir la durée du traitement; la complexité du milieu intérieure et l'interaction du système patient hémodialyse. La bonne connaissance des principes physiques régissant les échanges de solutés en dialyse est indispensable à tous néphrologues pour améliorer la qualité du traitement et la survie de ses patients. Le traitement de suppléance rénal par dialyse assure à l'heure actuelle la survie de plus d'un million de sujet à travers le monde. (Au Maroc, la maladie rénale chronique touche près de 291 personnes par million d'habitants) Son utilité et sa place dans le traitement de l'urémie chronique ne sont pas démontré [137].

De nombreuses méthodes d'EER ont été développées pour répondre aux besoins spécifiques de chaque patient. Schématiquement elles peuvent être classées en deux groupes [138] :

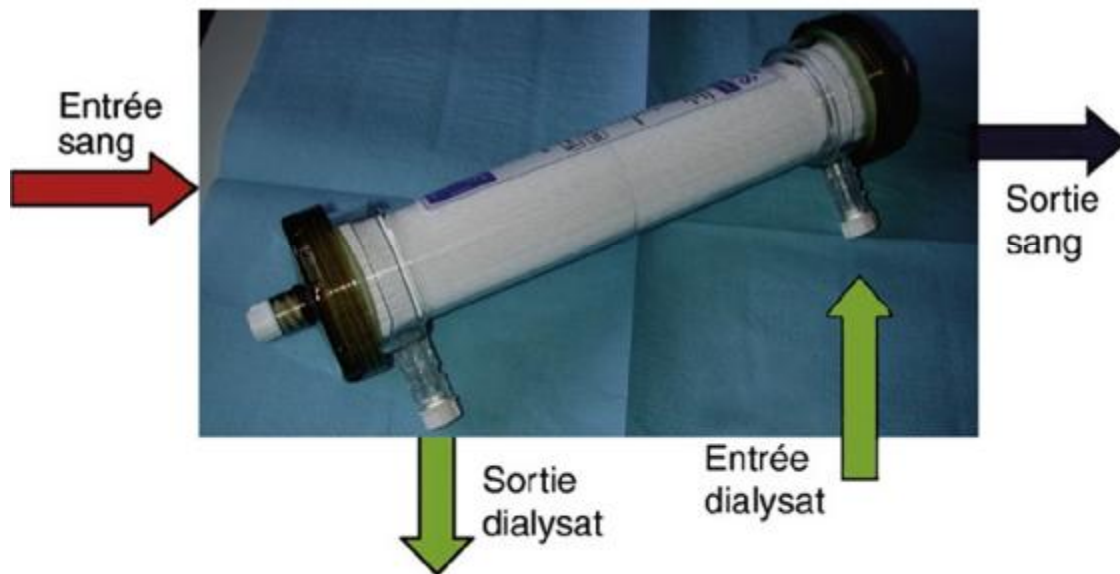
- ü Les méthodes extra corporelles; représentées par l'hémodialyse
- ü Les méthodes intra corporelles ; représentées par la dialyse péritonéale (DP)

Quelle que soit la méthode utilisée; c'est à partir du sang circulant que les phénomènes d'échange avec le milieu extérieure s'établissent et permettent de rétablir périodiquement l'homéostasie et la composition du milieu intérieur du patient urémique

III-2/- Hémodialyseurs (hémodialyseurs; hémofiltres) :

L'hémodialyseurs (dialyseur; hémofiltre ; hémodiafiltre) est le module d'échange qui se trouve à l'interface du patient et de l'appareillage d'hémodialyse. C'est lui qui permet les échanges de solutés entre le milieu intérieure du patient et le milieu extérieur grâce au dialysat, vecteur solutés. Le module généralement cylindrique comportant une coque rigide, deux extrémités coniques (tête artérielle et tête veineuse) sur lesquels s'attachent les lignes sanguines, et contient un faisceau de fibres creuses qui permettent la circulation sanguine. Le faisceau de capillaires baigne dans le dialysat qui circule et perfuse à contre-courant le dialyseur. Sur la coque externe se trouvent deux connecteurs qui permettent la circulation du dialysat. A noter que les dialyseurs à laque anciennement utilisé ; ont virtuellement disparut du marché. Les hémodialyseurs capillaires représentent à l'heur actuel le meilleur compromis alliant compacité (25 35 cm de long sur 8 à 10cm de diamètre) large surface d'échange et résistance circulatoire optimisé. L'application de la nanotechnologie à la production des dialyseurs a permis récemment d'en miniaturiser la taille et d'en réduire les composants [139].

Un hémodialyseur se caractérise par la nature et la perméabilité (basse, moyenne ou haute) de sa membrane, par sa surface d'échange, par la géométrie interne (résistance circulatoire) et externe (turbulence du compartiment dialysat) et par son hémocréativité (thrombogéncité, hémocompatibilité) [140] . (Figure 17)



(Figure 17): Hémodialyseur. [141]

La perméabilité des membranes permet de les classer en quatre catégories principales: les membranes de basse perméabilité (Low flux), les membranes de moyenne perméabilité (Mid flux), les membranes de haute perméabilité (High-flux) et les membranes de très haute perméabilité (Super-flux). La notion de perméabilité est trompeuse et le piège commercial peu être déjoué. En effet, elle fait souvent référence à la perméabilité hydrique (coefficient d'ultra filtration [KUF]) et non à celle des solutés (coefficient de transfert de masse par unité de surface d'un soluté ([KoA]) ou coefficient de tamisage). Cela sous entend que la perméabilité aux solutés serait superposable à celle de la perméabilité hydrique, ce qui est loin d'être vrais. Il parait donc nécessaire de rappeler que les caractéristiques exactes de perméabilité d'une membrane doivent être spécifiquement précisées par le fabricant des dialyseurs. Le tableau suivant (Tableau IV) résume les principales caractéristiques de perméabilité (hydrique et de solutés) des dialyseurs. Il faut également souligner que l'activation protéique et cellulaire sanguine membranaire est très nettement

amplifiée par la présence de contaminants microbiens dans le dialysat (dipeptides, endoxines).

(Tableau IV): Classification des membranes selon leur perméabilité et leurs performances.

Paramètres	Basse Perméabilité	Moyenne perméabilité	Haute perméabilité	Très haute perméabilité
Ultrafiltration (KUF) ml/mmHg par heure	< 20	20—30	30—50	> 50
Urée(KD) ml/min	< 180	180—200	200—220	>220
Urée(KoA) ml/min par mètre carre	< 500	500—600	600—700	> 700
Beta2- microglobuline (KD) ml/min	< 20	20—40	40—60	> 60
Beta2- microglobuline (KoA) ml/min par mètre carré	< 30	30—50	50—100	> 100
Perte d'albumine g/séance	0	0	< 2	2—5
Modalité thérapeutique	HD	HD	HD, HDF, HF	HD, HDF, HF

III-3/-Types de membranes selon leur composition biochimique [142] :

- ✓ Les membranes cellulosiques non modifiées.
- ✓ Membrane cellulosique substituées (cellulose di- et tri-acétate; hémophane)
- ✓ Membranes synthétique ou polymérique (polyacrylonitrile, polyamide, polysulfone, polyméthylméthacrylate, polyaryléthersulfone ...).
- ✓ Membranes bioactives (enrichies en vitamine E, type excerane avec adsorption orientée, héparine type AN69ST).

III-4/-Les paramètres de l'épuration [142] :

La quantification de l'épuration repose sur deux principes fondamentaux :

- ✓ L'urée est prise comme témoin de l'accumulation des toxines urémiques et sert de substance de référence pour quantifier l'épuration
- ✓ La cinétique d'épuration de l'urée est du premier ordre, en ce sens que la quantité d'urée « J » épurée par unité de temps est proportionnelle à la concentration de l'urée C_s dans la solution à épurer, c'est-à-dire le plasma à l'entrée du dialyseur (noter que le sang n'est pas une solution , mais une suspension de cellules dans une solution appelée plasma) : $J = C_s k$. cette relation indique donc que le rapport J / C_s de la quantité d'urée épurée par unité de temps sur la concentration plasmatique de l'urée a l' entrée du dialyseur est une constante k. cette constante est appelé clairance du dialyseur vis-à-vis de l'urée . elle s'exprime en ml/minute.

Ces principes de base permettent de définir trois paramètres utiles pour quantifier l'épuration obtenue grâce à une séance d'hémodialyse :

- ✓ La clairance effective du patient vis-à-vis de l'urée.
- ✓ La dose de dialyse.
- ✓ La dose normalisée de dialyse.

III-4-1/ La clairance effective du patient vis-à-vis de l'urée [142]

Alors que la clairance k du dialyseur vis-à-vis de l'urée permet de quantifier l'efficacité d'un dispositif médical, elle ne témoigne pas pour autant que l'épuration du patient est efficace. Un phénomène de recirculation de l'abord vasculaire et/ou recirculation cardio-pulmonaire peut diminuer l'efficacité de l'épuration du patient car la recirculation diminue la concentration plasmatique C_s de l'urée à l'entrée du dialyseur et donc le transfert de masse.

Il est possible de montrer que la quantité d'urée « J » épurée par unité de temps est aussi proportionnelle à C_p (concentration en urée du sang veineux périphérique du patient): $J = k C_p$.

Le coefficient de proportionnalité k est appelé clairance effective du patient vis-à-vis de l'urée. Comme C_s est inférieure à C_p , la clairance effective de l'urée J/C_p est inférieure à la clairance du dialyseur J/C_s . C'est cependant la clairance effective qui témoigne réellement de l'efficacité de l'épuration du patient: une séance de dialyse est de bonne qualité technique si la clairance effective k de l'urée est égale à la valeur attendue et si elle reste pendant toute la durée de la séance.

III-4-2/ La dose de dialyse [142] :

La clairance effective de l'urée représente en quelque sorte la puissance avec laquelle le patient est épuré. Par analogie avec le travail effectué par une machine défini en physique comme le produit du temps pendant lequel elle fonctionne et de sa puissance d'épuration k (clairance effective de l'urée) et de la durée t de la séance de dialyse. Cette dose de dialyse s'exprime en litres. La valeur de la clairance effective de l'urée intervenant dans la définition de la dose de dialyse est la moyenne des valeurs de la clairance effective pendant la durée de la séance. La détermination de la dose de dialyse administrée au patient donne une image plus globale de l'efficacité de l'épuration que la simple valeur instantanée de la clairance effective de l'urée, car elle prend en compte les variations éventuelle de cette dernière depuis le début de la séance.

III-4-3/ La dose normalisée de dialyse [142]

Comme dans le cas d'un médicament, la dose de dialyse requise par un patient dépend de sa morphologie: un adulte de 80 Kg requiert une dose de dialyse supérieure à celle d'un enfant de 20 Kg. De même qu'il importe de rapporter la dose de médicament requise par un patient à son poids corporel ou plus exactement au volume de distribution de l'urée qui, à l'équilibre, n'est autre que l'eau total « V » du patient. Ainsi définit-on la dose normalisée de dialyse comme le rapport Kt/V . ce rapport est sans dimension et peut donc être considéré comme un index d'épuration.

III-5/ Quantification de l'épuration

La quantification de l'épuration offerte par une séance d'hémodialyse nécessite une estimation précise d'un ou de plusieurs des paramètres précédemment définis. Cette estimation est classiquement basée sur des mesures de concentrations de l'urée effectuées dans le sang et/ou dans le dialysat. Elle se heurte en pratique à de nombreuses difficultés.

Exemple: Estimation de l'index Kt/V

La dose normalisée de dialyse Kt/V est le paramètre de l'épuration le plus facile à quantifier directement (L'indice Kt/V représente le rapport de la clairance corporelle de l'urée sur le volume de distribution du patient ; $V=55-60\%$ poids, K : produit de clairance corporelle instantanée, t : la durée de la séance de dialyse) [143]. Contrairement à la quantification directe de la clairance effective (K) de l'urée ou de la dose de dialyse (Kt) qui nécessite de mesurer le transfert de l'urée à travers la membrane du dialyseur, l'index Kt/V peut être calculé à partir de la simple observation de l'évolution durant la séance de la concentration plasmatique du patient en urée. La relation mathématique permettant le calcul de l'index Kt/V peut être établie formellement en utilisant un outil mathématique appelé « modélisation cinétique de l'urée » ou empiriquement en dégagant une relation entre l'index Kt/V et les différents paramètres dont il dépend.

La modélisation cinétique de l'urée permet de calculer la valeur de l'index Kt/V à partir de la mesure de la variation relative de la concentration en urée dans le sang ou dans le dialysat efférent pendant la séance de dialyse. Les appareils assurent l'enregistrement en continu de la concentration en urée du dialysat efférent (Biosat Baxter [144], DQM 200 Gambro [145]) ou de l'ultra filtrat plasmatique (Billeco [146]) permettant d'automatiser cette procédure .

Deuxième partie:

Etude pratique de la série

I-Matériel et méthode :

Ce travail consiste en une étude prospective portant sur 73 patients en insuffisance rénale chronique terminale traités par hémodialyse à raison de 3 séances par semaine à la clinique de néphrologie et d'hémodialyse de Meknès. Leurs suivis cardiologiques de routine a été assuré par le Service de cardiologie de l'hôpital militaire Molay Ismail de Meknès durant la période d'Octobre 2009 à janvier 2011.

