

## Intérêt pronostique à 3 ans de la troponine T cardiaque (cTnT) et du fragment N-terminal du propeptide du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP) chez les patients hémodialysés

C. Le Goff<sup>1</sup>, C. Bovy<sup>2</sup>, M.C. Aldenhoff<sup>1</sup>, J.M. Krzesinski<sup>2</sup>, J.P. Chapelle<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de chimie médicale, CHU de Liège, B35, Sart Tilman, Liège, Belgique

<sup>2</sup>Service de néphrologie, CHU de Liège, Liège, Belgique

### RÉSUMÉ

**Introduction.** Chez les patients hémodialysés chroniques, le risque de développer une maladie coronarienne est important; les affections cardio-vasculaires y sont responsables d'un nombre important de décès, particulièrement chez les patients ayant des antécédents d'infarctus aigu du myocarde. Il est important de disposer de biomarqueurs permettant de déterminer le niveau de risque à moyen-terme chez les insuffisants rénaux chroniques. Dans ce but, nous avons étudié l'intérêt pronostique à 3 ans du fragment NH<sub>2</sub>-terminal du précurseur du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP) et vérifié si la combinaison du NT-proBNP et de la troponine T cardiaque (cTnT) présente un avantage par rapport au NT-proBNP pris isolément. **Matériels et méthodes:** Quarante-six patients hémodialysés chroniques traités au CHU de Liège (Belgique) ont été suivis durant 3 ans. Les dosages de cTnT sérique ont été effectués quatre fois au cours de la 1<sup>ère</sup> année, à 3 mois d'intervalle: la moyenne des mesures a été utilisée pour les calculs. Le taux basal de NT-proBNP sérique a été déterminé au 6<sup>ème</sup> mois de l'étude. La cTnT et le NT-proBNP ont été dosés par une méthode d'immunochemiluminescence (Elecsys, Roche Diagnostics). La population de patients a été subdivisée en 5 groupes selon les taux de NT-proBNP. Le taux de mortalité (toutes causes et cardiaque) a été déterminé à 12, 24 et 36 mois. **Résultats.** Dans notre série, la mortalité globale à 3 ans était de 46 %; parmi les 40 décès, 11 étaient d'origine cardio-vasculaire. La mortalité à 3 ans toutes causes confondues augmente fortement selon le taux initial de NT-proBNP, de 15,4 % dans le groupe I (<2000 pg/mL) à 59,3 % dans le groupe V (>20000 pg/mL). La valeur basale de 5000 pg/mL en NT-proBNP représente un seuil au-dessus duquel la mortalité à 3 ans augmente très fortement. Nous avons aussi enregistré une augmentation progressive du nombre des décès cardio-vasculaires en fonction des taux de NT-proBNP: de 0% (groupe I) à 29,6% (groupe V). La combinaison des taux de NT-proBNP (>5000 pg/mL) et cTnT (>0,1 µg/L) a permis d'identifier un groupe de patients dont le pourcentage de décès d'origine cardiaque à 3 ans est de 32%. **Conclusion.** Chez les patients hémodialysés chroniques, les taux de NT-proBNP sont positivement corrélés à la mortalité à moyen-terme, quelles que soient les causes de décès. L'association de la cTnT, marqueur de cytolyse, au NT-proBNP permet d'identifier un groupe de patients à haut risque de décès d'origine cardiaque.

