

Arguments for the use of cardiac biomarkers in hemodialysis: natriuretic peptides and troponins

Guillaume Jean¹, Walid Arkouche², Jean-Michel Poux²

¹ Clinique Charcot, Sainte-Foy-lès-Lyon, France

² Calydial Vienne et Vénissieux, France

@ Correspondance :
guillaume.jean@fmc-ag.com

Argumentaire pour l'utilisation du dosage sanguin des biomarqueurs cardiaques en hémodialyse : les peptides natriurétiques et les troponines

La détermination précise de l'état d'hydratation des patients hémodialysés reste une des principales difficultés pour le néphrologue du fait de l'absence de critère clinique précoce, sensible et spécifique. À côté de l'impédancemétrie, qui ne mesure pas la volémie et qu'il est difficile de répéter fréquemment, des variations de l'hématocrite lors des séances de dialyse (*Blood Volume Monitoring* [BVM]) souvent difficile à interpréter, de l'échographie cardiaque ou de la veine cave inférieure difficile à généraliser, il y a une place pour des marqueurs biologiques.

Par ailleurs, l'identification de biomarqueurs du risque cardiovasculaire, à la fois diagnostique et pronostique, devrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients hémodialysés qui sont à très haut risque de pathologie cardiaque (hypertrophie du ventricule gauche, arythmie, coronaropathie, insuffisance cardiaque) avec, en conséquence, une importante surmortalité cardiovasculaire.

Les peptides natriurétiques (PN) et les troponines hypersensibles répondent en partie à ces besoins.

Les peptides natriurétiques en hémodialyse

Les trois principaux PN, *Atrial Natriuretic Peptide* (ANP), *B-type* (ou *Brain*) *Natriuretic Peptide* (BNP) et le *C-type Natriuretic Peptide* (CNP), jouent un rôle majeur dans la régulation sodée et volémique protégeant l'organisme des effets d'une surcharge hydrosodée [1]. Leurs principaux effets biologiques sont l'augmentation de la natriurèse, une inhibition du système rénine-angiotensine et une vasodilatation. Initialement, le pré-proBNP (134 acides aminés) est synthétisé par les cardiomyocytes des parois du ventricule gauche (VG) sous l'effet de l'étirement du muscle cardiaque et de l'augmentation des pressions pariétales par l'augmentation du volume extracellulaire et de la balance sodée. Il sera transformé en proBNP (1-108) qui est sécrété et séparé en BNP actif (77-108) et en N-terminal proBNP (NT-proBNP) inactif dont la clairance est uniquement rénale [2]. La demi-vie du BNP (20 min) est bien plus courte que celle du NT-proBNP (120 min). Ces deux dernières caractéristiques biologiques expliquent que les concentrations sériques de NT-proBNP soient

Pour citer cet article : Jean G, Arkouche W, Poux J-M. Argumentaire pour l'utilisation du dosage sanguin des biomarqueurs cardiaques en hémodialyse : les peptides natriurétiques et les troponines. *Nephrol Ther* 2023; 29: 1-6. doi: 10.1684/ndt.2023.36

très influencées par le débit de filtration glomérulaire. Leurs poids moléculaires sont respectivement de 3,5 et 8,5 kDa. La concentration plasmatique du BNP dépend de sa synthèse et de sa sécrétion d'une part, de sa dégradation enzymatique et lysosomiale, et de son élimination rénale d'autre part [3]. Il existe des variations physiologiques avec une augmentation des PN avec l'âge et le sexe féminin, et une diminution, jusqu'à -50 %, chez les sujets obèses. Le NT-proBNP a une bonne stabilité à température ambiante pendant sept jours et dix jours à 4 °C, alors que la concentration du BNP diminue significativement dès quatre heures. Contrairement au BNP, le dosage du NT-proBNP est disponible dans la plupart des laboratoires d'analyses médicales et intégré aux automates.

Les concentrations sériques des deux PN disponibles en routine sont utilisées en cardiologie et dans les services d'urgence pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque (IC) avec une augmentation de ces peptides qui est proportionnelle à la sévérité de l'IC et aux pressions de remplissage du VG. Des seuils diagnostiques de l'IC ont été proposés : > 500 pg/mL pour le BNP et 1 500 pg/mL pour le NT-proBNP [4, 5]. À noter que le dosage du BNP est variable selon les trousse de dosage (nombreuses formes circulantes, absence de standardisation) nécessitant de garder la même trousse pour un suivi longitudinal.

