

Mise au point

Les nouveaux marqueurs biologiques de cardiologie (peptide natriurétique de type B et troponine) : intérêt en réanimation

Value and interest of biological cardiac markers (BNP and troponin) in intensive care unit

S. Hours, J. Charpentier, A. Cariou, J.-P. Mira *

Service de réanimation médicale, CHU Cochin, Saint-Vincent-de-Paul, La-Roche-Guyon, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Reçu et accepté le 14 novembre 2003

Résumé

Les patients pris en charge en réanimation présentent de plus en plus de comorbidités et des pathologies intriquées rendant difficile le diagnostic initial et l'évaluation pronostique. Pour faire face à ce problème, la recherche clinique s'est intéressée durant les dernières années aux marqueurs biologiques pouvant signer ou éliminer une pathologie et prédire la gravité du patient à court et long terme ; le marqueur idéal étant celui qui permettrait aussi de guider la thérapeutique. Le *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) et la troponine sont deux marqueurs biologiques myocardiques dont le dosage plasmatique est rapide, facilement accessible en urgence, fiable et peu coûteux. Ils répondent à la définition d'un marqueur idéal et ont été étudiés dans de nombreuses pathologies de réanimation. Ainsi, si l'importance du dosage du BNP a été clairement démontrée dans le diagnostic de décompensation cardiaque gauche lors d'une dyspnée aiguë, son intérêt dépasse aujourd'hui largement ce cadre pour s'étendre à d'autres pathologies comme l'insuffisance cardiaque diastolique, la défaillance droite, en particulier, dans l'embolie pulmonaire, et le dépistage de la dysfonction myocardique liée au sepsis. Sa valeur pronostique est démontrée dans de nombreuses situations cliniques et quelques études préliminaires semblent lui conférer un rôle important pour guider la thérapeutique. Enfin, du fait de ses propriétés physiologiques, le BNP pourrait avoir un potentiel thérapeutique direct. Le dosage de la troponine ne se restreint plus au diagnostic d'ischémie myocardique dont il reste le dosage de référence. Il permet de dépister des lésions myocardiques non spécifiques pouvant survenir dans tout contexte d'agression aiguë, tel que l'embolie pulmonaire et le choc septique, pathologies dans lesquelles son importance pronostique a été évaluée dans plusieurs études. Le BNP et la troponine constituent un moyen rapide et non invasif d'évaluation diagnostique et pronostique de nombreuses pathologies de réanimation. Une approche « multi-marqueurs » (dosage de la troponine et du BNP) semble intéressante afin d'augmenter la puissance de ces tests, notamment à visée pronostique.

© 2003 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Research for "ideal" biological diagnostic markers able to also assess patient severity and to guide treatment, is a hallmark of modern medicine, especially in ICU. Brain natriuretic peptide and troponin are two cardiac biological markers that have been measured and studied in different ICU pathologies. Development of rapid, accurate and affordable diagnostic methods allows the routine monitoring of these two proteins in a wide spectrum of ICU settings, summarized in this review. B-type natriuretic peptide (BNP), a neurohormone synthesized in the cardiac ventricles, is released upon ventricular myocyte stretch. Blood measurements of BNP have been initially demonstrated to be useful to detect left-ventricular systolic dysfunction and to determine the etiology of dyspnea. Impressive accumulation of recent data highlights the value of BNP plasma levels in a variety of other ICU situations (diastolic cardiac dysfunction, right ventricular failure such as pulmonary embolism and severe sepsis) supporting an important role of BNP as a diagnostic and prognostic marker and to guide therapy. Finally, physiological properties of this natriuretic peptide may be used to treat heart failure through recombinant human BNP and vasopeptidase inhibitors. Measurement of cardiac troponin levels constitute the gold standard to assess ischemic heart disease from silent ischemia to acute myocardial infarction. Elevated troponin has also been shown to be a mortality risk factor for medical intensive care patients admitted for

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-paul.mira@cch.ap-hop-paris.fr (J.-P. Mira).

reasons other than acute coronary syndromes. The clinical application of cardiac biomarkers in ICU is no longer limited to establishing or refuting the diagnosis of myocardial failure or necrosis. BNP and troponin are specific diagnostic and prognostic markers that may provide convenient and noninvasive means to assess mortality risk of severe patients. They may be targets for specific therapeutic interventions. A multimarker paradigm using a combination of both established and new markers for risk assessment and clinical decision-making has the potential to improve substantially the outcome in ICU patients.