Pour l'étude et qui s'est étalée sur quatre mois du 01/09/2010 au 31/01/2011, les 73 patients recrutés, ont bénéficié d'un examen cardiologique clinique et paraclinique (écho-cardiographie, ECG, bilan biologique complet) ; ont répertoriés aussi les facteurs de risque cardio-vasculaires (dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle) pour chaque patient. Les données ont été recueillies sur des fiches d'exploitation conçues à cet effet (Annexe 1).

Concernant le bilan biologique, en plus du NT-proBNP et la troponine T, les paramètres biologiques suivant en été mesurés avant la dialyse : créatinine, urée, bilan lipidique, PTHi, glycémie, NFS.

Ont été exclus du travail les patients non consentant, et ceux souffrant d'une insuffisance rénale aigue.

Dosages biologiques

Les malades ont été prélevés sur un tube hépariné pour les dosages biochimiques et un tube EDTA pour la NFS

ü NT-proBNP

Après centrifugation du prélèvement sanguin à 3000 tours/ min pendant 10 min, la détermination sérique du NT-proBNP a été réalisée sur auto-analyseur Cobas e 411. cette technique repose sur une réaction dite en sandwich électrochimiluminescence (ECLIA), avec deux anticorps polyclonaux reconnaissant deux régions stables mais différentes du NT-proBNP, les résidus 1-21 et 39-50.

Chaque anticorps est marqué, l'un à la biotine, l'autre au ruthénium, et se lie au NT-proBNP pour former le complexe ternaire Ac-NT-proBNP-Ac. Troponine T (80-100pg/ml).

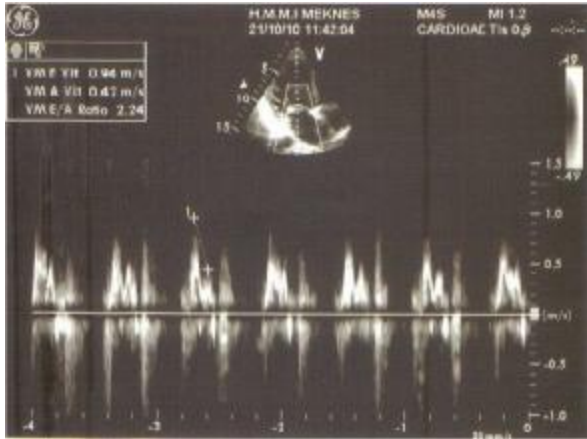
Le sang était centrifugé à 1500g pendant 10 minutes à température ambiante puis congelé à -70°C jusqu'au dosage. Le dosage de la Troponine T a été effectué au Service de Biochimie-Toxicologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail. La technique est l'électrochimiluminescence utilisant un immunodosage de 3^{ème} génération. La limite de détection de la TnT est 0,01 ng/l, (inférieur à 0,01ng/l).

Echocardiographie

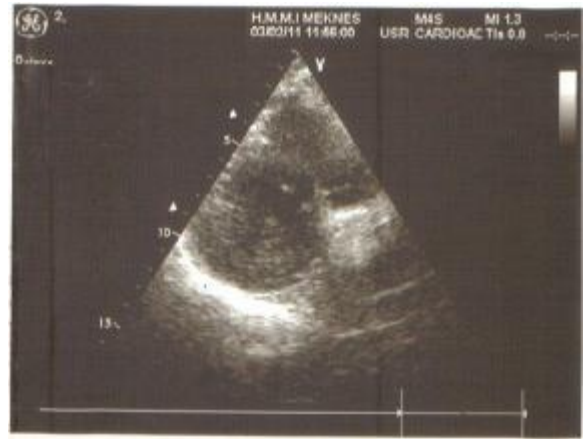
Les échocardiographies ont été réalisées au sein du Service de Cardiologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès par l'échographe Philips série 005 bidimensionnelle. A été recherché :

- ✓ La présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche définie par une masse ventriculaire gauche supérieure à 134g/m² pour l'homme et 110g/m² chez la femme.
- ✓ Altération de la fraction d'éjection systolique ventriculaire gauche, définie par une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 50%
- ✓ Altération de la fonction diastolique qui est définie par La présence d'une dilatation ventriculaire gauche, définie par un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche supérieur à 55 mm.
- ✓ La présence d'une dilatation ventriculaire droite, définie par un rapport DTDVG/DTSVG supérieur à 0,60.
- ✓ L'existence d'une atteinte péricardique qui est définie par la présence d'épanchement, de réaction péricardique, ou de calcification.
- ✓ La présence d'atteinte valvulaire : calcification, insuffisance.
- ✓ La présence d'une HTAP qui est définie par une PAPS supérieur à 35mmHg.

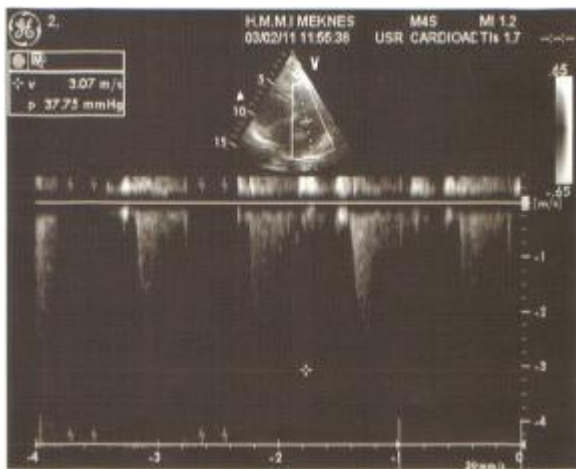
Ci-après quelques images écho-cardiographiques de nos patients



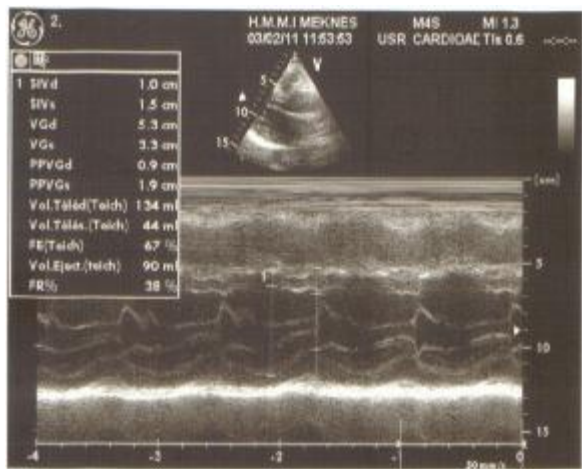
(Figure 18): évaluation de la fonction du ventricule gauche.



(Figure19): calcul de l'index de sphéricité



(Figure20): HTAP.



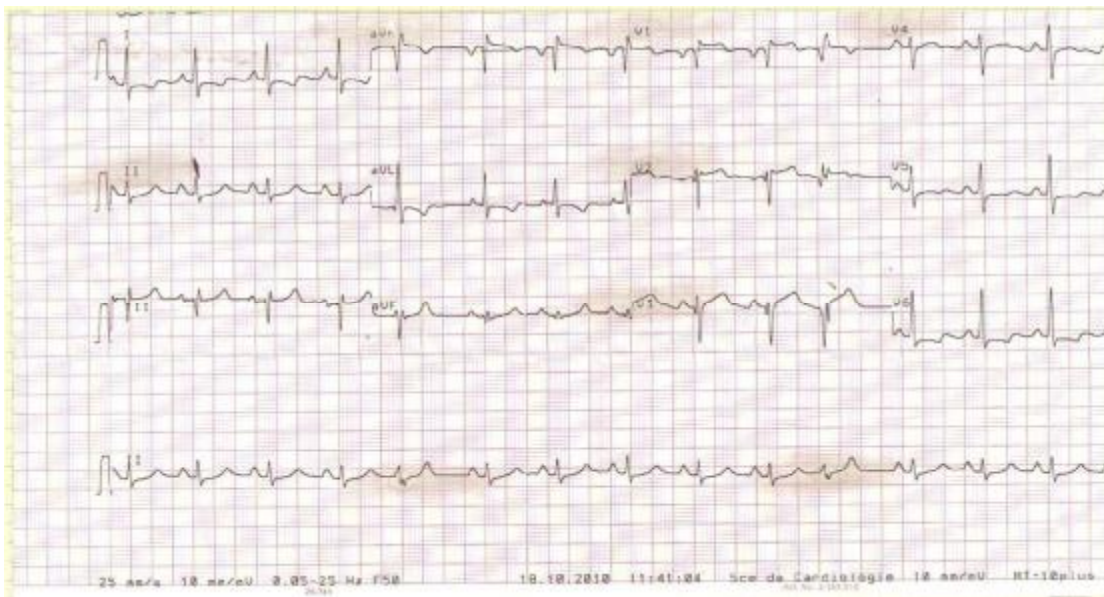
(Figure 21): évaluation de la fonction du Ventricule droit.

ECG

Tous les patients de notre séries ont bénéficié d'un tracé ECG a dix dérivation à la recherche de :

- ✓ Signe de surcharge.
- ✓ Les troubles du rythme et de conduction.
- ✓ Les hypertrophies électriques : HVG, HVD, HAD, HAG.

Ci- dessous, un des tracés:



(Figure 22): Rythme Sinusal, Hypertrophie auriculaire gauche, Bloc de branche droit incomplet, ST & T sous décalés avec possible ischémie-lésions latéral.

Analyse statistique :

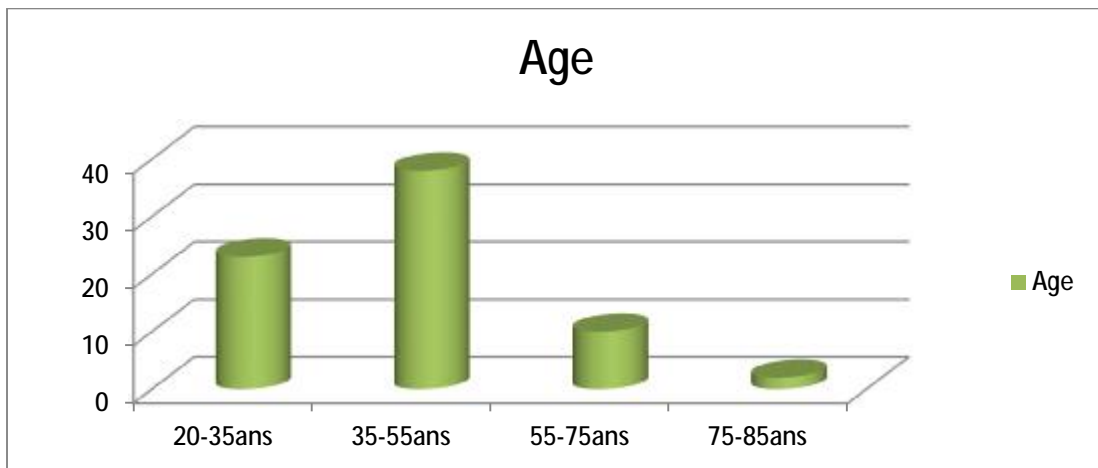
Les données cliniques et para-cliniques ont été saisies sur des fichiers Excel. L'analyse descriptive a utilisé le programme EPI INFO 6. L'analyse Statistique a fait appel au test de chi 2 (de Fischer, le test de Student ou l'analyse de variance pour l'analyse uni-variée). Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

II-Résultats :

II-1. PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE

II-1-1. Âge :

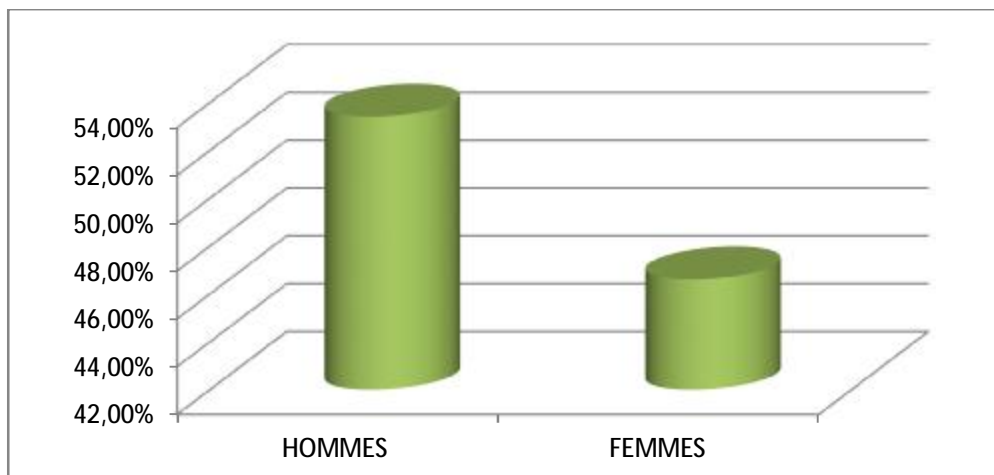
Toutes les tranches d'âge sont concernées avec une moyenne de 44,86 ans \pm 12,65. L'âge des patients varie entre 21ans et 80ans avec prédominance de la tranche d'âge entre 35ans et 55ans.



(Figure23): Répartition des patients selon tranche d'âge.

II-1-2. Sexe :

- Sexe masculin 53,4 % (n=39).
- Sexe féminin ; 46,6 % (n= 34).



(Figure 24): Répartition des patients selon le sexe.