**Mots-Clés:** NT-proBNP, cTnT, Pronostic, Mortalité, Hémodialysé

### RIASSUNTO

**Valore prognostico a tre anni della troponina T cardiaca (cTnT) e del frammento N-terminale del precursore del peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) nei pazienti emodializzati. Introduzione.** I pazienti in emodialisi cronica presentano un elevato rischio di sviluppare una malattia coronarica (CHD). La CHD è responsabile di un elevato numero di decessi in pazienti in emodialisi, specialmente in quelli con una storia positiva per precedente infarto acuto del miocardio. Risulta quindi estremamente importante in questi pazienti avere a disposizione dei biomarcatori per la valutazione del rischio a medio termine. A questo scopo abbiamo studiato la rilevanza prognostica, per un arco di tempo di tre anni, del frammento NH<sub>2</sub>-terminale del precursore del peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) e valutato se il dosaggio combinato di questo peptide e della troponina T cardiaca (cTnT) presentava un vantaggio rispetto al dosaggio singolo di NT-proBNP. **Materiali e Metodi.** Ottantasei pazienti con insufficienza renale cronica (CRF) in emodialisi cronica trattati nel CHU di Liegi (Belgio) sono stati seguiti per tre anni. La cTnT è stata misurata per quattro volte nel corso del primo anno di follow-up con un intervallo di tre mesi: la media dei valori ottenuti è stata utilizzata per i calcoli. Il valore basale di NT-proBNP è stato misurato al sesto mese dello studio. Entrambi i biomarcatori (cTnT e NT-proBNP) sono stati dosati con un metodo in immunochemiluminescenza (Elecsys, Roche Diagnostics). La popolazione dei pazienti è stata suddivisa in cinque gruppi secondo i valori di NT-proBNP. Il tasso di mortalità (globale e per cause cardiache) è stato determinato a 12, 24 e 36 mesi. **Risultati.** Nella nostra popolazione, la mortalità globale è stata del 46% (n=40) e del 13% (n=11) quella per sole cause cardiache. La mortalità globale a tre anni aumentava drammaticamente secondo il valore basale di NT-proBNP, dal 15,4% nel gruppo 1 (< 2000 pg/mL) al 59,3% nel gruppo 5 (> 20000 pg/mL). La percentuale di decessi per tutte le cause è risultata significativamente più elevata nei pazienti con livelli di NT-proBNP ≥ 5000 pg/mL. Un aumento progressivo della mortalità è stato anche riscontrato per le cause cardiache, con un incremento dallo 0% (gruppo 1) al 29,6% (gruppo 5). Il gruppo di pazienti, che presentavano contemporaneamente entrambi i biomarcatori elevati (NT-proBNP > 5000 pg/mL e cTnT > 0,1 µg/L), ha anche mostrato una più elevata mortalità a tre anni (32%).

Riprodotta da Immunoanal Biol Spéc 2007;22:377-83 con l'autorizzazione del coordinatore di CORATA, Prof. B. Poggi

**Conclusioni.** Nei pazienti in emodialisi cronica, il livelli di NT-proBNP sono positivamente correlati con la mortalità a medio termine, sia per tutte le cause come anche per quelle cardiache. L'aggiunta del dosaggio di un marcatore di citolisi come la cTnT a quello del NT-proBNP permette di identificare un gruppo di pazienti a rischio molto elevato di decesso per causa cardiaca.

**Parole chiave:** NT-proBNP, cTnT, Valore prognostico, Mortalità, Emodializzato

**ABSTRACT** **Three-year prognostic interest of cardiac troponin T (cTnT) and amino-terminal pro-B-natriuretic peptide (NT-proBNP) in hemodialyzed patients.** **Background:** Hemodialyzed patients are at high risk of coronary heart disease (CHD); CHD are responsible for an important number of deaths, especially in hemodialyzed patient with previous myocardial infarction. Biomarkers allowing short term risk assessment would be extremely useful in these patients. The aim of this study was to investigate the 3-year prognostic interest of amino-terminal pro-B-natriuretic peptide (NT-proBNP) in chronic renal failure (CRF) patients and to check whether the association of NT-proBNP and cardiac troponin T (cTnT) has better performances than NT-proBNP alone. **Materials and methods:** Eighty-six CRF patients chronically hemodialyzed at the University Hospital of Liège (Belgium) were followed during 3 years. cTnT determinations were performed at 3 months interval during the first year and the mean value was used in the calculations. NT-proBNP was determined at 6 months. Both markers were determined by immunochemiluminescence (Elecsys, Roche Diagnostics). The patient population was subdivided into 5 groups according to initial plasma NT-proBNP levels. The mortality rate (from all causes and from cardiac cause only) was determined at 12, 24 and 36 months. **Results:** In our series, the total 3-year mortality rate was 46% (n=40) and 13 % (n=11) from cardiac causes. 3-Year mortality rates (all causes) dramatically increased according to initial plasma NT-proBNP levels, from 15, 4 % in group I (<2000 pg/mL) to 59, 3 % in group V (>20000 pg/mL). The percentage of deaths from all causes at 3 years was significantly higher for plasma NT-proBNP levels  $\geq$  5000 pg/mL as compared to lower levels. A regular rise related to NT-proBNP levels was also recorded for cardio-vascular deaths, increasing from 0 % (group I) to 29, 6% (group V). Combining plasma NT-proBNP (>5000 pg/mL) and cTnT (0, 1 $\mu$ g/L) levels allowed to identify a group of patients with a percentage of cardiac deaths of 32% at 3 years. **Conclusion:** Plasma NT-proBNP levels are of valuable prognostic interest in chronically hemodialyzed patients. The association of NT-proBNP and cTnT allows to point out patients at high risk of cardiac death.