L'utilité du dosage des PN chez les patients en insuffisance rénale chronique (IRC) et dialysés est controversée en raison de leur accumulation et d'une élimination partielle par les séances de dialyse [6]. Le fait que le NT-proBNP soit davantage influencé par la dialyse [7, 8], et que ses valeurs soient beaucoup plus élevées que le BNP, le rend plus difficilement interprétable. Cependant, des valeurs normales de PN chez les dialysés indemnes d'IC ou de surcharge sont observées chez près de 50 % des patients [9]. Chez les patients dialysés, des valeurs élevées de ces PN sont prédictives de la mortalité totale et cardiovasculaire [10], et associées à l'hypertrophie du VG et à l'IC [11-13], mais il est difficile de faire un diagnostic ou un pronostic sur une valeur isolée et les seuils rapportés ne semblent pas pertinents [14, 15].

Le **tableau 1** résume les caractéristiques des PN en IRC et dialyse. Les PN ne sont pas interchangeables et nous suggérons de privilégier le BNP en néphrologie et dialyse : il est moins influencé par la fonction rénale et la dialyse, et les valeurs plus basses sont plus facilement comparables. À côté des cardiopathies et des variations volémiques, la création d'une fistule artério-veineuse et l'augmentation de son débit s'accompagnent d'une augmentation des valeurs de PN [16]. De même, une fistule à haut débit (> 1,9 L/min) peut conduire à une

insuffisance cardiaque à débit élevé avec une nette augmentation du BNP [16].

Nous avons rapporté l'évolution parallèle de la baisse du poids de base et des valeurs de BNP chez les patients hémodialysés incidents [17]. D'autres ont rapporté une corrélation entre le diamètre de la veine cave inférieure (VCI) et les PN [18, 19]. Enfin, les variations de l'hydratation mesurées par impédancemétrie sont parallèles à celles des concentrations sériques de BNP [20]. Nous sommes d'accord avec Agarwal *et al.* qui ont rapporté qu'une élévation isolée du BNP n'est pas prédictive de la réponse tensionnelle à la déplétion volémique et ne permet pas le plus souvent de prédire de l'état de surcharge des patients [21]. Nous sommes également en accord avec Parfrey *et al.* qui plaident pour la baisse du poids de base en cas de BNP élevé en l'absence de cardiopathie en échocardiographie [22].

Il faut réaliser les dosages de PN au même moment pour qu'ils soient comparatifs, par exemple en début ou fin de séance et si possible le même jour de la semaine. Dans notre expérience, le coefficient de variation du BNP mensuel chez des patients stables, avec ou sans cardiopathie, est de 13,2 % en moyenne (7,6-21,6 %). Une variation de plus de 50 % peut être considérée comme significative.

Nous avons rapporté notre expérience du dosage mensuel du BNP chez les patients hémodialysés [23]. Les valeurs de BNP étaient en médiane de 325 pg/mL (0-12 000), les patients avec une cardiopathie avaient une valeur moyenne de BNP plus élevée, mais il n'est pas possible de préciser de seuil diagnostique.

TABLEAU 1 • Comparaison des peptides natriurétiques (PN) au cours de l'insuffisance rénale chronique et en dialyse.

	NT-proBNP	BNP
Nomenclature	B85	B85
Disponibilité labo	+++	+
Demi-vie	120 min	20 min
Influence DFG	+++	+
Influence dialyse	+++	++
Influence de l'âge	++	++
Prédiction cardiopathie	++	+++
Influence de la volémie	++	+++
Association à la mortalité	+++	+++
Association aux hospitalisations	++	++

BNP : *Brain Natriuretic Peptide* ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; NTproBNP : *N-terminal proBNP*.

TABLEAU 2 • Principales causes de variation des peptides natriurétiques (PN) en dialyse.