II-2. PROFIL ANNAMNESTIQUE

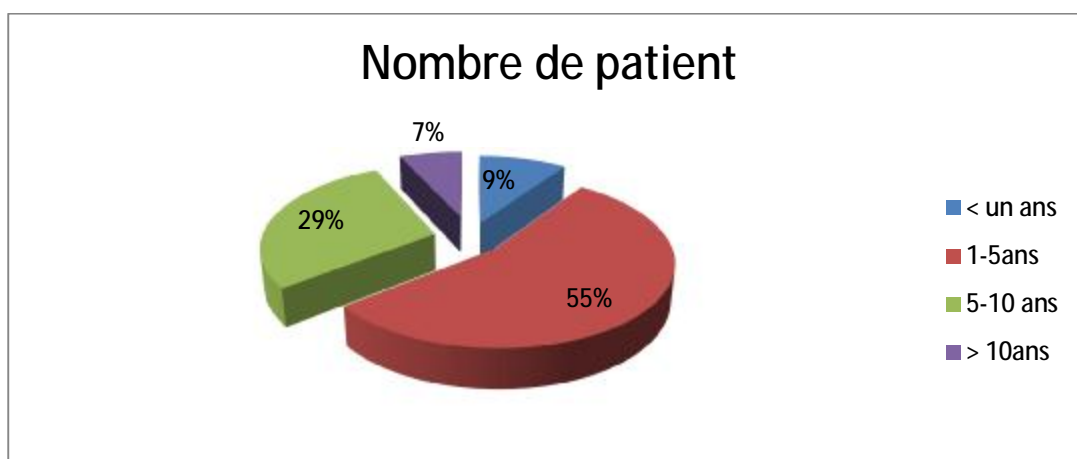
II-2-1. Antécédents cardiovasculaires

Les antécédents cardiovasculaires ont été recherchés chez tous les patients de notre série et ont été vérifiés dans le dossier médical disponible à la Clinique de Néphrologie et d'hémodialyse de Meknès.

Sept patients de notre série présentent des ATCD de pathologie cardiaque soit 9,6% de toute la série.

II-2-2. Durée de la dialyse

- ✓ Inférieure à un an : 7 patients, soit 9,85%.
- ✓ Entre 1 et 5 ans : 40 patients, soit 56,3%.
- ✓ Entre 5 et 10 ans : 21 patients, soit 29,5%.
- ✓ Supérieure à 10 ans : 5 patients, soit 4,35%.

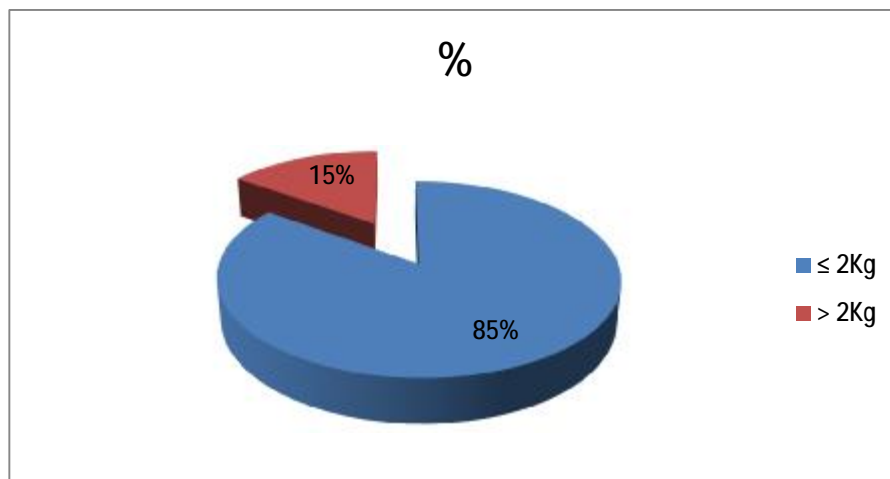


(Figure 25): Répartition des patients selon la durée de dialyse.

II-2-3. Appréciation du poids inter-dialytique :

Sur les 73 patients sujets de notre étude 85% (n=62) avait une Delta P \leq 2Kg et 15% (n=11) avait une Delta P > 2Kg.

Les résultats sont répartis comme la suite :

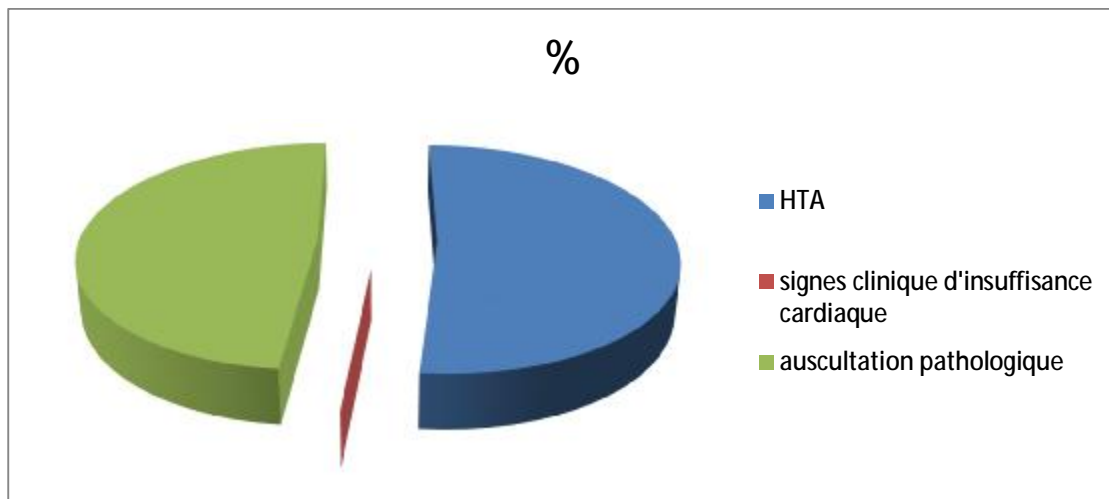


(Figure 26): Répartition des patients selon la prise du poids inter-dialytique.

II-3. PROFIL CLINIQUE

Selon les données de l'examen clinique les patients ont été subdivisés selon l'existence de:

- ✓ HTA, définie comme une pression systolique ou diastolique courante \geq 140/90 mmHg ou par la prise courante de thérapeutique anti-hypertensive.
- ✓ Signes d'insuffisance cardiaque: aucun des patients n'a présenté de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite, gauche ou globale.
- ✓ Auscultation pathologique.



(Figure 27): Distribution de différentes données de l'examen clinique.

II-4. PROFIL ECHO-CARDIOGRAPHIQUE ET ELECTRO-CARDIOLOGIQUE :

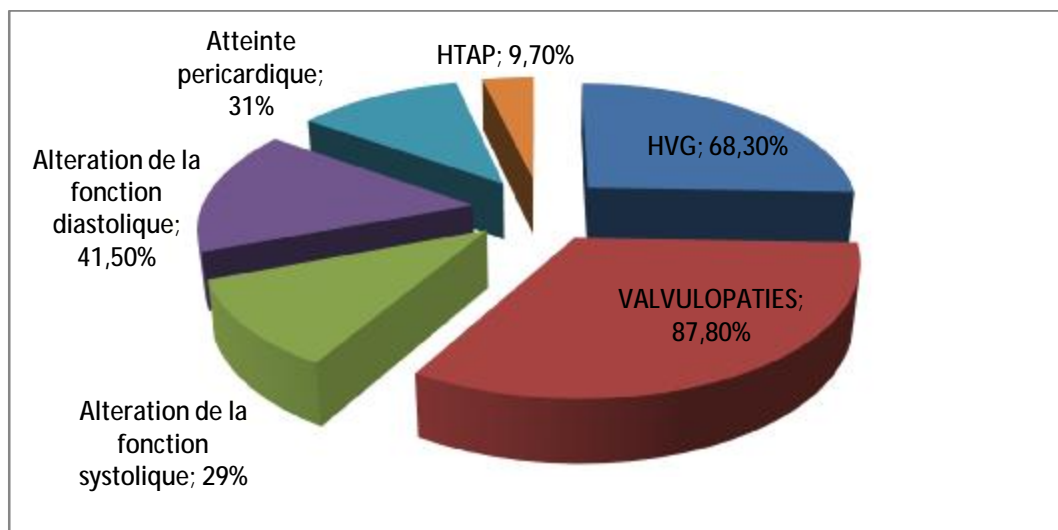
II-4-1. Profil écho-cardiographique :

Tous les patients ont bénéficié d'une échocardiographie. Les résultats sont les suivants :

- ✓ Echocardiographie normal: 32 patients soit 45% des échocardiographies réalisés.
- ✓ Echocardiographie pathologique: 41 patients soit 55% des échocardiographie réalisés.

Distribution de différentes anomalies échocardiographiques rencontrées :

- § HVG: 68,3%.
- § Fonction diastolique altérée: 41,5%.
- § Fonction systolique altérée: 29%.
- § Anomalie valvulaire: 87,8%.
- § Atteinte péricardique: 31%.
- § HTAP: 9,7%.



(Figure 28): Répartition des patients selon les données de l'échocardiographie.

II-4-2. Profil électrique :

L'électrocardiogramme a été effectué systématiquement chez toute la population étudiée, 30 % (22 cas) avait un tracé normal, 31% (23 cas) montrait une hypertrophie du ventricule gauche (HVG), 8% (6 cas) ont des troubles de rythme et/ou de conduction, 6% (5 cas) ayant des anomalies du segment ST:

(Tableau V): Données de l'ECG dans l'ensemble de la population étudiée

Données de l'électrocardiogramme	Patients (N=73)	
Normal	N=22	(30%)
HVG	N=23	(31%)
HVD	N=17	(23%)
Troubles de conduction (BBD et BBG)	N=6	(8%)
Anomalies du segment ST	N=5	(6%)

II-5. PROFIL BIOLOGIQUE :

II-5-1. examen biologique d'orientation général

(Tableau VI): Données des examens biologiques chez la population étudiée.

Marqueurs biologiques	RESULTATS
Hb	Ø moyenne = 10,7 g/dl. [12-17] Anémie * : 47%
Cholestérol total	Ø moyenne = 1,5g/l. [1,35-2,7] ±0,509g/l
LDL c	Ø Moyenne = 0,86 g/l. [0,6-1,4] ±0,39 g/l
HDL c	Ø Moyenne = 0,44 g/l. [0,45-0,75] ±0,19 g/l
TG	Ø Moyenne = 1,38 g/l. [0,22-1,6] ±0,82 g/l
Urée	Ø Moyenne = 1,29 g/l. [0,21-0,43] ±1,28 g/l
Créatinine	Ø Moyenne = 95,30mg/l. [5-12] ±20,08mg/l
Glycémie	Ø 0,96 g/l [0,72-1,07] ±0,71g/l .Diabète chez 10 patient (15%)
PTHi	Ø 248,32pg/ml [15-65] ±339,21 pg/ml
Dyslipidémie	Ø Dans 12 cas soit 17%.

*l'Hb cible entre 11 et 12 g/dl et ceci pour tous les malades insuffisants rénaux quel que soit le stade de leur maladie (pré-dialyse, dialyse) et les modalités de traitement (dialyse, transplantation).

II-5-2. Marqueur cardiaque

II-5-2-1. /NT-proBNP

Tous les patients avaient une valeur de base de NT-proBNP dépassant la limite supérieure des valeurs de référence de la classe d'âge et du sexe correspondant avec une moyenne de $7960,65 \pm 11007,03$ pg/ml.

Les patients ont d'abord été subdivisés en cinq groupes en fonction du taux de NT-proBNP. Les bornes choisies étaient les suivantes :

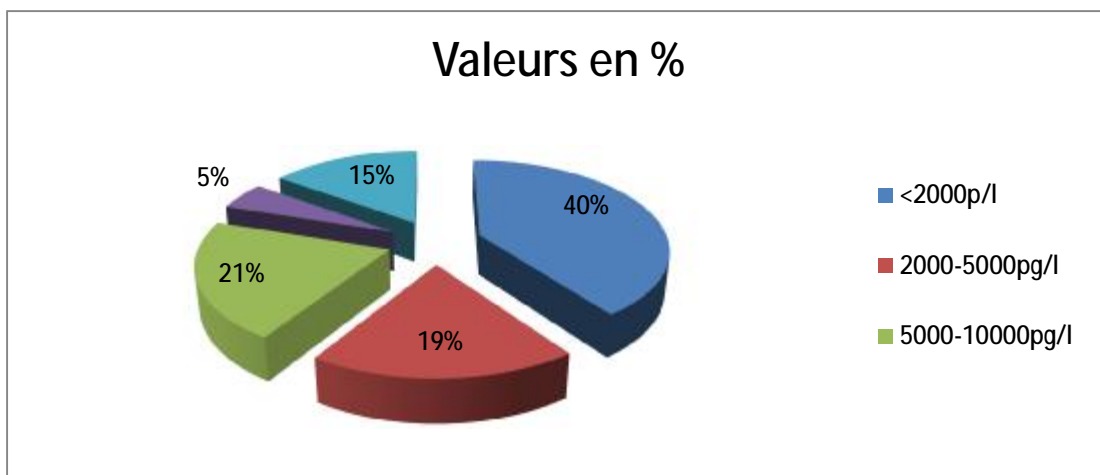
Groupe 1 : inférieur à 2000 \implies basse.

Groupe 2 : 2000—5000, \implies moyenne.

Groupe 3 : 5000—10 000, \implies intermédiaire.

Groupe 4 : 10 000—20 000 \implies élevé.

Groupe 5 : > 20 000 pg/ml. \implies Très élevé.