**Key words:** cTnT, NT-proBNP, Prognostic, Hemodialysed, Mortality

## INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires sont actuellement responsables d'un tiers de tous les décès enregistrés dans le monde. L'incidence et la prévalence des cas d'insuffisance cardiaque (IC) augmentent, et, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les cardiopathies et accidents vasculaires cérébraux devraient devenir la principale cause de décès et d'invalidité dans le monde d'ici 2020. On estime que le nombre de décès devrait augmenter pour atteindre plus de 24 millions par an d'ici 2030. Le diagnostic correct précoce de l'IC est crucial pour une meilleure qualité des soins et limiter l'impact économique de cette maladie<sup>9</sup>.

Les maladies cardiaques représentent la principale cause de décès chez les patients en insuffisance rénale chronique avancée. Elles représentent environ 40% des décès et cette mortalité persiste après transplantation rénale. Le risque de décès suite à une affection cardiaque ischémique est environ 5 fois plus élevé que dans la population normale<sup>1</sup>. La nécessité d'une dialyse est un facteur de gravité supplémentaire; l'athérosclérose présente alors une progression très rapide et très diffuse sur l'ensemble de l'arbre artériel<sup>3</sup>.

Le peptide natriurétique de type B (BNP) est synthétisé dans les ventricules cardiaques par clivage d'un précurseur de nature protéique, le pro-BNP, qui compte 108 acides aminés. De ce clivage, résultent le BNP, hormone peptidique de 32 acides aminés et le fragment N-terminal du précurseur, le NT-proBNP, comptant 76 acides aminés<sup>7</sup>. Ces deux peptides sont produits en quantité équi-

molaires lorsque des contraintes s'exercent sur les myocytes ventriculaires. Les concentrations de BNP et NT-proBNP augmentent dans l'insuffisance cardiaque congestive ainsi que dans d'autres maladies cardio-vasculaires à la suite d'une augmentation de la pression et de l'hypervolémie. Des taux inférieurs aux limites décisionnelles ont par contre une importante valeur prédictive négative, permettant d'exclure avec une probabilité élevée la présence d'insuffisance cardiaque<sup>7,26</sup>.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse, les taux plasmatiques des peptides natriurétiques augmentent souvent de façon importante, pour des raisons encore largement inconnues<sup>18</sup>. On peut cependant penser que l'hypervolémie qui est la conséquence de l'altération de la fonction rénale augmente les contraintes au niveau du ventricule gauche favorisant la libération des peptides natriurétiques. Par ailleurs, comme les reins sont en partie responsables de leur clearance de la circulation sanguine, tout dysfonctionnement rénal peut contribuer à élever leur concentration plasmatique. A cet égard, le NT-proBNP et le BNP paraissent avoir une élimination rénale comparable<sup>8</sup>. Le NT-proBNP a toutefois, par rapport au BNP, l'avantage d'une plus grande stabilité, due à une demi-vie plus longue.

La troponine T cardiaque (cTnT) est exclusivement exprimée dans les myocytes cardiaques et est libérée dans la circulation après une lésion myocardique irréversible. Chez les patients hémodialysés, des concentrations plasmatiques élevées de cTnT sont régulièrement enregistrées, même en l'absence d'ischémie myocardique aigüe<sup>6,24</sup>. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées

pour expliquer les élévations de cTnT chez les patients urémiques, en particulier l'accroissement des tensions pariétales au niveau du ventricule gauche, la présence d'athérosclérose coronarienne diffuse, ou encore l'apoptose des myocytes cardiaques due à l'imprégnation urémique<sup>12,17</sup>. Une diminution de la clearance rénale de la cTnT libre ou engagée dans des complexes binaire ou tertiaire peut également être évoquée. La cTnT présente, par rapport à la troponine I cardiaque (cTnI), une meilleure sensibilité à l'insuffisance rénale terminale<sup>5</sup>.

Le but de la présente étude est d'évaluer l'intérêt pronostique à 3 ans du NT-proBNP et de voir si l'association de la cTnT à ce biomarqueur permet d'améliorer sa valeur prédictive.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### Patients

Nous nous sommes adressés à 86 patients asymptomatiques non sélectionnés suivis au centre d'hémodialyse du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Liège (Belgique), répondant aux critères d'inclusion et ayant donné leur consentement conformément aux recommandations du comité d'éthique de l'hôpital. Pour chaque patient, les facteurs de risque cardio-vasculaire (dyslipidémie, diabète et hypertension...) ont été répertoriés et, outre le NT-proBNP et la cTnT, les paramètres biologiques suivants ont été mesurés avant dialyse: créatinine, urée, albumine, protéine C-réactive ultrasensible, cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, lp(a).