↑ ou ↓ (≥ 50 %) des peptides natriurétiques	↑ ou ↓ de la volémie
	Aggravation ou amélioration d'une cardiopathie
	↑ ou ↓ du débit de la fistule artério-veineuse

En l'absence de recommandations sur ces biomarqueurs, les auteurs suggèrent en pratique : après avoir défini une valeur de référence de ces PN au poids sec à l'aide de critères cliniques, de l'impédancemétrie, des variations volumiques (*on-line*) au cours des séances, si possible vérifié par une échographie cardiaque, on peut admettre que l'évolution des concentrations de PN dépend essentiellement de la volémie, d'une cardiopathie (rythmique, valvulaire ou coronarienne) et du débit de la fistule artério-veineuse (*tableau 2*). Nous suggérons un dosage mensuel du BNP chez les patients dialysés à risque et stables en centre lourd et en unité de dialyse médicalisée, et hebdomadaire pour les patients instables ou hospitalisés. Le dosage du BNP en autodialyse et à domicile reste à l'appréciation (optionnelle) des néphrologues. En cas de non-disponibilité du BNP, l'utilisation de NTproBNP est possible avec les réserves d'interprétation précédemment citées.

Le suivi longitudinal des PN constitue ainsi un progrès important dans la prise en charge des patients dialysés pour le dépistage et le traitement précoce des variations volémiques mais aussi de certaines complications cardiaques associées au pronostic vital.

Troponines et hémodialyse

Les isoformes cardiaques des troponines T et I sont les marqueurs privilégiés pour le diagnostic d'une atteinte myocardique, en particulier d'origine ischémique.

Des dosages dits hyper-sensibles (exprimés en ng/L) des troponines T et I ont été récemment développés et occupent maintenant une place importante dans la détection précoce du syndrome coronarien aigu (SCA), en particulier dans le SCA ST négatif selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie [24]. Les concentrations plasmatiques de troponine T hyper-sensible dans la population générale sont influencées par l'âge et le sexe [25]. Deux grandes études dans l'insuffisance cardiaque chronique (Val-HeFT et GISSI HF) montrent que l'augmentation de la troponine T observée chez ces patients est influencée par l'âge, le diabète et l'insuffisance rénale chronique [26]. L'augmentation de la troponine T chez ces patients cardiaques est associée à une surmortalité toute cause confondue.

L'IRC, au stade de la dialyse ou non, est associée à une augmentation de la concentration des troponines plasmatiques qui conservent une valeur pronostique sur le plan cardiovasculaire [27]. En hémodialyse, les taux plasmatiques de troponine au-dessus du 99^e percentile de la valeur supérieure de la limite normale du laboratoire concernerait plus de 80 % des patients. La réduction de l'élimination rénale de ce biomarqueur n'est pas le principal mécanisme en cause dans cette augmentation [28]. Dans une population de 98 patients traités par hémodialyse chronique asymptomatiques sur le plan coronarien, les concentrations moyennes de troponine T HS étaient de $74,4 \pm 48,6$ ng/L pour une normale < 14 ng/L [29]. Le diabète était associé, dans cette population dialysée, à une augmentation accrue de la troponine T HS. Dans une cohorte plus importante de 181 patients hémodialysés, la médiane de cette troponine était de 44,2 pg/mL (26,2-64,3) avec 93 % des patients au-dessus de 14 pg/mL [30]. On dispose de peu de données sur l'épuration de ces troponines cardiaques T et I (respectivement 37 kDa et 24 kDa) selon les techniques de dialyse.

L'augmentation des troponines chez les patients atteints d'IRC traduit une souffrance myocardique dont l'origine ne se limite pas à une ischémie myocardique. De multiples causes d'atteintes cardiaques sont susceptibles d'intervenir chez ces patients urémiques en dehors de l'ischémie myocardique. Ceci est lié au fait que la troponine T est augmentée de façon chronique chez les sujets porteurs d'une maladie rénale chronique en relation avec les modifications induites par la cardiopathie urémique, telles que l'hypertrophie ventriculaire gauche [31]. Elle augmente de plus avec la surcharge hydrosodée [32].