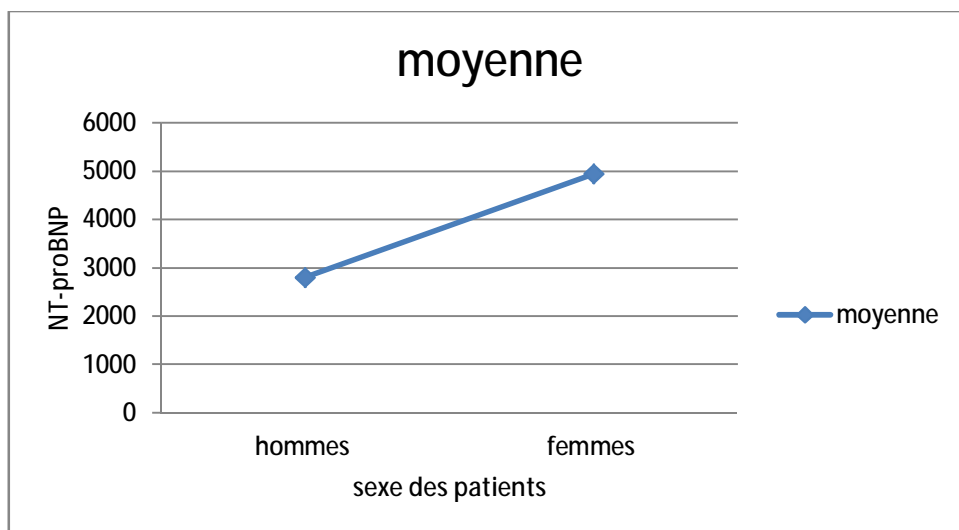


(Figure 29): Répartition des patients selon le taux du NT-proBNP.

▼ Corrélation entre les valeurs de NT-proBNP et les données épidémiologique, clinique et biologique :

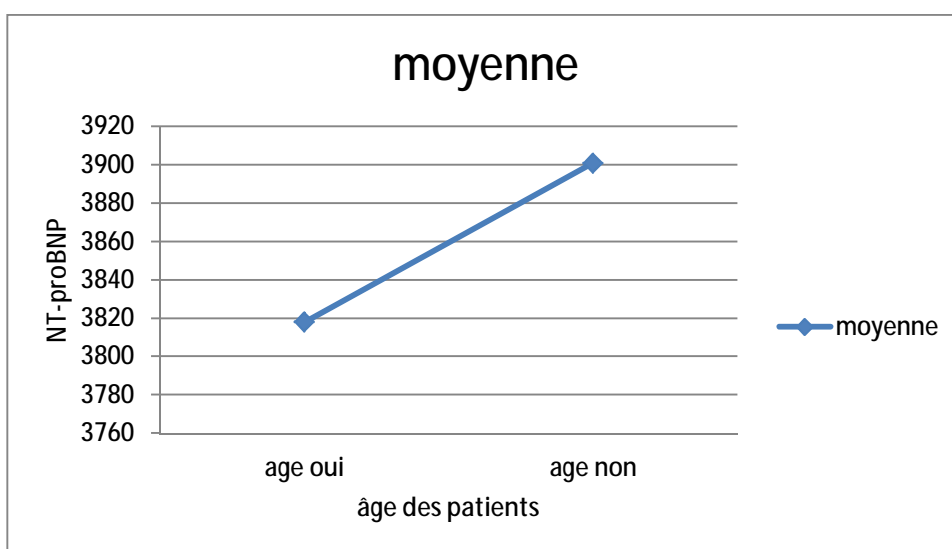
Nous avons constaté une différence presque significative statistiquement entre le groupe des femmes et celui des hommes. La moyenne du taux du NT-pro BNP

chez les femmes était de $5425,69 \pm 5804,791$ pg/ml alors que chez les hommes, elle était de $2802 \pm 3386,836$ pg/ml.



(Figure 30): Courbe de moyenne du NT-proBNP en fonction du sexe.

On n'a pas trouvé de différence significative entre les valeurs moyennes du NT-proBNP chez le groupe de patients dont l'âge est un facteur de risque cardio-vasculaire et les valeurs de ceux du groupe dont l'âge n'est pas un facteur de risque cardio-vasculaire.



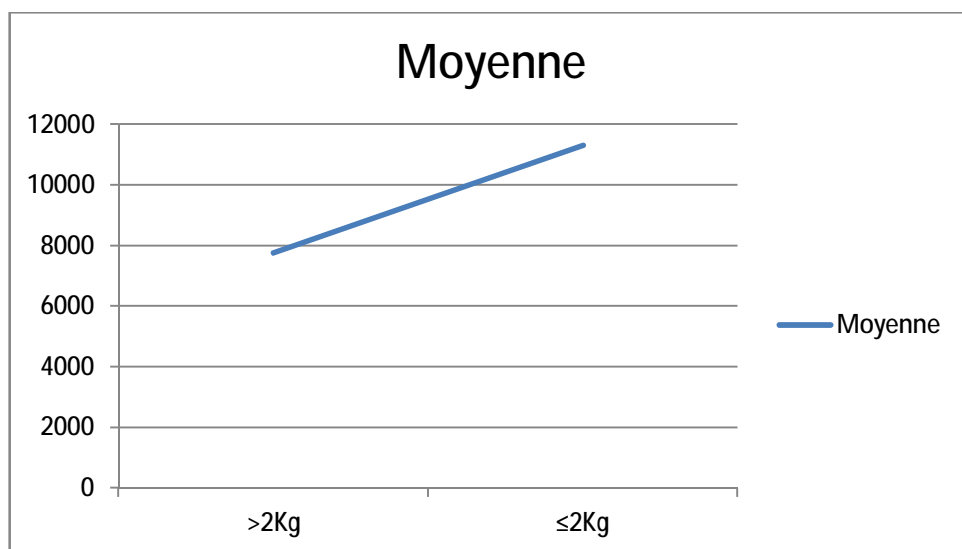
(Figure 31): Courbe de moyenne de NT-proBNP en fonction de l'âge.

§ Age oui : l'âge présente un facteur de risque cardio-vasculaire.

§ Age non : l'âge ne présente pas un facteur de risque cardio-vasculaire.

▼ Corrélation entre les valeurs de NT-proBNP et la prise du poids inter-dialytique :

Le groupe avec un Delta P ≤ 2 Kg avait une concentration moyenne du NT-proBNP inférieur à celle du groupe avec une Delta P > 2 Kg. (7761,34pg/ml de moyenne pour le groupe de patients dont la Delta P > 2 Kg vs 11301,62pg/ml pour les patients avec une Delta P ≤ 2 Kg).



(Figure 32): Courbe de moyenne du NT-proBNP en fonction de la Delta P.

▼ Corrélation entre les valeurs de NT-proBNP et les indice échocardiographique:

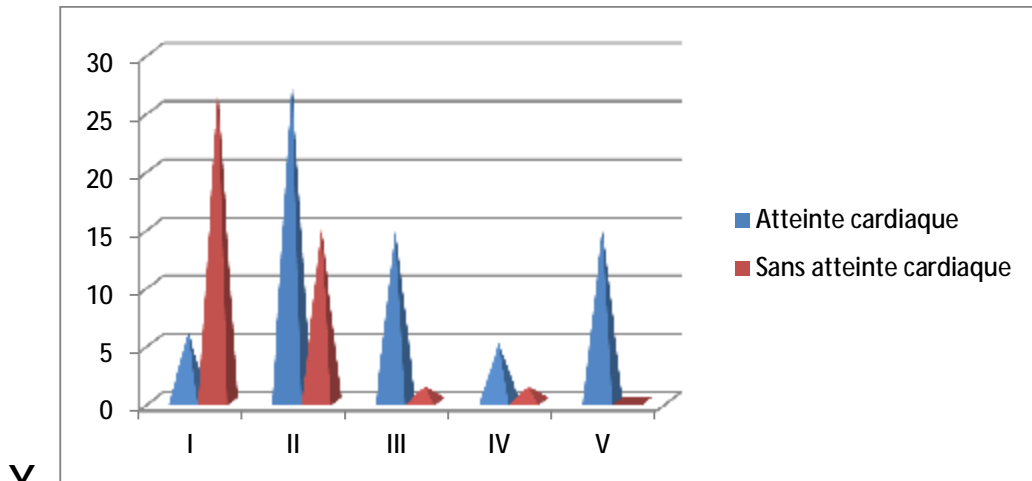
Dans l'ensemble de la population la moyenne du NT-proBNP est représentée comme la suite :

Patient avec atteinte cardiaque : n=40 avec une moyenne de 8142,61pg /ml \pm 9514,03pg/ml.

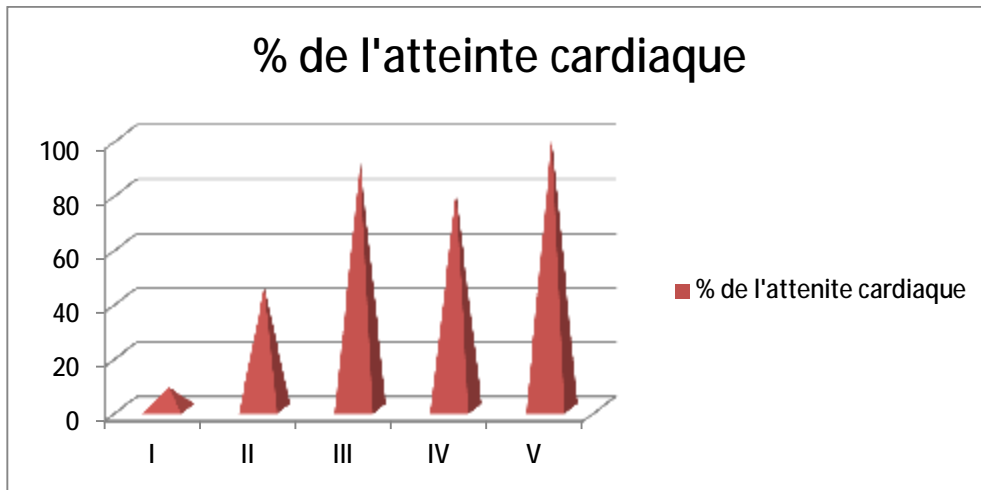
Patients sans atteinte cardiaque : n=33 avec une moyenne de 6140,82pg/ml±7163,76pg/ml.

La série des patients a été subdivisée en 5 groupes:

- ✓ Groupe1: 25 patients, 5 avec une atteinte cardiaque soit 6 % et 20 sans atteinte cardiaque soit 27%.
- ✓ Groupe 2: 20 patients, 9 avec une atteinte cardiaque soit 27,7 % et 11 sans atteinte cardiaque soit 15%.
- ✓ Groupe 3:12 patients, 11 patients avec une atteinte cardiaque soit 15 % et 1 patient sans atteinte cardiaque soit 1,3%.
- ✓ Groupe 4: 5 patients, 4 patients avec une atteinte cardiaque soit 5 % et 1 patients sans atteinte cardiaque soit 1,3%.
- ✓ Groupe 5: 11 patients, 11 patients avec une atteinte cardiaque soit 15 % et aucun patients sans atteinte cardiaque.



(Figure 33): Répartition des patients selon les résultats de l'échocardiographie.



(Figure 34): Présentation de l'atteinte cardiaque en fonction des groupes.

L'étude de la corrélation entre le taux du NT-proBNP dans chaque groupe et les données de l'échocardiographie objective les résultats suivante :

(Tableau VII): Corrélation des résultats des échocardiographie avec le dosage du NT-proBNP

Groupes	Atteinte cardiaque		<i>p</i>
	+	-	
Gr I	19,5%	80,5%	<0.0001
Gr II	12,2%	87,8%	0.079
Gr III	93,8%	6,3%	0.012
Gr IV	53,6%	46,4%	NS
Gr V	73,2%	26,8%	<0.002

La relation entre l'atteinte cardiaque et les résultats du dosage du NT-proBNP est significative chez quatre groupes alors qu'elle est non significative chez un seul groupe. Il existe une relation entre les taux élevés du NT proBNP et l'atteinte cardiaque pour des taux du NT pro BNP supérieur à 2000pg/ml.

✓ Corrélation du NT-proBNP avec les données de l'ECG :

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les résultats de l'ECG et les taux du NT-proBNP pour chaque groupe tous les résultats étaient non significatifs ($p > 0,5$).

✓ Corrélation du NT-proBNP avec les paramètres biologiques :

ù On a trouvé une corrélation négative entre le NT-proBNP et :
l'urée, la créatinine et le taux d'hémoglobine
les résultats des tests bilatéraux étaient toujours non significatifs pour chaque groupe.

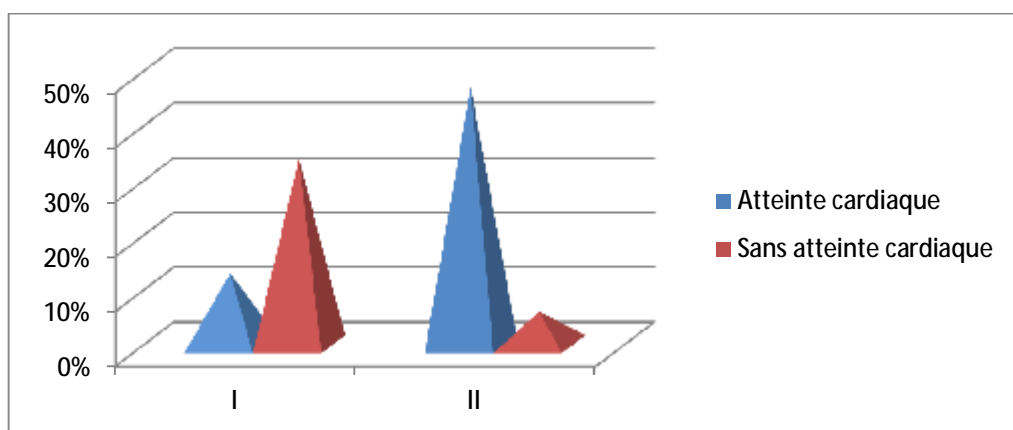
II-5-2-2. La Troponine T

La valeur moyenne de la troponine T au sein de la série est de $0,04 \pm 0,065$.