© 2003 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Troponine ; Peptide natriurétique ; Marqueur ; Insuffisance cardiaque ; Sepsis

Keywords: Troponin; Brain natriuretic peptide; Cardiac failure; Sepsis

Un marqueur biologique doit répondre à certains critères généraux pour être utilisable en pratique courante. Il doit pouvoir être mesuré rapidement, de façon fiable et à un prix raisonnable. De plus, il doit apporter des informations complémentaires ou supplémentaires aux techniques d'investigation habituelles en termes de diagnostic, de pronostic ou aider à la prise en charge des patients. Le « Peptide Natriurétique de type B » ou « Brain Natriuretic Peptide » (BNP) et la troponine utilisés en cardiologie semblent répondre à ces critères. Leur intérêt en réanimation est encore discuté.

Le but de cette mise au point est de rappeler les données acquises dans la pathologie cardiovasculaire et d'analyser de façon critique les données et l'intérêt potentiel de ces deux marqueurs dans les pathologies des malades de réanimation.

1. Peptide natriurétique de type B (*Brain Natriuretic Peptide*)

1.1. Rappels physiologiques

L'ANP (*Atrial Natriuretic Peptide*), le BNP et le CNP (*C-type Natriuretic Peptide*) sont trois peptides natriurétiques impliqués dans le contrôle de la pression artérielle et du

volume sanguin grâce à leurs effets directs sur le rein et le système musculaire lisse endothélial (Fig. 1) [1–5]. Le BNP est le deuxième membre de cette famille de neurohormones à avoir été identifié en 1988 à partir du cerveau de porc [6]. ANP et BNP partagent des actions très similaires au niveau de l'organisme, et sont sécrétés sous forme de pro-peptides par les oreillettes et les ventricules. Cependant, le lieu principal de synthèse de ces deux peptides est différent : le ventricule gauche est la source majeure du BNP alors que l'ANP est produit essentiellement au niveau des deux oreillettes.

Le BNP est synthétisé sous forme de prépro-BNP par les myocytes ventriculaires, puis sécrété sous forme de pro-BNP et enfin clivé en BNP (32 acides aminés), forme active de cette molécule, et en NT-pro-BNP qui est biologiquement inactif et éliminé par le rein. Les dosages biologiques actuellement disponibles permettent de mesurer l'une ou l'autre de ces formes qui reflètent la quantité de BNP libéré. La sécrétion du BNP peut augmenter de façon rapide et puissante 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. À l'inverse de l'ANP, le turnover de l'ARN