La troponine T perd de sa spécificité mais gagne en sensibilité en cas d'IRC pour le diagnostic de syndrome coronarien aigu [33]. Évaluée chez 1 514 patients vus aux urgences pour douleur thoracique ou/et dyspnée, la sensibilité de la troponine T, pour des valeurs supérieures aux normes du laboratoire, pour le diagnostic de syndrome coronarien était de 74 % et la spécificité de 31 % avec une aire sous la courbe ROC de 0,53 chez les 25 % de patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min. Chez les patients ayant un DFG supérieur à 60 mL/min, la sensibilité était de 54 % et la spécificité de 79 % avec une aire sous la courbe ROC de 0,74. En hémodialyse, une étude en Chine [34], menée auprès de 670 patients porteurs d'une douleur thoracique et/ou dyspnée, montre qu'un taux de troponine T HS $> 107,7$ ng/mL à l'admission est évocateur d'un infarctus, mais avec une sensibilité de 58 % et une spécificité de 71 %. Une augmentation de plus de 24 % à la troisième heure du taux basal est aussi en faveur de ce diagnostic.

Il apparaît que les concentrations des deux troponines HS sont associées au risque de mortalité à long terme toutes causes confondues et aux événements cardiovasculaires [29, 34, 35]. Dans l'étude 4D de sujets diabétiques hémodialysés, le risque de mortalité augmentait nettement au-dessus de 32 ng/mL de troponine T par dosage de haute sensibilité [36].

Malgré tout, l'intérêt de la surveillance systématique de la troponine chez le patient dialysé asymptomatique fait débat et il n'existe aucune recommandation dans la littérature sur le rythme de surveillance de ce biomarqueur en dialyse. Il n'existe pas non plus de seuil connu de troponine plasmatique dans cette population en dialyse permettant d'envisager des explorations à la recherche d'une cardiopathie ischémique silencieuse.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

TAKE HOME MESSAGES

- Le *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) et surtout le N-terminal proBNP (NTproBNP) sont éliminés par le rein et en partie par la dialyse convective : il faut préférer la mesure du BNP (*versus* NTproBNP) en début de séance (en milieu de semaine) et avec la même trousse de dosage.
- L'élévation du BNP (et du NTproBNP) est prédictive de mortalité et permet de stratifier le risque chez les patients dialysés.
- L'élévation du BNP est multifactorielle : hypervolémie, insuffisance cardiaque, hypertrophie ventriculaire gauche, hyperdébit de la fistule artério-veineuse, et doit faire confirmer ces situations cliniques par les examens appropriés.
- Les seuils de normalité du BNP restent encore mal définis, d'où l'intérêt de mesures longitudinales pour évaluer les tendances chez un patient donné.
- Nous suggérons un dosage mensuel du BNP chez les patients dialysés à risque et stables en centre lourd et en unité de dialyse médicalisée, et hebdomadaire pour les patients instables ou hospitalisés.
- Nous suggérons qu'un dosage de troponine T ou I HS soit réalisé à l'admission en dialyse d'un patient à risque sur le plan cardiovasculaire, puis renouvelé annuellement et servant de dosage de référence pour toute suspicion de syndrome coronarien aigu, voire plus souvent chez les patients à très haut risque cardiovasculaire comme les diabétiques.