✓ Corrélation entre les valeurs de la Troponine T et les indices échocardiographiques:

Les patients de la série ont été subdivisés selon deux groupes :

- ✓ Groupe I avec une troponine T négative : 35 patients, 10 sans atteinte cardiaque et 25 patients avec atteinte cardiaque.
- ✓ Groupe II avec une troponine T positive : 37 patients, 5 sans atteinte cardiaque et 32 patients avec atteinte cardiaque.



(Figure 35): Répartition des patients selon les résultats de l'échocardiographie.

Une différence significative a été retrouvée en ce qui concerne la présence d'atteinte cardiaque sur échocardiographie, le taux dans le groupe I est inférieur à celui du groupe II (18,8% vs 83%).

(Tableau VIII): corrélation entre les données de l'échocardiographie et Troponine T.

	Atteinte cardiaque		
	+	-	<i>p</i>
Gr I	18,8%	61,32%	<0,001
Gr II	83%	13,08%	<0,001

✓ Corrélation entre les valeurs de la Troponine T et les résultats de l'ECG:

(Tableau IX): corrélation entre troponine T et les données de l'ECG

Données de l'ECG	Groupe1 T-	Groupe2 T+	<i>p</i>
Normal	81,2%	13,5%	<0,001
Anomalie d'ECG	18,8%	86,5%	<0,001

Il existe un rapport entre la Troponine T et les anomalies d'ECG observé chez les deux groupes ($p < 0,001$).

✓ Corrélation entre les valeurs de la troponine T et les données épidémiologique, clinique et biologique :

Pas de corrélation entre les valeurs de la troponine T et les deux paramètres âge et sexe des patients. En revanche, on retrouve que: le taux d'hémoglobine est plus haut dans le groupe I (TnT-) ($10,17 \pm 2,64$ g/l) et plus bas dans le groupe II (TnT+) ($7,78 \pm 2,04$ g/l). Pour la créatinine sérique, son taux moyen est plus élevé dans le groupe II (TnT+) (1258.33 ± 657.2 pour 884.41 ± 243.81 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.01$), les résultats sont illustré dans le tableau suivant :

(Tableau X): Corrélation entre les données biologiques et les taux de la troponine T

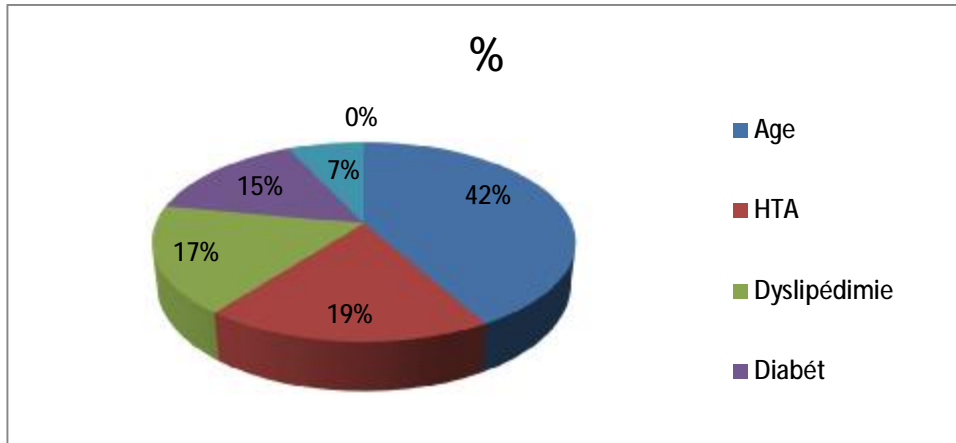
Paramètres biologiques	Groupe I T-	Groupe II T+	<i>p</i>
Hémoglobine	$10,17 \pm 2,64$ g/l	$7,78 \pm 2,04$ g/l	NS
créatinine	884.41 ± 243.81 μmol	1258.33 ± 657.2	$p < 0.01$

II-6. Comorbidité et facteurs de risque cardiovasculaire

- ✓ Age : 27 patients ont un âge supérieur ou égal a 50 ans soit 36%
- ✓ Dyslipidémie : 12 patients présentent une dyslipidémie de degré variable, sous traitement normolipémiant soit 17%
- ✓ HTA : 12 patients présentent une HTA de degré variable soit 16%
- ✓ Diabète : 10 patients sont diabétiques soit 13%
- ✓ Tabagisme : 5 patients sont tabagiques avec un degré d'ancienneté et d'addiction variable soit 6%
- ✓ Insuffisance respiratoire chronique : aucun patient de notre série ne présente des signes cliniques de l'insuffisance respiratoire chronique.

A préciser que les pathologies additionnelle des patients ne comportaient aucun cas d'AVC, d'embolie pulmonaire ou de « grossesse ».

Les résultats sont représentés sur le diagramme de comorbidités



(Figure 36): Diagramme de comorbidité.

III-Discussion :

Malgré quelques contraintes et limitations rencontrées au cours de cette étude dont nous retenons essentiellement la réticence des malades à collaborer pour compléter les examens, nous estimons que nous avons pu initier et mettre sur les rails un travail à résultats conséquents. Déjà nos résultats préliminaires se montrent encourageant quant à l'objectif recherché.

III-1/ NT-proBNP:

N-terminal proBNP (NT-proBNP) est l'un des marqueurs biochimiques de la dysfonction ventriculaire gauche (VG). La pathologie cardiovasculaire représente la principale cause de morbidité et de mortalité chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés. Chez ces patients, l'hypertrophie VG (HVG) et la dysfonction ventriculaire gauche (VG) sont associées à la mortalité. Un test biologique témoin d'une atteinte VG permettant l'identification précoce des patients à risque serait d'un intérêt capital dans cette population. L'expansion du volume extracellulaire, à l'origine de l'étirement myocardique et de l'élévation des pressions VG, est le facteur principal d'élévation du NT-proBNP chez ces patients. L'HVG et la dysfonction endothéliale présente dans l'IRC sévère, la dysfonction VG systolique et diastolique, la pathologie cardiaque associée (principalement ischémique) contribuent également à cette élévation. En raison de tous ces liens, NT-proBNP reste des facteurs prédictifs de mortalité globale et/ou cardiovasculaire chez les hémodialysés asymptomatiques. Le dosage de ce peptide devrait permettre d'identifier, parmi les hémodialysés asymptomatiques, les patients à risque devant faire l'objet d'une évaluation poussée de l'HVG et de la dysfonction VG, et de mesures thérapeutiques appropriées et ciblées. Le problème est qu'une élévation de NT-proBNP est repérée chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés, en

l'absence d'insuffisance cardiaque ou d'ischémie myocardique aiguë. La question se pose alors concernant l'interprétation de cette élévation.

▼ Corrélation entre l'âge, sexe, et NT-proBNP :

La moyenne d'âge de la série étudiée est de $44,86 \pm 12,65$ ans avec des extrêmes compris entre 22 et 80 ans. nous n'avons pas trouvé de corrélation avec l'âge . Par ailleurs, nous avons constaté que le taux du NT-proBNP était presque deux fois plus élevé chez les femmes. Ces résultats concordent bien avec ceux rapportés ailleurs (Redfield et Al 2002[147], Wang et Al [148]). Il a été d'ailleurs rapporté que les hormones stéroïdiennes (ostéogènes) pourrait stimuler la synthèse des peptides natriurétiques (Kuroski et Al.1999) [149] (Nageh et Al 2002[150]). Clerico et Al .2002 [151].

Le vieillissement du cœur, l'athérosclérose, la fibrose conduisant à la fragilité cardiaque ainsi que la dégradation de la fonction rénale, tous ces facteurs peuvent contribuer à l'augmentation du taux du NT-proBNP.

▼ NT-proBNP et données échographiques :

L'intérêt du NT-proBNP dans la détection précoce des maladies cardiovasculaires au sein d'une population à fonction rénale normale n'est plus à démontrer [152, 153, 154,155], cependant des discussions se tiennent en continu quant à son utilisation optimale chez les hémodialysés chroniques (HDC). C'est dans ce sens que nous avons pensé à réaliser notre étude chez une population dialysée d'une région du Maroc (Meknès – Tafilalet). Une corrélation significative positive a été étiquetée entre le taux du NT-proBNP indicateur (2000 pg/ml) et l'atteinte cardiaque (voir groupe I, II, III, V tableau X, le groupe IV n'obéit pas à cette règle probablement du fait que son effectif). Cependant nous attestons bien que des patients de la série d'étude ont des taux élevés en absence de toute atteinte cardiaque ce qui impose de définir la sensibilité et la spécificité propre au sein des HDC. Une étude faite au laboratoire de Biochimie du CHU Lapeyronie à l'université

Montpellier 1 en France, sur un échantillon de 31 patients HDC sans insuffisance cardiaque [156] a rapporté une moyenne de NT-proBNP égale à 5340 ± 6132 pg/ml.

D'autres études faites dans la même perspective ont trouvé des résultats comparables. [157,158,159,160,161]. Quant à notre étude, la moyenne retrouvée chez les patients avec atteinte cardiaque était significativement plus élevée par rapport à celles retrouvée chez les patients sans atteinte cardiaque $8142,61$ pg/ml ;(n=40) vs $6140,82$ pg/ml $\pm 7163,76$ pg/ml ;(n=33). Une étude qui s'est déroulée au département de néphrologie de la medical school de Hannover, et qui a inclus 62 a également montré le même profil (NT-proBNP = 32760 ± 6605 ng/l n=15 vs NT-proBNP = 2835 ± 428 ng/l n=47) [157]

D'après les résultats de notre étude une valeur de NT-proBNP ≥ 5000 pg/ml peut être utilisée dans le diagnostic de l'atteinte cardiaque chez les HDC avec une sensibilité 33,33% de et une spécificité de 93,33%. D'autres études ont trouvé d'une valeur seuil ≥ 7200 pg/ml pour prédire la présence ou l'absence de l'atteinte cardiaque chez les HDC [157].

▼ NT-proBNP et delta P :

Une étude portant sur 20 patients hémodialysés chroniques avec une fonction cardiaque conservée et un dosage du NT-proBNP predialytique, a évalué le rapport entre le degré du poids interdialytique et l'augmentation du NT-proBNP chez ces patients [158]. Les patients ont été répartis en deux groupes selon l'importance de la prise de poids interdialytique (Delta P) :

Groupe I de sept patients dont le delta P < 3Kg et un groupe II de 13 patients dont le delta P > 3Kg les auteurs ont trouvé une corrélation positive et significative entre la Delta P et le NT-proBNP (p<0,001). Une autre étude qui à Paris (2007) a rapporté le même résultat [159]. Les résultats retrouvés chez les patients de la série de notre étude vont dans le même sens, ($7761,34$ pg/ml de moyenne pour le groupe de

patients dont la Delta P > 2Kg vs 11301,62pg/ml pour les patients avec une Delta P \leq 2Kg), (Figure 32).

III-2/ Troponine T

La signification clinique d'une troponine T élevée chez un hémodialysé en dehors de tout épisode cardiaque est encore débattue. Ces dernières années de nombreuses études ont rapporté des taux de troponines supérieurs aux valeurs de référence chez un nombre important de patients hémodialysés sans évidence d'un syndrome coronarien aigu. En 1994, Haffner et al [168]. étaient t les premiers à décrire cette élévation. Par la suite, on a découvert que ce dosage de première génération des TnT présentait une réaction croisée avec les troponines du muscle squelettique , la toxicité urémique possible affectant le muscle chez l'HDC pouvait être avancée pour expliquer cette élévation. Ricchiuti et al [169], ont démontré que les dosages de seconde génération des TnT ne présentaient plus cette réaction croisée. Finalement, des dosages de troisième génération des TnT ont été développés et la spécificité a été encore plus améliorée. La technique utilisée pour le dosage de la troponine T chez les patients de la série de notre étude appartient à cette troisième génération. Les résultats ont rapporté que 57 % du collectif de patients hémodialysés non sélectionnés a présenté une élévation sérique de TnT, et que 14% ont eu des taux au delà du seuil indicateur de l'infarctus du myocarde. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans la littérature pour des collectifs semblables [160,161], cependant, Apple et al. [162] ont signalés, en 2004, une proportion de 85 % d'élévations dépassant 0,01 ng/ml.

Compte tenu de nos résultats, l'interprétation d'une élévation des TnT au-dessus de la normale chez un patient dialysé chronique reste délicate. Cette déduction a été déjà faite par d'autres auteurs [160]. Il serait utile de penser à un seuil de décision relatif pour étiqueter un syndrome coronarien aigu chez les

patients urémiques et qui serait supérieur à celui retenu pour les patients à fonction rénale conservée. Cette valeur serait déterminée sur une série plus ample d'HDC pour qu'elle puisse être prise comme référence de décision diagnostique. C'est dans ce sens que cette étude dont nous venons de présenter les résultats préliminaires va se continuer par notre équipe chez le reste des HDC non encore exploré sur le plan cardiaque et qui sont déjà au nombre de 127 recrutés, ce qui ramènera la série à 200 patients.