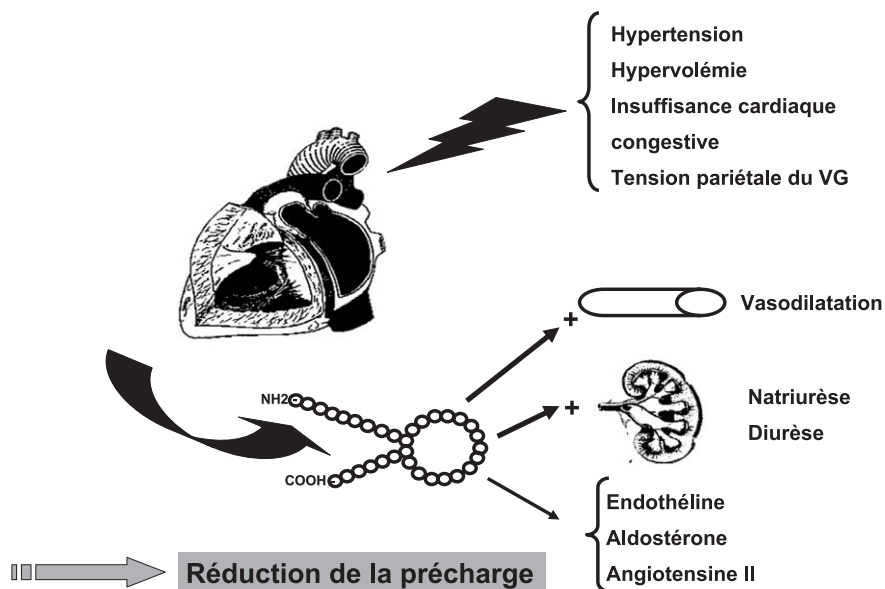


Fig. 1. Mécanisme de sécrétion et actions du BNP.

du BNP est très rapide, son stockage minime et sa synthèse importante suivie d'une libération rapide. Étant données les demi-vies respectives du BNP et du NT-pro-BNP (respectivement 22 et 120 minutes), le dosage de ces marqueurs toutes les deux heures (BNP) ou toutes les 12 heures (NT-pro-BNP) reflète des modifications hémodynamiques survenues récemment.

Le BNP se lie au récepteur des peptides natriurétiques de type A (NPR-A), un des trois membres de cette famille de récepteurs, qui est présent en grande quantité dans les gros vaisseaux, dans les glandes surrénales et les reins [2,3,5]. L'activation de ce récepteur transmembranaire va générer une cascade de signalisation dépendante du GMPc. La clairance se fait soit par endocytose après liaison avec le NPR-C (véritable « récepteur-poubelle ») et dégradation intralysosomiale, soit par clivage par des endopeptidases neutres qui sont présentes à la surface des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses, des cardiomyocytes, de l'épithélium rénal et des fibroblastes.

Le BNP joue un rôle essentiel dans l'homéostasie hydrosodée, le maintien de la volémie et la régulation de la pression artérielle [1–3,7] :

- au niveau rénal, il augmente la filtration glomérulaire (effet hémodynamique intrarénal) et inhibe la réabsorption du sodium (effet tubulaire direct), entraînant diurèse et natriurèse ;
- au niveau vasculaire, il a un effet myorelaxant sur le muscle lisse, causant vasodilatation veineuse et artérielle. De plus, il a un effet de déplacement de fluide du secteur capillaire vers le secteur interstitiel.

La résultante est une baisse de la pression artérielle et une diminution de la précharge ventriculaire. De plus, il inhibe le relargage d'aldostérone au niveau des surrénales, et celui de la rénine à partir du rein, et peut ainsi être considéré comme un antagoniste naturel du système rénine-angiotensine-aldostérone. Le BNP a aussi des propriétés relaxantes directes sur le myocarde, et un effet antiprolifératif et antifibrosant sur le tissu cardiovasculaire. Enfin, le BNP possède un effet sur le système nerveux central [4], avec inhibition de la sécrétion d'ACTH et diminution de la sensation de soif, et sur le système sympathique [3] en supprimant la tachycardie et la vasoconstriction réflexes à une baisse de la pression artérielle.

1.2. Intérêt diagnostique du BNP

C'est dans le diagnostic d'insuffisance cardiaque et, en particulier, de la dysfonction ventriculaire gauche (VG), que le BNP a un intérêt bien établi. L'augmentation rapide du BNP lors d'une augmentation de pression ou de volume du VG, sa fiabilité et sa rapidité de dosage, réalisable au lit du malade, ont conduit à l'évaluer comme test diagnostique dans les situations d'urgence. Après des études pilotes, tendant à prouver l'utilité et la supériorité du BNP sur l'ANP et sur l'évaluation échocardiographique pour distinguer une dyspnée d'origine cardiaque des autres étiologies, une