Références

- 1 • Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 50 : 2357-68.
- 2 • Takami Y, Horio T, Iwashima Y, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 420-8.
- 3 • Horii M, Matsumoto T, Uemura S, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal proBNP fragment for cardiovascular events with stratification by renal function. *J Cardiol* 2013 ; 61 : 410-6.
- 4 • Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997 ; 350 : 1349-53.
- 5 • Yamamoto K, Burnett JC Jr., Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996 ; 28 : 988-94.
- 6 • Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 548-54.
- 7 • Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 610-20.
- 8 • Takase H, Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship. *Eur J Clin Invest* 2014 ; 44 : 303-8.
- 9 • Fagugli RM, Palumbo B, Ricciardi D, et al. Association between brain natriuretic peptide and extracellular water in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2003 ; 95 : c60-6.
- 10 • Harrison TG, Shukalek CB, Hemmelgarn BR, et al. Association of NT-proBNP and BNP with future clinical outcomes in patients with ESKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2020 ; 76 : 233-47.
- 11 • Wang AY, Lam CW, Yu CM, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 321-30.
- 12 • Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 551-7.
- 13 • Khan IA, Fink J, Nass C, Chen H, Christenson R, DeFilippi CR. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide for identifying coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in ambulatory chronic kidney disease patients. *Am J Cardiol* 2006 ; 97 : 1530-4.
- 14 • Hayashi T, Yasuda K, Kimura T, et al. Prognostic Significance of asymptomatic brain natriuretic peptide elevation at nephrology referral in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2018 ; 48 : 205-13.
- 15 • Yasuda K, Kimura T, Obi Y, et al. Plasma B-type natriuretic peptide level predicts the renal outcome in patients with chronic kidney disease. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2010 ; 52 : 1007-14.
- 16 • Jin H, Afonso L, Singh A, Migdal S, Spears JR. Case report: recurrent heart failure with preserved ejection fraction but markedly elevated BNP in a 51-year-old female on hemodialysis with oversized AV fistula. *Int J Cardiol* 2006 ; 110 : 429-30.
- 17 • Chazot C, Rozes M, Vo-Van C, et al. Brain natriuretic peptide is a marker of fluid overload in incident hemodialysis patients. *Cardiorenal Med* 2017 ; 7 : 218-26.
- 18 • Lee SW, Song JH, Kim GA, Lim HJ, Kim MJ. Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 1257-66.
- 19 • van de Pol AC, Frenken LA, Moret K, et al. An evaluation of blood volume changes during ultrafiltration pulses and natriuretic peptides in the assessment of dry weight in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2007 ; 11 : 51-61.
- 20 • Stenberg J, Melin J, Lindberg M, Furuland H. Brain natriuretic peptide reflects individual variation in hydration status in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2019 ; 23 : 402-13.
- 21 • Agarwal R. B-type natriuretic peptide is not a volume marker among patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 3082-9.
- 22 • Parfrey PS. BNP in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 954-5.
- 23 • Jean G, Deleaval P, Chazot C. Natriuretic peptides in dialysis: from theory to clinical practice. *Nephrol Ther* 2021 ; 17 : 1-11.
- 24 • Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 858-67.
- 25 • Gore MO, Seliger SL, DeFilippi CR, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 63 : 1441-8.
- 26 • Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from two large randomized clinical trials. *Circulation* 2012 ; 125 : 280-8.

- 27** • Michos ED, Wilson ML, Yeh H-C, *et al.* Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014 ; 161 : 491-501.
- 28** • Van der Linden N, Cornelis T, Kimenai DM, *et al.* Origin of cardiac troponin T elevations in chronic kidney disease. *Circulation* 2017 ; 136 : 1073-5.
- 29** • Poux J-M, Citarda S, Masseron T, *et al.* Troponine cardiaque T HS et hémodialyse : influence de l'âge, du sexe et du diabète. *Ann Biol Clin* 2018 ; 76 : 237-8.
- 30** • Sun L, Wang Y, Zhang N, *et al.* High-sensitive cardiac troponin T for prediction of cardiovascular outcomes in stable maintenance hemodialysis patients : a 3-year prospective study. *Kidney Blood Press Res* 2021 ; 46 : 484-94.
- 31** • Mishra RK, Li Y, Shlipak MG, *et al.* Chronic renal insufficiency cohort study investigators. Association of cardiac troponin T with left ventricular structure and function in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 61 : 701-9.
- 32** • Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, *et al.* Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest* 2007 ; 37 : 350-6.
- 33** • Pfortmueller CA, Funk GC, Marti G, *et al.* Diagnostic performance of high-sensitive troponin T in patients with renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2013 ; 112 : 1968-72.
- 34** • Huang H-L, Zhu S, Wang W-Q, *et al.* Diagnosis of acute myocardial infarction in hemodialysis patients with high-sensitivity cardiac troponin assay. *Arch Pathol Lab Med* 2016 ; 140 : 75-80.
- 35** • Hickman PE, Mc Gill D, Potter JM, *et al.* Multiple biomarkers including cardiac troponin T and I measured by high-sensitivity assays, as predictors of long-term mortality in patients with chronic renal failure who underwent dialysis. *Am J Cardiol* 2015 ; 115 : 1601-6.
- 36** • Keller T, Wanner C, Krane V, *et al.* Prognostic value of high-sensitivity versus conventional cardiac troponin T assays among patients with type 2 diabetes mellitus undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2018 ; 71 : 822-30.