Ce genre de précaution de détermination du seuil spécial HDC a été déjà proposé dans d'autres études [163]. Nous pouvons aussi songer à l'utilisation d'un seuil de référence individuel pour chaque hémodialysé chronique et qui servira de base pour la prise de décision, cette valeur serait par exemple le taux d'un dosage annuel de la troponine chez le patient et toute modification significative doit inciter à une exploration dans le sens du SCA.

Pour expliquer cette élévation du taux sanguins des TnT sans événements coronaires, de nombreuses hypothèses ont été évoquées. Il s'agit de la réexpression des troponines cardiaques T fœtales dans le muscle strié en raison de la « toxicité » du syndrome urémique et/ou de l'inflammation associée. Il peut s'agir aussi de résultats des microlésions du muscle cardiaque «minimal myocardial injury». Ces microlésions pourraient être induites par différents mécanismes comme la survenue de petits infarctus du myocarde infracliniques, la distension du muscle cardiaque par surcharge hydrosodée, l'hypertrophie ventriculaire gauche, ou encore la « toxicité » du syndrome urémique [164,165]. Collinson et al. ont évoqué une altération de la clairance des TnT dans l'insuffisance rénale chronique, mais n'ont pas retrouvé de corrélation significative entre les taux de TnT et la sévérité de l'insuffisance rénale [166].

D'autres paramètres influencent les valeurs plasmatiques de la TnT, il serait utile alors de les prendre en considérations encore plus cher l'IRC. Une corrélation a

été retrouvée entre l'âge et les valeurs plasmatiques de TnT dans l'étude de Deléaval et al en 2005 menée au centre d'hémodialyse de l'hôpital cantonal de Fribourg (Suisse) [98]. Quant à notre étude, les patients présentant une élévation de TnT sont plus âgés que ceux avec TnT négative (56.5 ± 18.5 ans vs 48.5 ± 11.3 ans, $p < 0.001$). Concernant le sexe, il apparaît que Les hommes ont vraisemblablement plus tendance à avoir des élévations de TnT que les femmes. Pour le statut glycémique, les patients hyperglycémiques de la série étudiée ont eu des élévations légères de troponine T que les euglycémiques (49% dans le groupe II vs 41% dans le groupe I, $p < 0.01$). Ce résultat concorde avec ceux d'une étude pilote prospective d'observation menée dans un hôpital américain pour anciens combattants par Roppolo et al. [167].

L'étude des données de l'ECG montre qu'au sein du groupe I (TnT négative) 81,2% ont un ECG normal. Dans le groupe II 86,5% d'atteinte cardiaque (anomalie d'ECG) pour 18,8% du groupe I ($p < 0.01$). Mallamaci et al. ont démontré en 2002 que la concentration de troponine T chez ces patients peut être significativement corrélée à la masse du ventricule gauche [170].

L'échocardiographie reproduit les résultats de l'ECG en ce qui concerne l'existence d'atteinte (83% dans le groupe II pour 13,08% dans le groupe I); La dysfonction du VG est retrouvée chez 15 patients dans le groupe 1 et chez 31 dans le groupe 2. Plusieurs travaux ont démontrés qu'une augmentation des TnT, même en l'absence d'une symptomatologie cardiaque, serait un marqueur de mauvais pronostic chez les patients dialysés, et serait associée à une mortalité globale augmentée. L'origine de cette augmentation des TnT chez de nombreux patients hémodialysés asymptomatiques est un point qui reste peu clair dans la littérature. Dans l'étude de Sommerer et al. les patients asymptomatiques en dialyse chronique ont un haut risque de mortalité lorsqu'ils cumulent des taux de TnT supérieurs à 0.026 ng/ml [163].

Conclusion

La place du NT-proBNP et de la Troponine T comme indicateurs précoces de la pathologie cardiaque n'est plus à démontrer. Cependant, les taux de ces deux marqueurs biologiques peuvent se retrouver significativement élevés chez les insuffisants rénaux chroniques (IRC) en dehors de toute symptomatologie évidente. L'utilisation pratique optimale de ces deux paramètres impose alors une prise en considération de ces constatations, ce ci d'autant plus que la maladie cardiovasculaire et ses complications sont la cause principale du décès et de l'invalidité au sein de la population des IRC, d'où l'importance particulières de détection précoce de l'atteinte cardiaque chez ces patients en vue d'une prise en charge dans les temps évitant ainsi les complications à conséquences lourdes sur le patient et sur l'économie de l'Etat.

Malgré l'absence de signe cliniques, il serait judicieux de prendre en considération ces élévations qui peuvent être dues à une cause myocardique encore inexplicée. En effet, Il est possible que les patients atteints d'insuffisance rénale présentent des lésions silencieuses ou subcliniques des cardiomyocytes. Des augmentations de concentrations des deux marqueurs peuvent être aussi dues à des modifications dans leurs métabolismes et/ ou leurs cinétiques. Pour faire la part des choses, la détermination de valeurs de référence relatives à cette population serait d'un grand apport; la pertinence de cette précaution peut être renforcée par le recours à la valeur de référence individuelle (VO) qui serait prise pour statut zéro du patient considéré, et les valeurs issues de dosages postérieurs seront comparées à VO pour élire une conduite conséquente.

RESUME

CONTEXTE

Chez les patients hémodialysés chroniques, le risque de développer une maladie cardiaque est important; les affections cardiovasculaires y sont responsables d'un nombre important de décès. Le diagnostic de l'atteinte cardiaque est souvent difficile chez ces patients car les biomarqueurs des lésions cardiaques tels que le NT-proBNP et la troponine cardiaque T peuvent être fortuitement élevés. Le lien entre l'atteinte cardiaque et les élévations rencontré chez cette population et mal définit.

PATIENTS & METHODES

Etude prospective incluant 73 patients; 39 hommes (53,4%) et 34 femmes (46,6%), dont l'âge moyen est de 44,86 ans \pm 12,65, de cette population sont hypertendus, 31% sont diabétiques, 22% sont fumeurs, 7 patients avais un antécédent de maladie cardiaque et 49% ont une dyslipidémie.

L'ECG et l'échocardiographie ont été pratiqué systématiquement chez toute la population étudiée ainsi qu'un bilan biologique complet comportant un bilan biologique de routine et les marqueurs cardiaque : troponine T et NT-proBNP.

RÉSULTATS

La totalité des patients présentent des concentration du NT-proBNP supérieur à 300pg/ml avec une moyenne de 7960,65pg/ml \pm 1100,03pg/ml les taux sanguins du NT-proBNP chez les patient présentant une atteinte cardiaque est de:

(8142,61pg/ml ;(n=40) vs6140,82pg/ml \pm 7163,76pg/ml ;(n=33).

La corrélation avec les paramètre prédictifs de la valeurs moyenne de NT-proBNP a objectivé une corrélation significatif avec la Delta P mais pas de corrélation avec le taux d'hémoglobine et l'urée

La corrélation avec les paramètres prédictifs de la valeur moyenne de NT-proBNP a objectivé une corrélation significative avec les données de l'échocardiographie:

(8142,61pg/ml ;(n=40) vs6140,82pg/ml±7163,76pg/ml ;(n=33)

p<0,001,

Les principaux paramètres prédictifs de la valeur moyenne du NT-proBNP sont : la Delta P, atteinte cardiaque sur ECG et échocardiographie en tenant compte des taux très élevés chez l'HDC, le dosage du NT-proBNP garde un intérêt dans le diagnostic et le suivi de la cardiomyopathie d dialysé.

Chez les patients du groupe I les résultats de l'ECG sont corrélés avec le taux de la troponine T : 81% sans atteinte cardiaque vs18,8% avec une atteinte cardiaque . pour les patients du groupe II les résultats de l'ECG sont corrélés avec le taux de la troponine T 13,5% sans atteinte cardiaque vs 86,5% avec atteinte cardiaque.(p<0,001)

Il existe une corrélation entre les données de l'échocardiographie et les taux de la troponine T. Pour le groupe I 18,8% de l'atteinte cardiaque vs 61,32% sans atteinte cardiaque ; pour le groupe II 83% de l'atteinte cardiaque vs 13,08% sans atteinte cardiaque (p<0,001).

CONCLUSIONS

Notre étude confirme que le taux de TnT et du NT-proBNP est fréquemment élevé chez les hémodialysés chroniques, même en l'absence d'une atteinte cardiaque évidente. Un certain nombre de facteurs de risque cardiovasculaire peuvent être corrélés à cette élévation et peuvent constituer des marqueurs pronostiques indépendants chez ces patients.

Mots clés

BNP, NT-proBNP, atteinte cardiaque, Troponine T, IRC, Hémodialyse

SUMMARY

BACKGROUND

Chronic hemodialysis patients, the risk of developing heart disease is important, cardiovascular diseases are responsible for a significant number of deaths. The diagnosis of cardiac involvement is often difficult in these patients because of cardiac injury biomarkers such as NT-proBNP and cardiac troponin T may be fortuitously high. The link between cardiac and elevations encountered in this population and poorly defined.

OBJECTIVES

Relever la difficulté du diagnostic de l'atteinte cardiaque chez les patients hémodialysés chroniques, de déterminer l'incidence et la signification pronostique d'élévations asymptomatiques de la TnT et du NT-proBNP chez ces patients.

PATIENTS & METHODS

Prospective study including 73 patients, 39 men (53.4%) and 34 women (46.6%) whose mean age was 44.86 years \pm 12.65, of this population are hypertensive, 31% have diabetes, 22% were smokers, 7 patients had a history of heart disease and 49% had dyslipidemia.

The ECG and echocardiography have been practiced systematically in the whole study population and a full life with a bilon bilon routine biological markers and cardiac troponin T and NT-proBNP.

RESULTS

All patients have concentrations of NT-proBNP greater than 300pg/ml with an average of 7960.65 pg / ml \pm 1100.03 pg / ml blood levels of NT-proBNP in patients with cardiac involvement is:

(8142.61 pg / ml (n = 40) vs 6140, 82pg/ml \pm 7163.76 pg / ml (n = 33).

The correlation with the parameter predictive of the average values of NT-proBNP has objectified a significant correlation with the delta P but no correlation with the hemoglobin and urea

The correlation with the parameter predictive of the average values of NT-proBNP has objectified a significant correlation with the data of echocardiography: (8142.61 pg / ml (n = 40) vs 6140, 82pg/ml \pm 7163.76 pg / ml (n = 33) p <0.001,

The main parameters that predict the average value of NT-proBNP are: Delta P on cardiac ECG and echocardiography taking into account the very high rate in the HDC, the dosage of NT-proBNP with a lingering interest in the diagnosis and monitoring of dialysis cardiomyopathy.

Patients in Group I of the ECG results are correlated with the level of troponin T: 81% vs 18 without cardiac involvement, 8% vs cardiac injury. for group II patients the ECG findings are correlated with the level of troponin T without cardiac 13.5% vs. 86.5% with cardiac involvement. (p <0.001)

There is a correlation between the data rate échocardiographie and troponin T.

For group I 18.8% of cardiac vs. 61.32% without cardiac involvement and for group II 83% of cardiac vs. 13.08% without cardiac involvement (p <0.001).

CONCLUSIONS

Our study confirms that the rate of TnT and NT-proBNP is frequently elevated in chronic hemodialysis patients, even in the absence of obvious cardiac involvement. A number of cardiovascular risk factors may be correlated with this rise and may constitute an independent prognostic marker in these patients.

ملخص

معلومات أساسية

تعتبر أمراض القلب والشرايين ومعاناتها المسبب الرئيسي لحالات الوفاة لدى مرض القصور الكلوي المزمن .

الكشف من أمراض القلب عند مرض الكلي المزمن صعب لأن الرموز البلازمية غالبا ما تكون مرتفعة. العلاقة بين الإصابة القلبية وهذه القيم المرتفعة غير مفهومة لحد الآن.

المرضى وطرق

تعلق الأمر بدراسة مستقبلية حول 73 مريضا و 39 رجال (53,4%) و 34 نساء (46,6%) مع متوسط عمر 11,65+44,86 بنسبة حالات ارتفاع ضغط الدم 16%

مرض السكري يشكلون 13%

7 مرضى كان لديهم تاريخ من أمراض

التخطيط الكهربائي للقلب والفحص بالصدر أنجزا لدى بيولوجية تتضمن NT-P RO BNP و Troponine T

الاستنتاجات

جميع المرضى كانت لديهم قياسات (NT-PR BNP) أعلى من 300pg/m مع متوسط (7960,65 pg/ml)

تم ارتباط وجود علاقة بين Δ tap ولكن المميزات الأساسية اليوريا و الهيموجلوبين ثبت عدم وجود علاقة. المبرزات الأساسية المنتبئة بالنسبة المتوسطة ل NT-proBNP هي: Δ tap الإصابة القلبية في التخطيط أو فحص الصدى.

عند المرضى المجموعة الأولى كانت هناك علاقة بين متوسط Troponine T الشيء ذاته بالنسبة لمرضى المجموعة الثانية.

استنتاج:

أثبتت دراستنا بأن قيمة NT-PROBNP و TROPONIT غالبا ما تكون مرتفعة لدى مرض القصور الكلوي المزمن حتى في غياب علامات سريرية واضحة للإصابة القلبية هذين العلامتين قد تصبح علامتين تنبؤيتين لصالح مرض الغسيل الكلوي المزمن.