grande étude multicentrique a été menée [8]. Chez 1586 patients admis aux urgences pour dyspnée sans cause évidente, les taux de BNP étaient corrélés avec les stades NYHA de dyspnée et la gravité de l'insuffisance cardiaque. Une valeur seuil de 100 pg/ml avait une sensibilité de 90 % et une spécificité de 76 % dans le diagnostic d'insuffisance cardiaque. De plus, la valeur prédictive négative du BNP étant excellente (96 % pour un seuil < à 50 pg/l), son dosage en cas de dyspnée aiguë permettait d'exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque dans la plupart des cas. En contre partie, il existait un taux non négligeable de faux-positifs, notamment dans les valeurs intermédiaires du BNP comprises entre 100 et 600. Le dosage du BNP, intégré à l'évaluation clinico-radiologique du patient, s'avère donc une aide importante au diagnostic étiologique des dyspnées aiguës dès leur prise en charge.

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 [9], les cardiomyopathies hypertrophiques ou restrictives [10]. En cas d'insuffisance cardiaque avec défaillance systolique sévère, le BNP peut aider à faire le diagnostic d'apparition d'une dysfonction diastolique associée [11].

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 [12], l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [13], et l'hypertrophie ventriculaire droite [14]. Peu d'études se sont intéressées à la valeur diagnostique du BNP dans les atteintes respiratoires aiguës ou chroniques. Dans l'« acute lung injury », une étude portant sur un petit nombre de patients indemnes de comorbidités associées a montré une importante élévation des taux de BNP dès l'entrée des patients en réanimation (70 fois supérieure aux sujets normaux) ; ces taux étaient fortement corrélés avec l'élévation des résistances vasculaires pulmonaires et systémiques durant les premiers jours, et négativement corrélés avec l'index cardiaque [15]. 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 [16].

Très récemment, quelques travaux ont étudié les taux de BNP lors des états septiques sévères, ouvrant une nouvelle perspective à l'intérêt de ce marqueur en réanimation pour détecter l'atteinte myocardique au cours du choc septique [17,18]. Ces études ont montré que les taux de BNP sont augmentés significativement au moment du diagnostic et durant les premiers jours du sepsis sévère. De plus, ils sont inversement corrélés à l'index cardiaque reflétant alors la dysfonction ventriculaire et la sévérité de la décompensation hémodynamique. Dans la première étude, les auteurs expliquent cette augmentation de BNP par l'augmentation du volume télédiastolique du VG, nécessaire pour maintenir l'index cardiaque du fait de la baisse de la fraction d'éjection

du VG et des résistances vasculaires systémiques dans les états septiques graves [17]. La seconde étude prospective retrouve une corrélation entre les taux élevés de BNP et l'atteinte de la FEVG sans retrouver la dilatation du VG [18] confirmant les résultats de Viellard-Baron et al. [19]. Ainsi, le mécanisme de sécrétion du BNP dans ce contexte d'infection grave n'est pas certain.

1.3. Intérêt pronostique du BNP

Le BNP appartient à une catégorie de facteurs pronostiques qui sont modifiables par la thérapeutique au même titre que la glycémie. Ils pourraient ainsi servir de marqueur dynamique, reflet de la prise en charge du patient.

Ce facteur natriurétique est reconnu depuis quelques années comme un facteur de risque indépendant de mortalité de l'insuffisance cardiaque chronique, supérieur au stade NYHA de dyspnée et à la fonction systolique du VG estimée par échocardiographie [20]. 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 [21]. Dans beaucoup d'autres pathologies cardiologiques, le BNP présente un intérêt pronostique [2–4] : angor instable, infarctus du myocarde, rétrécissement aortique [22], suivi post greffe [23]...

Dans l'embolie pulmonaire, des taux de BNP inférieurs à 50 pg/l 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 [12,24].

Dans le choc septique, l'intérêt des peptides natriurétiques, et du BNP en particulier, en tant que marqueurs pronostiques commence à être évalué [17,18]. 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 2^e et 3^e jours sont des facteurs de mauvais pronostic lorsque la FEVG est abaissée [18]. 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 [25]. 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 [26]. 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.

1.4. Thérapeutique

Le BNP peut intervenir dans la prise en charge des patients de réanimation soit indirectement comme guide thérapeutique, soit directement comme agent vasodilatateur.