Au début de l'étude, le statut cardiaque des patients a été déterminé par un clinicien indépendant au moyen de différents examens cliniques (pouls, pression artérielle,

**Tableau 1**  
Données cliniques et biologiques de base chez les 86 patients avec insuffisance rénale terminale en hémodialyse

Âge (années)	60 ± 28
Années de dialyse, n	6,92 ± 7,1
Sexe (hommes), n (%)	46 (68 %)
Hypertension, n (%)	46 (92 %)
Hyperlipémie, n (%)	14 (16%)
Diabète, n (%)	17 (20%)
Avec coronaropathie connue, n (%)	46 (53%)
Créatinine (mg /l)	88,3 ± 25
Urée (g /l)	22,1 ± 5,0
Kt/V	1,26 ± 0,12
Albumine (g/l)	42,4 ± 2,3
CRPus (mg/l)	17,8 ± 30,3
Lpa (g/l)	0,20 ± 0,23
Cholestérol total (g /l)	1,75 ± 0,42
Triglycérides (g/l)	1,58 ± 0,83
HDL-cholestérol (g/l)	0,36 ± 0,12
LDL-cholestérol (g/l)	0,97 ± 0,33
NT-proBNP (pg/ml)	23616 ± 36403
cTnT (µg/l)	0,11 ± 0,23

électrocardiogramme, test à l'effort...) et anamnestiques: une maladie cardio-vasculaire a été objectivée chez 46 patients (MCV+) alors que 40 patients n'avaient pas de maladie cardio-vasculaire avérée (MCV-).

### Dosages

Les dosages de cTnT ont été effectués quatre fois au cours de la 1<sup>ère</sup> année, à 3 mois d'intervalle: la moyenne des mesures a été utilisée pour les calculs. Le taux basal de NT-proBNP a été déterminé au 6<sup>ème</sup> mois de l'étude. La cTnT et le NT-proBNP ont été dosés par une méthode d'immunochemiluminescence dite "sandwich" utilisant deux anticorps (Elecsys, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Les échantillons de plasma sanguin ont été immédiatement congelés et conservés à -20°C avant d'être dosés.

La limite de détection de la cTnT est 0,01µg/L, la valeur seuil "CV ≤10%" est de 0,03 µg/L, et la valeur clinique recommandée pour l'infarctus aigu du myocarde est de 0,1µg/L. Pour le NT-proBNP, les valeurs de référence varient en fonction de l'âge et du sexe des patients; nos limites sont, chez la femme: < 153pg/mL (< 50ans); < 334pg/mL (50-75ans) et < 450pg/mL (> 75ans) et chez l'homme: < 88pg/mL (< 50ans); < 227pg/mL (50-75ans) et < 450pg/mL (>75ans).

### Analyse statistique

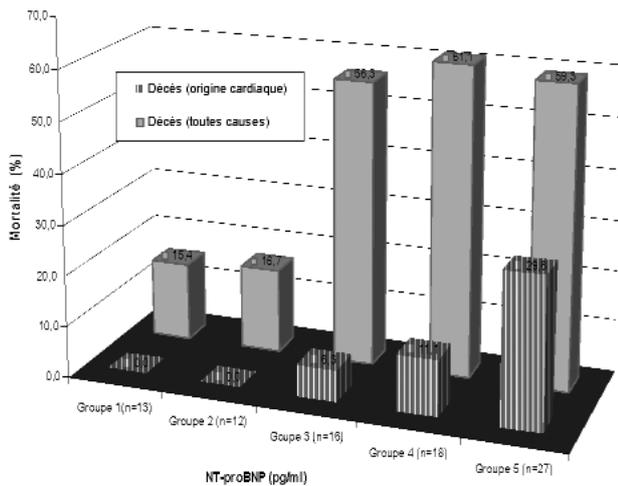
Les tests statistiques utilisés dans cette étude ont été effectués grâce au logiciel MedCalc par Windows (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

## RÉSULTATS

L'âge moyen des patients étudiés était de 60 ans (± 28 ans) au début de l'étude et le nombre moyen d'années de dialyse était de 6,9 ans (±7,1 ans). Il y avait 46 hommes (68%) et 40 femmes (32%). La proportion de patients hypertendus était de 92%, 16% étaient hyperlipémiques, 20% diabétiques et 53% souffraient de maladie coronarienne. Le taux moyen de créatinine avant dialyse était de 88.3 mg/l (Tableau 1). Le Kt/v était de 1,26±0,12. Les nombres totaux de décès cumulés enregistrés à 12, 24 et 36 mois étaient respectivement de 16 (19%), 32 (38%) et 40 (46%). Les décès d'origine cardiaque étaient respectivement de 6 (7%) à 12 mois, 10 (12%) à 24 mois et de 11 (13%) à 36 mois.