Références bibliographiques

- [1] Patrique Déléal, A. Lavoine , B. Cauliez Cardiac troponin I and T: specific biomarkers of cardiomyocyte :10.1016/S0248-8663(03)00218-2
- [2] Signification clinique d'une augmentation de la TrT chez les IRC, France des jarlies , *Annal biol clinique* 2004 ;41(1) :3-8.
- [3] C bindra , C Bergerot ,Etude de facteur NT-proBNPet correlation avec l'HVG, 10.1016 mbio 2005-06-2010.
- [4] Sudoh T,Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. A natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* ;1998;322:78-81.
- [5] Mukoyama M, Nakao K, Hosada K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y et Al. Brain natriuretic as a noval cardiac hormone in humans . *J Clin Invest* 1991;87:1402-1412
- [6] Seilhamer JJ, Arfsten A, Miller JA, Lundquist P, Scarborough RM, Lewicki JA, et al. Human and canine gene homologs of porcine brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:650-8.
- [7] Cantin M, Garcia R, Thibault G, Kuchel O, Gutkowska J, Laroche P et al. Atrial natriuretic factor in experimental and human hypertension. *Eur Heart J* 1988 ; 9 : 21-27
- [8] Rehemudula D, Nakayama T, Soma M, Takahashi Y, Uwabo J, Sato M, et al. Structure of the typeBhuman natriuretic peptide receptor gene and association of a novel microsatellite polymorphism with essential hypertension. *Circ Res* 1999;84:605-10.
- [9] Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail* 2005;11(Suppl. 5):S81-3.
- [10] Goetze JP, Gore A, Moller CH. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J* 2004;18:1928-30.

- [11] Lohmann SM, Vaandrager AB, Smolenski A, Walter U, De Jonge HR. Distinct and specific functions of cGMPdependent protein kinases. *Trends Biochem Sci* 1997 ; 22 : 307-312
- [12] Ruth P. Cyclic CMP-dependent protein kinases: understanding in vivo functions by gene targeting. *Pharmacol Ther* 1999 ; 82 : 355-372
- [13] Brenner BM, Ballermann BJ, Gunning ME, Zeidel ML. Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiol Rev* 1990 ; 70 : 665-690
- [14] Prasad N, Bridges AB, Lang CC, et al. Brain natriuretic peptide concentrations in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1997;133: 477-9.
- [15] Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *Jama* 2002;288:1252-9.
- [16] Catuzzo B, Ciancamerla F, Bobbio M, LongoM, Trevi GP. In patients with severe systolic dysfunction, only brain natriuretic peptide is related to diastolic restrictive pattern. *J Card Fail* 2003;9:303-8.
- [17] Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:1576-8.
- [18] Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 202-8.

- [19] Kim SZ, Cho KW, Kim SH. Modulation of endocardial natriuretic peptide receptors in right ventricular hypertrophy. *Am J Physiol* 1999; 277:H2280-9.
- [20] Ando T, Ogawa K, Yamaki K, et al. Plasma concentrations of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides and endothelin-1 in patients with chronic respiratory diseases. *Chest* 1996;110:462-8.
- [21] Baixas C, Pathak A, Mucke F, et al. BNP and NT-proBNP as new markers of cardiac dysfunction in patients with shock. *Circulation* 2003;108. Iv-317 (abst 1494).
- [22] Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, Oddoze C, Forel JM, Barrau K, et al. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med* 2005;33:1001-7.
- [23] Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 1587-93.
- [24] Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:1735-43.
- [25] Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003;107:1884-90.
- [26] Hervas I, Almenar L, Perez-Pastor JL, et al. Radioimmunoassay of B-type natriuretic peptide (BNP) in heart transplantation: correlation between BNP determinations and biopsy grading of rejection. *Nucl Med Commun* 2003;24:925-31.

- [27] Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:1576–8.
- [28] TenWolde M, Tulevski II, Mulder JW, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2082–4.
- [29] Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 2003;29:1696–702.
- [30] Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 2004 in press.
- [31] Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471–7.
- [32] Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parillo JE. Right ventricular Dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97:126–31.
- [33] Marcus LS, Hart D, Packer M, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomised crossover trial. *Circulation* 1996;94:3184–9.
- [34] Troughton RW, Rademaker MT, Powell JD, et al. Beneficial renal and hemodynamic effects of omapatrilat in mild and severe heart failure. *Hypertension* 2000;36:523–30

- [35] Williams ES, Miller JM. Results from late-breaking clinical trial sessions at the American College of Cardiology 51st Annual Scientific Session. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1–18.
- [36] Bindels AJ, van der Hoeven JG, Groeneveld PH, et al. Atrial natriuretic peptide infusion and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2001;5:151–7.
- [37] Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH. Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin Sci (Lond)* 1999;97:689–95.
- [38] Belenky A, Smith A, Zhang B, Lin S, Despres N, Wu AH, et al. The effect of class-specific protease inhibitors on the stabilization of B-type natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chim Acta* 2004;340:63–72.
- [39] Shimizu H, Masuta K, Aono K, Asada H, Sasakura K, Tamaki M, et al. Molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. *Clin Chim Acta* 2002;316:129–35.
- [40] Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Comparison of the Biomedica NT-proBNP enzyme immunoassay and the Roche NT-proBNP chemiluminescence immunoassay: implications for the prediction of symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chem* 2003;49:976–9.
- [41] Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, Galasko G, Lahiri A, Senior R. Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Eur J Heart Fail* 2004;6:365–8.
- [42] Van der Merwe DE, Henley R, Lane G, Field R, Frenneaux M, Dunstan F, et al. Effect of different sample types and stability after blood collection of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as measured with Roche Elecsys system. *Clin Chem* 2004;50:779–80.

[43] Ala-Kopsala M, Magga J, Peuhkurinen K, Leipala J, Ruskoaho H, Leppaluoto J, et al. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-Terminal fragments of A- and B-Type natriuretic peptides. *Clin Chem* 2004;50:1576–88.

[44] Shimizu H, Aono K, Masuta K, Asada H, Misaki A, Teraoka H. Degradation of human brain natriuretic peptide (BNP) by contact activation of blood coagulation system. *Clin Chim Acta* 2001;305:181–6.

[45] Shimizu H, Aono K, Masuta K, Asada H, Misaki A, Teraoka H. Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human blood samples. *Clin Chim Acta* 1999;285:169–72.

[46] Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB, et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003;338:107–15.

[47] Evans MJ, Livesey JH, Ellis MJ, Yandle TG. Effect of anticoagulants and storage temperatures on stability of plasma and serum hormones. *Clin Biochem* 2001;34:107–12.

[48] Mair J. Role of cardiac natriuretic peptide testing in heart failure. *Clin Chem* 2002;48:977–8.

[49] Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, Galasko G, Lahiri A, Senior R. Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Eur J Heart Fail* 2004;6:365–8.

[50] Murdoch DR, Byrne J, Farmer R, Morton JJ. Disparity between studies of the stability of BNP in blood: comparison of endogenous and exogenous peptide. *Heart* 1999;81:212–3.

[51] Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH. Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin Sci (Lond)* 1999;97:689–95.

[52] Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:1735–43.

[53] DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, Chen H, Christenson R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005 July;46(1):35–44.

[54] Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O et al. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol* 2005 November;99(5):1676–80.

[55] Goetze JP, Jensen G, Møller S, Bendtsen F, Rehfeld JF, Henriksen JH. BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney. *Eur J Clin Invest* 2006;36:8–15.

[56]] Schou M, DalsgaardMK, Clemmesen O, Dawson EA, Yoshiga CC, Nielsen HB, et al. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol* 2005;99:1676–80.

[57]] McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:571–9.

[58] Luchner A, Hengstenberg C, Löwel H, Trawinski J, Baumann M, Riegger GA, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. *Hypertension* 2002;39:99–104.

- [59] Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Nusbaumer C, Zeller T, Staub D, et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: insights from a randomized comparison. *Kidney Int* 2005;67:278–84.
- [60] Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:91–7.
- [61] De Filippi CR, Fink JC, Nass CM. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:35–44.
- [62] Van Kimmenade RR, Januzzi Jr JL, Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards AM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1621–7.
- [63] Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, Desmoulins D, Ekindjian OG. Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). *Clin Chim Acta* 2005;361:167–75.
- [64] Lefevre G. Les troponines: aspects biologiques et cliniques. *Ann Biol Clin* 2000;58:39–48.
- [65] Adams 3rd JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101–6.

- [66] Lavoine A, Quillard M, Hue G. Marqueurs cardiaques : de la mesure de l'activité créatine-kinase au dosage de la troponine I. *Feuillets de Biologie* 1997;216:67-71.
- [67] Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clin Chim Acta* 1999;284:151-9.
- [68] Muller-Bardorff M, Hallermayer K, Schroder A, Ebert C, Borgya A, Gerhardt W, et al. Improved troponin T Elisa specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem* 1997;43:458-66
- [69] Lavoine A, Hue G. Serum cardiac troponins I and T in early posttraumatic rhabdomyolysis. *Clin.*
- [70] Nosanchuk J.S., Combs B., Abbott G. False increases of troponin I attributable to incomplete separation of serum *Clin. Chem.* 1999 ; 45 : 714
- [71] Kazmierczak S.C., Sekhon H., Richards C. False-positive troponin I measured with the Abbott AxSYM attributed to fibrin interference *Int. J. Cardiol.* 2005 ; 101 : 27-31
- [72] Prontera C., Fortunato A., Storti S., Mercuri A., Boni C., Zucchelli G., et al. Evaluation of clinical performance of Advia Tnl ultra immunoassay and comparison with Access AccuTnl method *Immunoanal Biol Spéc* 2008 ; 23 : 311-318
- [73] Morin C., Fievet P., Capolaghi B., Covi G., Richard L., Bugugnani M.J. Influence of blood collection tubes on cardiac markers assays *Spectra Biol* 1999 ; 18 : 43-46
- [74] Grenier A. Analytical false-positive increases and cardiac troponin I: what is the best sample? *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 2009 ; 67 : 118-120
- [75] Graine H, Morin C, Massemin O, Capeau J, Lefevre G. Troponine Ic Aio! Seconde génération : influence des différents anticoagulants et principales interférences. 21^e Colloque de biologie spécialisée, Paris, 20-22 octobre 2004.

- [76] Gaze D., Boa F., Wiggins N., Collinson P. Assessing the stability of cardiac troponins in serum *Clin. Chem.* 2000 ; 46 : A77
- [77] Panteghini M., Gerhardt W., Apple F.S., Dati F., Ravkilde J., Wu A.H. Quality specifications for cardiac troponin assays *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001 ; 39 : 175-179
- [78] Apple F.S., Jesse R.L., Newby L.K., Wu A.H., Christenson R.H., Cannon C.P., et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes *Clin. Chem.* 2007 ; 53 : 547-551
- [79] Mair J, Genser N, Morandell D, Maier J, Mair P, Lechleitner P, et al. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chim Acta* 1996;245:19–38.
- [80] Ngai SM, Hodges RS. Structural and functional studies on troponin I and troponin C interactions. *J Cell Biochem* 2001;83(1):33–46.
- [81] Hammerer-Lercher A, Erlacher P, Bittner R, Korinthenberg R, Skadal D, Sorichter S, et al. Clinical and experimental results on cardiac troponin expression in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Chem* 2001;47:451–8.
- [82] Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, Wells GA. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2001;47:412–7.
- [83] Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PAW, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac T assay Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998;44:1919–24.

[84] Bugugnani MJ, Laperche T. Dosage de la troponine cardiaque I ou T. Intérêt clinique. *Spectra Biol* 1999;18:33-9.

[85] Giuliani I, Bertinchant JP, Granier C, Laprade M, Chocron S, Toubin G, et al. Determination of cardiac troponin I forms in the blood of patients with acute myocardial infarction and patients receiving crystalloid or cold blood cardioplegia. *Clin Chem* 1999;45:213-22.

[86] Apple FS, Wu AHB. Myocardial Infarction Redefined: Role of Cardiac Troponin Testing. *Clin Chem* 2001;47:451-8.

[87] Christenson RH, Hong Duh S, Apple FS, Bodor GS, Bunk DM, Dallage J, et al. Standardization of cardiac troponin I assays: round robin of ten candidate reference materials. *Clin Chem* 2001;47:431-7.

[88] Katrukha A, Bereznikova A, Petterson K. New approach to standardization of human cardiac troponin I. *Scand Clin Lab Invest Suppl* 1999;230:124-7.

[89] Apple FS. Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I. *Clin Chem* 1999;45:18-20.

[90] Datta P, Foster K, Dasgupta A. Comparison of immunoreactivity of five human cardiac troponin I assays toward free and complexed forms of antigen: implications for assay discordance. *Clin Chem* 1999;45:2266-9.

[91] Tate J, Heathcote D, Rayfield J, Hickman P. The lack of standardization of cardiac troponin I assay systems. *Clin Chim Acta* 1999;284:141-9.

[92] Eriksson S., Halenius H., Pulkki K., Hellman J., Pettersson K. Negative Interference in Cardiac Troponin I Immunoassays by Circulating Troponin Autoantibodies *Clin. Chem.* 2005 ; 51 : 839-847

[93] Bohner J., von Pape K.W., Hannes W., Stegmann T. False-negative immunoassay results for cardiac troponin I probably due to circulating troponin I autoantibodies *Clin. Chem.* 1996 ; 42 : 2046

[94] Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95:163–8.

[95] Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1354–9.

[96] Dieter RS, Ernst E, Ende DJ, Stein JH. Diagnostic utility of cardiac troponin-I levels in patients with suspected pulmonary embolism. *Angiology* 2002;53:583–5.

[97] Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002;162:79–81.

[98] Del Carlo CH, O'Connor CM. Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am Heart J* 1999;138:646–53.