La valeur pronostique du BNP devrait permettre dans les prochaines années de proposer des thérapeutiques plus adaptées ou plus agressives lors des dyspnées, de l'embolie pulmonaire, ou de sélectionner les candidats à une transplantation cardiaque. Mais c'est surtout comme guide thérapeutique dans la décision de mise en route et la titration de traitements que le BNP semble avoir un rôle majeur. Dans des études multicentriques chez des patients en insuffisance cardiaque chronique, la prescription de diurétiques et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion fondée non sur la clinique mais sur la valeur du BNP a montré que cette stratégie améliorerait le pronostic fonctionnel et vital des patients [27,28]. Cependant ces deux études prometteuses concernent de faibles effectifs et doivent être confirmées par des cohortes plus importantes.

L'administration de BNP recombinant humain (nésiritide) 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 [29]. Cependant, bien qu'il soit moins tachycardisant et arythmogène que la dobutamine, l'intérêt du nésiritide 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 [30]. L'omapatrilat est un inhibiteur non sélectif, intéressant dans le traitement de l'hypertension artérielle mais non supérieur aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion [31]. De plus, la survenue plus fréquente d'angio-œdème par inhibition de la dégradation des bradykinines en limite l'intérêt thérapeutique aujourd'hui.

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 SDRA, en comparaison au monoxyde d'azote [32]. Malheureusement, l'inhalation d'ANP n'a généré aucun effet hémodynamique, ni sur l'oxygénation, malgré une augmentation significative des taux sanguins d'ANP. Aucune expérience avec le BNP n'a été rapportée à ce jour.

1.5. Limites de la mesure du BNP en réanimation et perspectives

Les valeurs de BNP varient en fonction de l'âge et du sexe, avec des seuils de significativité plus élevés chez la femme et le sujet âgé, en absence de toute cardiopathie décelable [33]. Plus particulièrement en réanimation, un autre facteur limitant pourrait être la corrélation retrouvée entre les taux de

BNP et la clairance de la créatinine, ainsi que les variations des taux de BNP après dialyse dépendant de la méthode de dosage [1,4]. Enfin, une limitation majeure en réanimation est la fréquence des comorbidités associées chez un même patient et la survenue d'événements intercurrents pouvant générer des augmentations de BNP (apparition d'un SDRA, d'une HTAP, d'une insuffisance rénale...). De plus, l'effet des traitements (pression positive intrathoracique, remplissage vasculaire, catécholamines exogènes et corticostéroïdes) sur les taux de BNP n'est pas clair.

Enfin, des variations génétiques non encore identifiées sont responsables de variations interindividuelles observées dans les niveaux plasmatiques du BNP [34]. Si l'âge, l'insuffisance rénale et la BPCO augmentent le BNP dans de faibles proportions, le dosage de ce marqueur reste pertinent dans ces conditions. Il est probable, même si cela doit être confirmé sur de larges populations, que la mesure du BNP et le suivi de son évolution vont devenir des éléments importants du management du patient de réanimation, d'autant plus qu'un test urinaire dosant le NT-pro-BNP devrait être rapidement disponible [35].

2. Troponine

2.1. Rappels physiologiques

Le filament du myocyte est composé d'actine, de tropomyosine, et du complexe troponine constitué de trois protéines, la troponine C qui fixe le calcium, la troponine T, liée à la tropomyosine et la troponine I qui régule l'interaction actine-myosine. La troponine I possède une isoforme cardiaque (cTnI), dont il existe un dosage spécifique. 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 cTnI 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 cTnI libre, rapidement et transitoirement libéré dans la circulation sanguine secondairement à l'augmentation de la perméabilité membranaire après souffrance cellulaire [36]. Les dosages actuels reconnaissent toutes les formes circulantes de cTnI. L'intérêt du dosage de cTnI, par rapport aux autres marqueurs cardiaques (CPK, CK-MB, myoglobine, troponine T), est sa forte spécificité pour l'isoforme myocardique (absence d'élévation dans les désordres musculaires) et sa relative indépendance vis-à-vis de la fonction rénale et hépatique [37].