En considérant l'ensemble des patients, le taux du NT-proBNP était de 23616± 36403 pg/mL (valeurs extrêmes: 346 à 172832 pg/mL) et celui de cTnT de 0,11± 0,23 µg/L (valeurs extrêmes: 0,01 à 1,96µg/L). 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. 74% des patients avaient une valeur de base de cTnT supérieure à la valeur de 0,03µg /L considérée comme la limite "CV ≤10%" du test utilisé.

Les patients ont d'abord été subdivisés en cinq groupes en fonction des taux de NT-proBNP. Les bornes choisies de façon arbitraire étaient les suivantes: groupe I: <2000, groupe II: 2000-5000, groupe III: 5000-10000, groupe IV: 10000-20000 et groupe V: >20000 pg/mL. Nous avons comparé les taux de décès (toutes causes confondues) dans les différents groupes (Fig 1). Il apparaît



**Figure 1**  
Mortalité à 3 ans toutes causes confondues et d'origine cardiaque en fonction des taux initiaux de NT-proBNP.  
Groupe 1: <2000 pg/mL (n=13)  
Groupe 2: 2000-5000 pg/mL (n=12)  
Groupe 3: 5000-10000 pg/mL (n=16)  
Groupe 4: 10000-20000 pg/mL (n=18)  
Groupe 5: >20000 pg/mL (n=27)

que la mortalité à 3 ans toutes causes confondues augmente avec les concentrations de NT-proBNP, passant de 15,4% dans la classe I à 59,3% dans la classe V. Une tendance similaire s'observe pour les décès de causes cardiaques passant de 0% dans la classe I à 29,6% dans la classe V. Pour le NT-proBNP, il apparaît que 5000 pg/mL est le seuil à partir duquel la mortalité à trois ans (toutes causes de décès confondues) augmente significativement. Pour tous les patients ayant des taux inférieurs à 5000 pg/mL (moyenne= 2223,6±1294,2 pg/mL) la mortalité à 3 ans reste faible (7 décès) alors qu'elle est beaucoup plus importante (33 décès) chez les patients présentant des taux supérieurs à 5000 pg/mL (moyenne= 32384±40098 pg/mL). Quant aux patients décédés de causes cardiaques, ils se retrouvent exclusivement dans

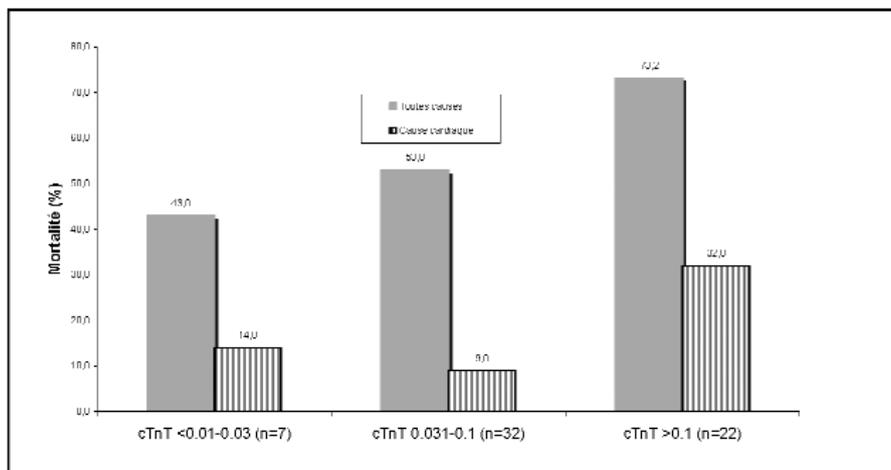
le groupe de patients présentant des taux de NT-proBNP > 5000 pg/mL: 1 patient (6,3%) décédé de cause cardiaque avait des taux de NT-proBNP compris entre 5000 et 10000 pg/mL, 3 patients (11,1%) entre 10000 et 20000 pg/mL, et les 7 autres (29,6%) avaient des valeurs supérieures à 20000 pg/mL. En deçà de 5000 pg/mL en NT-proBNP, on n'observe pas de décès d'origine cardiaque.