[99] Logeart D, Beyne P, Cusson C, TokmakovaM, Leban M, Guiti C, et al. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J* 2001;141:247–53.

[100] Setsuta K, SeinoY, Ogawa T, Arao M, MiyatakeY, Takano T. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2002; 113:717–22.

[101] Perna ER, Macin SM, Parras JI, Pantich R, Farias EF, Badaracco JR, et al. Cardiac troponin T levels are associated with poor short- and long-term prognosis in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Am Heart J* 2002;143:814–20.

[102] Schulz O, Kromer A. Cardiac troponin I: a potential marker of exercise intolerance in patients with moderate heart failure. *Am Heart J* 2002;144:351–8.

[103] Spies C, Haude V, Fitzner R, Schroder K, Overbeck M, Runkel N, et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998;113:1055–63.

[104] Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:965–9.

[105] Khan IA, TunA, Wattanasauwan N, WinMT, Hla TA, Hussain A, et al. Elevation of serum cardiac troponin I in noncardiac and cardiac diseases other than acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med* 1999;17:225–9.

[106] Nunes JP. Cardiac troponin I in systemic diseases. A possible role for myocardial strain. *Rev Port Cardiol* 2001;20:785–8.

[107] Barasch E, Kaushik V, Gupta R, Ronen P, Hartwell B. Elevated cardiac troponin levels do not predict adverse outcomes in hospitalized patients without clinical manifestations of acute coronary syndromes. *Cardiology* 2000;93:1–6.

[108] Pateron D, Beyne P, Laperche T, Logeard D, Lefilliatre P, Sogni P, et al. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:640–3.]

[109] SicilianoM, Mettimano M, Dondolini-Poli A, Ballarin S, Migneco A, Annese R, et al. Troponin I serum concentration: a new marker of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Ital Heart J* 2000;1:532–5.

- [110] Fleming SM, O’Gorman T, Finn J, Grimes H, Daly K, Morrison JJ. Cardiac troponin I in pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG* 2000;107:1417–20.
- [111] Erlacher P, Lercher A, Falkensammer J, Nasonov EL, Samsonov MI, Shtutman VZ, et al. Cardiac troponin and beta-type myosin heavy chain concentrations in patients with polymyositis or dermatomyositis. *Clin Chim Acta* 2001;306:27–33.
- [112] Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–9.
- [113] Baillard C, Boussarsar M, Fosse JP, et al. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2003;29:584–9.
- [114] Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211–7.
- [115] Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;123:1947–52.
- [116] Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941–5.
- [117] Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, et al. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA* 1995;273:1945–9.

- [118] Kollef MH, Ladenson JH, Eisenberg PR. Clinically recognized cardiac dysfunction: an independent determinant of mortality among critically ill patients. Is there a role for serial measurement of cardiac troponin I? *Chest* 1997;111:1340-7.
- [119] Andrew S. et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Annals of Internal Medicine* /volume 139/Number 2/15 July 2003.
- [120] Vincent Bourquina, Pierre-Yves Martinb. Insuffisance rénale chronique: Prise en charge. *CURRICULUM Forum Med Suisse* 2006; 6:794-803.
- [121] MI. Turlet. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Synthèse des recommandations. Septembre 2002. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé).
- [122] Mark S Mac Gregor et al. Chronic kidney disease: Evolving strategies for detection and management of impaired renal function. *QJ Med* 2006; 99:365-375.
- [123] F. Locatelli et al. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18 [Suppl 7]: vii2-vii9
DOI : 10.1093/ndt/gfg1072.
- [124] KRZESINSKI et al. Prévention de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. *Rev Med Liege* 2003; 58 : 369-377.
- [125] Okwuosa and Williams. Coronary artery disease and nuclear imaging in renal failure. *Journal of Nuclear Cardiology*. March/April 2006; Volume 13, Number 2; 150-5.
- [126] H. Benamer et al. Coronaropathie et angioplastie coronaire dans l'insuffisance rénale dialysée. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 56 (2007) 10-15.

- [127] Dorota Szumilak et al. Lipides et risque cardiovasculaire au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Nutr Clin Métabol* 1999; 13:187-90.
- [128] K. Jamoussi et al. Profil lipidique dans l'insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse. *Pathologie Biologie* 53 (2005) 217-220.
- [129] Caroline E. Stigant. Les facteurs de risque cardiovasculaire liés à l'urémie chez les patients en insuffisance rénale chronique. *Néphrologie conférences scientifiques* : volume 3, numéro 6, juin 2002.
- [130] P. JUNGERS et al. Complications liées à l'athérosclérose dans l'insuffisance rénale chronique: Epidémiologie et facteurs prédictifs. *FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES — ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES* 2000.
- [131] Gérard London, Sylvain Marchais, Alain Guérin. Conséquences cardiovasculaires de l'insuffisance rénale chronique. *EMC-consulte* 2002.
- [132] C.E. Ber et al. Le risque cardiovasculaire chez l'insuffisant rénal chronique en attente de la transplantation. La coronarographie est-elle indispensable?. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 25 (2006) 312-319.
- [133] Nicholas M. Selby and Christopher W. MCLNTYRE. The acute cardiac effects of dialysis. *Seminars in Dialysis* vol 20 No 3 (May-June) 2007.
- [134] F. Locatelli et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the Challenge continues. *Nephrol Dial Transplant* (2000) 15 [Suppl 5]: 69-80.
- [135] L . Bendriss et al. La maladie coronaire chez l' hémodialysé chronique: A propos de 7 observations. *Revue Marocaine de Cardiologie*. Tome 4 - N°1 Juin 2005.
- [136] Adeera Levin, and Robert N. Foley. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 36, No 6, Suppl 3 (December), 2000: pp S24-S30.

- [137] Hakim RM, Lazarus JM. Medical aspects of hemodialysis. In: Brenner BM, Rector FC, editors. The kidney. Philadelphia: WB Saunders; 1986. p. 1791—845.
- [138] Vanholder R, De Smet R, Vogeleere P, Hsu C, Ringoir S. The uremic syndrome. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, editors. Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht: Kluwer Academic Publication; 1996. p. 1—33.
- [139] Polaschegg HD, Levin NW. Hemodialysis machines and monitors. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, editors. Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht: Kluwer Academic Publication; 1996. p. 333—L7379.
- [140] Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argiles A, Baurmeister U, Brunet P, et al. European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003;63:1934—43.
- [141] Canaud B, Bosc JY, Leblanc M, Garred LJ, Vaussenat F, Bonardet A, et al. A simple and accurate method to determine equilibrated post-dialysis urea concentration. *Kidney Int* 1997;51: 2000—5.
- [142] Petitclerc Th, Coevoet B ; Dialysance ionique et contrôle de qualité de l'épuration en hémodialyse .Vol 22 n° 5 2001 pp 191-197
- [143] Spalding EM, Chamney PW, Farrington K. Phosphate kinetics during hemodialysis: evidence for biphasic regulation. *Kidney Int* 2002;61:655—67.
- [144] Depner TA, Keshaviah PR , Ebben JP, Emerson PF Collins.multicenter clinical validation of an on-line monitor of dialysis adequacy . *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 : 464-471

- [145] Stenby J. Whole body Kt/v from dialysate urea measurements during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2118-2123
- [146] Garred LJ, Canaud B, Bosc JY, Tetta C. Urea rebound and delivered Kt/V determination with a continuous urea sensor. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:535—42.
- [147] Wang TJ, Larrson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW et AL. Impact of age and sexe on plasma natriuretic peptide levels in healty adult. *Am J Cardiol* 2002;90(3):254-258.
- [148] NagehT, Chin D, Cook JC, Meehan N, Monaghan MJ, Sherwood RA. Interpretation of plasma brain natriuretic peptide concentration may require adjustment for patient's age. *Ann clin Blochem* 2002;39(Pt2):151-153.
- [149] Nagaya N, Nishikimi et Al . plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertention. *Circulation* 2000;1002:865-870.
- [150] Kuroski de bold MI. Estrogen, natriuretic peptide and the reninangitensin system. *Cadiovasc res* 1999; 41(3):524-531.
- [151] Wang TJ, Larrson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW et AL. Impact of age and sexe on plasma natriuretic peptide levels in healty adult. *Am J Cardiol* 2002;90(3):254-258.
- [152] Konstam MA. Natriuretic peptides and cardiovascular events :more than a stretch. *JAMA* 2007;297:212-214.
- [153] Racek J, Kralova H et Al. Brain natriuretic peptide and N-terminalproBNP in chronic hemodialysis patients . *Nephron Clin Pract.* 2006;103(4):c162-c172. Epub 2006 Apr 25.
- [154] Wan AY, Lam CW, Yu CM et Al. N-terminal pro-BNP: an independent risk predictor of cardiovascular congestion , mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:321-330.

- [155] Fugagli RM, Palumbo B, Ricciardi et al. Association between BNP and extra cellular water in hémodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2003;95:c60-c66.
- [156] Sternby J. Whole body Kt/v from dialysate urea measurement during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2118-2123.
- [157] Petitclerc T, Devilliers C, Jacobs C. les pièges du concept de clairance en hémodialyse. *Néphrologie* 1994 ;15 :271-277.
- [158] Apple FS. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941—5.
- [159] Apple FS, Murakami MM, Lesly AP, Herzog CA. Multiple-Biomarker Stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive Protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem* 2004
- [160] Patrick Deléaval, Éric Descombes, Jean-Luc Magnin, Pierre-Yves Martin, Gilbert Fellay. Comparaison des taux de troponines cardiaques I et T mesurés chez des patients hémodialysés asymptomatiques selon différents immunodosages de dernière génération. *Néphrologie & Thérapeutique* 2 (2006) 75-81.
- [161] Porter GA, Norton T, Bennett WM. Long-term follow-up of the utility of troponin T to assess cardiac risk in stable chronic hemodialysis patients. *Clin Lab* 2000; 46:469-76.
- [162] C. Le Goff, C. Bovy, M.-C. Aldenhoff, J.-M. Krzesinski, J.-P. Chapelle. Intérêt pronostique à trois ans de la troponine T cardiaque et du fragment N-terminal du propeptide natriurétique de type B chez les patients hémodialysés. *Immunoanalyse et biologie spécialisée* (2008) 23,12-18.
- [163] Bryan Conway, Maureen McLaughlin, Peter Sharpe and John Harty. Use of cardiac troponin T in diagnosis and prognosis of cardiac events in patients on chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20: 2759-2764.

[164] Jean-Pierre Bertinchant. Intêret du dosage de la Troponine T chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, Journal d'Information Biomédicale; n  69, septembre 2004.

[165] Janak R De Zoysa, Cardaic Troponins and renal disease, Nephrology 2004,9, 83-88.

[166] Collinson PO, Hadcocks L, Foo Y, Rosalki SB, Stubbs PJ, Morgan SH, et al. Cardiac troponines in patients with renal dysfunction. Ann Clin Biochem 1998; 35:380-6.

[167] Lynn Palacol Roppolo, Robert Fitzgerald, Jennifer Dillow, Thomas Ziegler, Mitchell Rice, and Alan Maisel. A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at a Veteran's Hospital: a pilot study. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34:448-454.

[168] Thierry Laperche, Erik Bouvier, Stéphane Ederhy. L' l vation des taux s riques de troponine a-t-elle une valeur pronostique? STV, Volume 13, N 5,283-91, Mai 2001,Mini-revues.

[169] Susanne Korff, Hugo A Katus and Evangelos Giannitsis. Differential diagnosis of elevated troponins. Heart bmj 2006; 92; 987-993 doi: 10.1136/hrt.2005.071282

[170] Zhen Yang, Dao Min Zhou. Cardiac markers and their point-of-care testing for diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical Biochemistry 39 (2006) 771-780

Annexe

Fiche d'exploitation (annexe 1)

✓ Date : / /2010-11

✓ Nom :.....

prénom :.....

Num de série:.....

✓ Age :.....

✓ Sexe :.....

Taille :

✓ Poids : Avant dialyse :.....

Après dialyse :.....

✓ ATCD ;

Pathologique :

◆ Médicale :.....

◆ Chirurgical :.....

◆ Date de création de la fistule :.....

Thérapeutique :.....

.....

✓ Durée de dialyse :.....

✓ Modalité de la dialyse :

✓ Examen cardio- vasculaire :

• TA :.....

• Signe s'insuffisance cardiaque :.....

• Auscultation :.....

• Rythme cardiaque :

• Autre :.....

.....

✓ Examen para- clinique

1-bilan radiologique :

- Echo- trans -
thoracique :.....
.....
- ECG :.....

2-Examen biologique :

- ◆ NT-proBNP :.....
- ◆ Troponine T :.....
- ◆ Bilan lipidique : CT :..... LDLc :
- HDLc :.....
- TG :.....
- ◆ Ionogramme sanguin : Na+ :
- K+ :..... Cl- :.....
- ◆ Urée :.....
- ◆ Créatinine :.....
- ◆ Ac urique.....
- ◆ Bilan hépatique : transaminase ASAT :
- ALAT :.....
- Bili direct :..... bili indirecte :.....
- bili total :.....
- ◆ Bilan de choléstase PA :
- GGT :.....
- ◆ Bilan phosphocalcique et Mg++ :.....
- ◆ Fibrinogène.....
- ◆ NFS : Hb : Plq :
- GB :.....
- ◆ CRP.....
- ◆ Bilan thyroïdien : TSH :..... FT3 :
- FT4 :.....
- ◆ B2 micoglobuline :.....
- PTHi :.....