2.2. Intérêt diagnostique

L'intérêt du dosage de la troponine T et de la troponine I est bien connu pour le diagnostic des pathologies coronariennes

avec des valeurs peu élevées dans l'angor instable. Pour le diagnostic d'infarctus, la cTnI possède une sensibilité et une spécificité proches de 100 % quand elle est dosée entre la 5^e et 70^e heures après le début des douleurs ; elle reste élevée dix jours après l'infarctus. Il s'agit du dosage biologique de référence dans cette indication. La cardiospécificité de la cTnI permet son utilisation dans le diagnostic d'atteinte cardiaque même en présence d'une atteinte d'origine musculaire.

Lors de la revascularisation de l'infarctus, il existe un phénomène de rinçage (flush) avec libération de troponine à partir de la zone nouvellement irriguée. Ainsi le dosage de troponine réalisé 90 minutes après le traitement pourrait refléter l'efficacité de la reperfusion [37].

Le dosage de cTnI peut être utile chez un patient polytraumatisé. Le dosage de cTnI dans ce contexte retrouve une augmentation des taux chez 15 % des patients. Cette augmentation peut refléter une contusion myocardique qui doit alors être confirmée par une échographie transœsophagienne. En cas de normalité de celle-ci et en présence d'une élévation modérée de cTnI, il faut suspecter une souffrance myocardique liée au choc hypovolémique et à l'hypoxie initiale : c'est un reflet de leur gravité [38].

En réanimation polyvalente, les atteintes myocardiques sont parfois difficiles à reconnaître. L'intérêt diagnostique du dosage de la cTnI a été évalué dans une étude de plus de 200 patients de réanimation médicale : 15 % d'entre eux avaient des élévations de la cTnI dès leur admission [39]. Parmi ceux-ci, seuls 37 % avaient eu un diagnostic clinique d'infarctus porté par l'équipe médicale. Au total, dans la population étudiée, dix pour cent avaient une souffrance myocardique non diagnostiquée cliniquement. Kollef et al. ont également retrouvé que 15 % des patients de réanimation présentaient des taux élevés de cTnI à l'admission, dont 46 % sans diagnostic clinique de souffrance myocardique [40]. Toutefois, ce marqueur ne permettait pas de différencier une lésion myocardique réversible d'une nécrose définitive. En cas de nécrose authentique, les élévations de cTnI étaient beaucoup plus importantes et plus prolongées. Ainsi, un sous-groupe de patients de réanimation, jeunes et peu symptomatiques, pourrait avoir d'authentiques lésions myocardiques passant inaperçues sans un dosage de la cTnI.

Le dosage de la cTnI a également été évalué au cours du choc septique. Une étude cas témoin a montré que 12 sur 15 patients en choc septique avaient une augmentation de la cTnI, avec un pic au 2^e jour ; en revanche, aucun des six patients non septiques ventilés artificiellement n'avait d'élévation de la troponine [41]. Tous ces patients avaient un ECG dans les limites de la normale. De même lors d'états de choc méningococcémiques, des élévations significatives de cTnI ont été rapportées avec des taux avoisinant parfois ceux rencontrés au cours de l'infarctus de l'adulte ; d'après les auteurs, elles pourraient correspondre à d'authentiques nécroses myocardiques [42]. Cependant la physiopathologie de cette élévation reste mal comprise. En effet, elle n'est pas associée à des lésions coronaires dans la majorité des cas

comme l'a démontré le groupe d'Ammann [43,44]. Dans une première étude portant sur 20 patients en SIRS, sepsis sévère ou choc septique, 17 avaient une cTnI augmentée. Parmi ceux-ci, 59 % n'avaient pas de lésion coronaire significative documentée par échographie de stress, coronarographie ou nécropsie, indiquant une souffrance myocardique d'origine non ischémique [43]. Dans une étude plus récente, cet auteur confirme la forte prévalence d'élévation de cTnI (55 %) chez 58 patients de réanimation médicale indemnes de coronaropathie aiguë [44]. Enfin, dans une étude originale qui comparait les valeurs de cTnI dans deux populations de patients en choc, la cTnI était élevée chez 11 des 19 patients en choc septique, et chez l'ensemble des 12 patients en choc hypovolémique, avec dans les deux groupes une corrélation avec la durée et la sévérité de l'hypotension initiale [45].