Nous avons voulu voir si, chez les 61 patients dont le NT-proBNP est >5000 pg/mL, la valeur de cTnT pouvait apporter une information pronostique supplémentaire. Dans ce but, ces 61 patients ont été répartis en 3 sous-groupes en fonction des limites suivantes: <0,03, 0,031-0,1, >0,1 µg/L. La figure 2 montre que, chez les patients chez lesquels la NT-proBNP est élevée, le taux de décès s'élève régulièrement en fonction des valeurs de cTnT, le groupe présentant des concentrations supérieures à 0,1 µg/L (valeur moyenne: 0.312±0.39 µg/L) enregistrant un taux de décès de 73,2 %. La majorité des décès pour cause cardiaque se trouve dans cette classe, dont ils représentent 32% de l'effectif. La classe intermédiaire (NT-proBNP>5000 pg/mL et cTnT comprise entre 0,031 et 0,1µg/L) compte quant à elle 53% de décès toutes causes confondues et 9 % de décès pour cause cardiaque. A l'exception d'un patient, on trouve dans ces deux groupes tous les décès pour cause cardiaque.

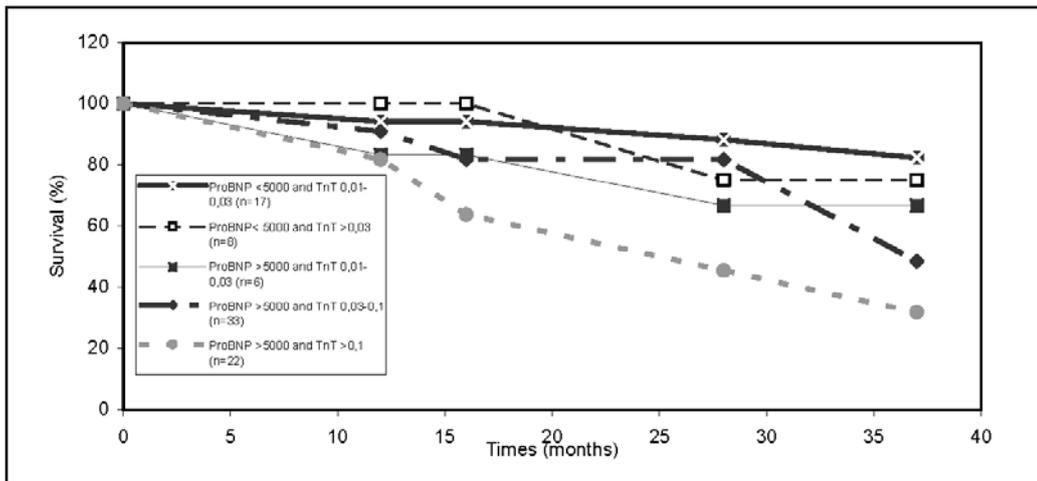
Cette subdivision secondaire permet donc une meilleure stratification du risque pour les patients ayant des taux de NT-proBNP >5000 pg/mL.

L'examen de la courbe de survie (Fig.3) montre qu'après 12 mois, les patients présentant des taux de NT-proBNP >5000 pg/mL et de cTnT>0,1µg/L enregistrent déjà le taux de décès le plus élevé, ce qui est confirmé un an plus tard. La mortalité reste par contre beaucoup plus faible lorsque les taux de NT-proBNP sont inférieurs à 5000 pg/mL.

Si on compare l'évolution de la mortalité chez les patients catalogués MCV- et MCV+, on observe, respectivement 13 décès sur 40 (32,5%) et 18 décès sur 46 (39%) à 3 ans, une différence non significative. La majorité des décès s'observent pour des taux de NT-proBNP supérieurs à 5000 pg/mL, soit 11 décès sur 13 dans le groupe



**Figure 2**  
Taux de mortalité toutes causes confondues et d'origine cardiaque en fonction de l'association des taux de NT-proBNP>5000pg/mL et de taux de cTnT croissants (<0,03, 0,031-0,1, >0,1µg/L).



**Figure 3**

Courbes de survie pendant un follow-up de 36 mois chez 86 patients hémodialysés. L'association de NT-proBNP >5000 pg/mL et de cTnT (<0,1 ou >0,1 µg/L) est comparée aux taux de NT-proBNP <5000 et <2000 pg/mL.

MCV<sup>+</sup> et 12 décès sur 18 dans le groupe MCV<sup>+</sup>. On peut dire que le statut de coronarien ou non a peu d'influence sur la mortalité à 3 ans.