En résumé, l'élévation de cTnI chez les patients de réanimation reflète une souffrance myocardique dont l'étiologie n'est pas évidente. De nombreux arguments plaident pour un déséquilibre entre la demande myocardique et les apports en oxygène. Ce déséquilibre qui résulte de l'association d'une hypoxie, d'une tachycardie (diminuant la perfusion coronaire), d'une hypotension prolongée et de besoins accrus en oxygène, pourrait engendrer une ischémie sous-endocardique, parfois mineure mais détectée par la cTnI et souvent réversible [46]. La perfusion coronaire étant normale dans le choc septique [47], il pourrait s'agir d'une dysfonction de la microcirculation. La libération de cTnI serait alors liée à des anomalies de la perméabilité membranaire, avec libération du pool cytosolique de troponine, d'où les faibles quantités libérées sur une courte période comparativement à la nécrose. Dans le cadre du choc septique, où la cTnI est fréquemment augmentée, les médiateurs inflammatoires à l'origine de la dépression myocardique (TNF- α , IL-6, NO par exemple), pourraient accentuer ce phénomène en provoquant directement des lésions membranaires myocardiques. Ceci est d'autant plus probable que la cTnI est souvent corrélée avec la dysfonction myocardique [43–46].

2.3. Intérêt pronostique

Dans l'angor instable, l'intérêt pronostique de la cTnI a été montré dans une grande étude prospective, randomisée, multicentrique [46]. Un taux de cTnI 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 cTnI lors du suivi [46]. Ce dosage permettrait de détecter les patients avec des « micro-infarctus » (infarctus sans onde Q), autorisant possiblement une thérapeutique plus agressive.

Au cours de décompensations de BPCO, la cTnI était élevée chez 18 % des patients et était un facteur indépendant de mortalité intrahospitalière au même titre que le SAPSII [48]. Parmi 56 patients ayant une embolie pulmonaire modérée ou sévère, 32 % avaient une augmentation de la cTnT [49]. Dans cette étude, l'élévation de cTnT était un facteur

prédictif de mortalité intrahospitalière (44 % dans le groupe cTnT positive vs 3 % dans l'autre groupe) ; une troponine basse avait une excellente valeur prédictive négative. Enfin, il a été montré récemment que même dans l'embolie pulmonaire sans hypotension, la cTnT (élevée dans 50 % des cas) était la seule variable associée à la survenue de complications [50]. 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.

L'intérêt pronostique de la cTnI a été également évalué dans l'insuffisance rénale terminale : une augmentation de la cTnT était associée à un risque deux à cinq fois supérieur de mortalité, et était prédictive d'évènements cardiaques ultérieurs [51].

Enfin, la cTnI a été évaluée en tant que marqueur pronostique chez les patients admis en réanimation indemnes d'atteinte coronarienne aiguë. Les résultats sont discordants. Dans une étude prospective portant sur 200 patients, le pic de cTnI était mesuré quotidiennement dès l'admission en réanimation [39] : la mortalité était de 41 % lorsque la cTnI était augmentée vs 15 %. L'élévation de cTnI était corrélée avec la présence d'un choc, les besoins en vasoconstricteurs, la durée de séjour et la survenue d'évènements indésirables en réanimation. Une autre étude a retrouvé un lien entre l'élévation de cTnI et l'incidence de défaillance multiviscérale, la durée de séjour, et la mortalité (non significative) [40]. Récemment, la cTnI a été retrouvée comme marqueur pronostique chez les patients de réanimation, avec une forte corrélation avec les taux de TNF et d'IL-6 circulants et la mortalité [44]. Dans le choc septique chez l'enfant, la mortalité « prédite » était corrélée au pic de cTnI qui était corrélé à la dose d'inotropes [42]. Chez l'adulte, des études portant sur un petit nombre de patients ont montré une association entre l'augmentation de cTnI et la dose de vasoconstricteurs, et la mortalité [52]. Dans une partie de ces études, sur les patients en choc septique, la cTnI a été comparée à la dysfonction ventriculaire gauche : une corrélation inverse entre le taux de cTnI et la fraction d'éjection ou les index de travail ventriculaire gauche a été retrouvée [41,42]. Dans l'insuffisance cardiaque terminale, la cTnI était un facteur prédictif de mortalité en analyse multivariée, et était corrélée aux pressions de remplissage cardiaque et à l'augmentation du BNP [53].