## DISCUSSION

Comme l'ont démontré différents auteurs, le taux plasmatique de NT-proBNP est un facteur pronostique important dans la population générale<sup>14</sup>, ainsi que dans différentes pathologies telles que l'insuffisance cardiaque aigue et chronique<sup>4,9</sup>, les syndromes coronariens aigus<sup>11,21</sup> ou l'hypertension<sup>20</sup>. Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, soumis à la dialyse, Apple et al<sup>2</sup> ont montré l'existence d'une relation marquée entre les taux de base de NT-proBNP et la mortalité globale à 2 ans. Dans l'étude de Sommerer et al<sup>22</sup>, les patients asymptomatiques en dialyse chronique ont un haut risque de mortalité lorsqu'ils cumulent des taux de cTnT supérieurs à 0,026 ng/mL et de NT-proBNP supérieurs à 5300 pg/mL. La mortalité à 3 ans est dans ce cas de 52,9% pour 18% lorsqu'au moins un des deux marqueurs reste sous ces limites. D'après Madsen et al<sup>16</sup>, les patients ayant les concentrations en NT-proBNP supérieures à la médiane (>4079 pg/mL) ont aussi la mortalité à 3 ans la plus élevée.

Comme dans les études ci-dessus, tous les patients hémodialysés que nous avons étudiés présentaient des valeurs de NT-proBNP se situant au-dessus des cut-off établis en fonction de l'âge et du sexe. Dans notre série, le risque de décès à moyen-terme augmente progressivement lorsque les valeurs de NT-proBNP s'élèvent. Il apparaît ainsi que la mortalité à 3 ans augmente pratiquement d'un facteur 5 lorsque les taux de ces marqueurs sont supérieurs à 5000 pg/mL par rapport aux patients qui présentent des taux de base inférieurs à cette valeur. Les décès pour cause cardiaque quant à eux, n'ont été observés que pour des taux supérieurs à 5000 pg/mL, la majorité d'entre eux étant enregistrés pour des taux supérieurs à 20000 pg/mL. Des valeurs de NT-proBNP de l'ordre de 5000 pg/mL semblent, pour des raisons encore difficiles à expliquer, représenter un seuil à partir duquel la survie des patients dialysés semble compromise à moyen-terme, à

fortiori lorsque les taux sont encore plus élevés (>20000 pg/mL). Notons que cette observation n'est pas propre aux patients dialysés, une valeur de NT-proBNP >4650 pg/mL ayant été rapporté récemment comme un important facteur prédictif de la mortalité à 60 jours chez les patients insuffisants cardiaques sans insuffisance rénale<sup>25</sup>. Même chez les patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée, des taux augmentés de NT-proBNP ou BNP indiquent un risque accru de progression vers une insuffisance rénale terminale<sup>23</sup>.

Des taux de cTnT élevés ont été régulièrement observés chez les patients hémodialysés<sup>15</sup>. Dans notre série, les taux moyen de cTnT, basés sur la moyenne de 4 déterminations effectuées à 4 mois d'intervalle, étaient supérieurs à la valeur seuil de 0,03 µg/L chez 74,4 % des patients, alors qu'Apple et al<sup>2</sup> ont signalés 85% d'élévations au-dessus de la valeur de 0,01µg/L. La plupart des auteurs ayant étudié l'intérêt pronostique de la cTnT chez les patients asymptomatiques en insuffisance rénale terminale ont montré que ce marqueur permettait d'identifier un groupe de patients ayant une survie réduite et un risque élevé de décès cardiaque<sup>13</sup>. Notre étude montre que l'association de taux élevés de NT-proBNP (>5000 pg/mL) et de cTnT (>0,1 ng/mL) permet d'identifier un groupe de patients dont le risque de décès toutes causes confondues est de 73% et surtout, dans lequel se trouve la majorité des décès par causes cardiaques. Notre étude montre aussi que la répartition des patients selon la présence ou l'absence de maladie cardiovasculaire ne préjuge pas de la survie à 3 ans et du risque de décès pour cause cardiaque, les taux de décès n'étant pas significativement différents dans les deux groupes. Il paraît donc rationnel de doser les biomarqueurs cardiaques NT-proBNP et cTnT chez tous les patients dialysés, qu'une maladie cardiovasculaire ait été diagnostiquée ou pas.