Les résultats parfois discordants de ces études incitent à proposer une approche « multi-marqueurs », intégrée à l'évaluation clinique et radiologique du patient, en particulier dans l'évaluation pronostique initiale de l'embolie pulmonaire ou le choc septique.

En conclusion, les marqueurs cardiaques, BNP et troponine, constituent un moyen rapide et non invasif d'évaluation diagnostique et pronostique de nombreuses pathologies rencontrées en réanimation. Du fait de leur forte sensibilité, l'analyse de la valeur de ces marqueurs doit être intégrée dans le contexte clinique global du patient. Une approche « multi-marqueurs » (dosage de la troponine et du BNP)

pourrait être intéressante afin d'augmenter la puissance de ces tests, notamment dans le cadre pronostique. Par ailleurs, leur excellente valeur prédictive négative justifie leur large utilisation.

Références

- [1] Boomsma F, van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res* 2001;51:442–9.
- [2] de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316–22.
- [3] Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321–8.
- [4] Latini R, Masson S, de Angelis N, Anand I. Role of brain natriuretic peptide in the diagnosis and management of heart failure: current concepts. *J Card Fail* 2002;8:288–99.
- [5] Suzuki T, Yamazaki T, Yazaki Y. The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2001;51:489–94.
- [6] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78–81.
- [7] Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 1999(Suppl 230):132–42.
- [8] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–7.
- [9] Prasad N, Bridges AB, Lang CC, et al. Brain natriuretic peptide concentrations in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1997;133:477–9.
- [10] 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.
- [11] Catuzzo B, Ciancamerla F, Bobbio M, Longo M, 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Kim SZ, Cho KW, Kim SH. Modulation of endocardial natriuretic peptide receptors in right ventricular hypertrophy. *Am J Physiol* 1999;277:H2280–9.
- [15] Mitaka C, Hirata Y, Nagura T, et al. Increased plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute lung injury. *J Crit Care* 1997;12:66–71.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, et al. Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 2001;94:400–6.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003;107:1884–90.
- [23] 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.
- [24] Ten Wolde 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.
- [25] Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471–7.
- [26] 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.
- [27] Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored vs empirical therapy. *Am Heart J* 1999;138:1126–32.
- [28] Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide concentrations. *Lancet* 2000;355:1126–30.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976–82.
- [34] Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2003;108:13–6.
- [35] Krum H, Liew D. A feeling in the waters: diagnosis of heart failure using urinary natriuretic peptides. *Clin Sci (Lond)* 2003.
- [36] Lefevre G. Les troponines: aspects biologiques et cliniques. *Ann Biol Clin* 2000;58:39–48.
- [37] 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.
- [38] Edouard AR, Benoist JF, Cosson C, et al. Circulating cardiac troponin I in trauma patients without cardiac contusion. *Intensive Care Med* 1998;24:569–73.
- [39] Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, et al. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA* 1995;273:1945–9.
- [40] 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.

- [41] Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:1775–80.
- [42] Thiru Y, Pathan N, Bignall S, Habibi P, Levin M. A myocardial cytotoxic process is involved in the cardiac dysfunction of meningococcal septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2979–83.
- [43] 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.
- [44] Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2004–9.
- [45] Arlati S, Brenna S, Prencipe L, et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med* 2000;26:31–7.
- [46] 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.
- [47] Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987;75:533–41.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] Spies C, Haude V, Fitzner R, et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998;113:1055–63.
- [53] Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833–8.