## CONCLUSIONS

Il ressort de cette étude que le taux plasmatique de NT-proBNP est un facteur de mauvais pronostic chez le patient hémodialysé, qu'il soit ou non considéré, sur base

de l'examen clinique, comme ayant développé une maladie coronarienne. Des valeurs d'environ 5000 pg/mL semblent constituer un seuil au-delà duquel la mortalité globale et la mortalité d'origine cardiaque à 3 ans augmentent considérablement. La mesure combinée du NT-proBNP (>5000 pg/mL) et de la cTnT (>0,1µg/L) a permis d'isoler un groupe de patient à très haut risque de décès à trois ans (mortalité globale: 73,2%, mortalité pour cause cardiaque: 32%). On retrouve dans ce groupe la presque totalité des patients décédés issus du groupe considérés comme indemnes de maladie coronarienne.

## RÉFÉRENCES

1. **Apple FS.** Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002; 106: 2941-2945
2. **Apple F. S., Murakami M.M, Lesly A.P., Herzog C.A,** 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; 50:12:2279-85
3. **Benamer H., Lefèvre J-J., Debure A., Gaultier C.,** Coronaropathie et angioplastie coronaire dans l'insuffisance rénale dialysée. *Annales de cardiologie et d'angéiologie,* 2007; 53: 10-5
4. **Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A.** N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110:2168-74
5. **Chapelle J-P, Dubois B, Bovy C, Aldenhoff M-C, Gielen J, Rorive G,** Comparison of Plasma Cardiac troponins T and I in Chronically Hemodialyzed patients in relation to Cardiac Status and Age, *Clin Chem lab Med* 2002; 40(3):240-5
6. **deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M et al.** Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *J Am Med Ass* 2003; 290:353-9
7. **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
8. **Goetze J-P, Jensen G., Moller S., Bendtsen F., Rehfeld J-F., Henriksen JH.** BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney, *Eur J Clin Investigation* 2006; 36:8-15
9. **Gordon W.M., Howlett J., Januzzi J.L., Zowall H.,** N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide Testing Improves the management of Patients With Suspected Acute Heart Failure: primary Results of the Canadian Prospective Randomized Multicenter IMPROVE-CHF Study, *Circulation* 2007;115,3103-10
10. **Hall C.** Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:257-60
11. **Heeschen C., Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD.** Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110:3206-12
12. **Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, Tuppin P, Courvoisier CL, Calonge VM et al.** factors associated with increased serum levels of cardiac troponin T and I in chronic hemodialysis patients: Chronic Hemodialysis New cardiac Markers Evaluation (CHANCE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1452-8
13. **Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A.** Prognostic Value of Troponin T and I Among Asymptomatic patients With End-Stage Renal Disease: A Meta-Analysis, *Circulation* 2005;112;3088:96
14. **Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P.** N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005;293:1609-16
15. **Lamb EJ, Webb MC, Abbas NA,** The significance of serum troponin T in patients with kidney disease: a review of the literature, *Ann Clin Biochem* 2004; 41:1-9
16. **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
17. **Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S et al.** Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J kidney Dis* 2002; 40:68-75
18. **McCullough PA, Omland T, Maisel AS.** B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev cardiovasc Med* 2003; 4:72-80
19. **McCullough PA, Sandberg KR.** B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev* 2003; 8:355-8
20. **Olsen MH, Watchell K, Tuxen C et al.** N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. A LIFE study. *J Hypertens* 2004; 22:1597-104
21. **Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K.** N-terminal pro-

- brain natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:2913-8
22. **Sommerer C., Beimler J., Schwenger V., Hecke N., Katus H.A.,** Giannitsis and Zeier M., Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients, *Eur J Clin Investigation* 2007;37,350-6
23. **Spanaus K-S, Kronenberg F, Ritz E, Schlapbach R, Fliser D, Hersberger M, Kollerits B, König P, von Eckardstein A,** B-Type Natriuretic Peptide Concentrations predict the Progression of Nondiabetic Chronic Kidney Disease: The Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. *Clin Chem* 2007; 53(7)1264-72
24. **Stolar JC, Georges B, Shita A, Verbeelen D.** The predictive value of cardiac troponin T measurements in subjects on regular haemodialysis. *Nephrol Dial transplant* 1999; 14: 1961-7
25. **van Kimmenade R.R.J, Januzzi JL, Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards AM, Pinto YM.,** Amino-Terminal Pro-Brain natriuretic peptide, Renal Function, and Outcomes in Acute Heart Failure, *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1621-7
26. **Wright SP, Doughty RN, Pearl A, Gamble GD, Whalley GA, Walsh HJ, Gordon G, Bagg W, Oxenham H, Yandle T, Richards M, Sharpe N. et al.** Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1793-800

*Per corrispondenza:*

C. Le Goff  
Service de chimie médicale, CHU de Liège,  
B35, Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique  
Fax: 32-4-3668823  
E-mail: c.legoff@chu.ulg.ac.be