

## Biomarqueurs cardiaques en pédiatrie

Pierre Tissières, Maurice Beghetti, Genève

L'utilisation de marqueurs biochimiques dans l'évaluation de pathologie cardiaque chez l'adulte s'est considérablement étendue ces dernières années. Que se soit la mesure des troponines (TnI ou TnT) ou de la créatinine kinase dans les cas de cardiopathie ischémique ou de peptide natriurétique (Brain Natriuretic Peptide ou BNP) en cas de dyspnée d'origine cardiaque, la mesure de marqueurs myocardiques biochimiques est un élément important de l'évaluation diagnostique et pronostique d'adultes présentant une pathologie cardiaque<sup>1</sup>. Chez l'enfant, l'utilité des biomarqueurs cardiaques n'est pas aussi clairement établie. Cette revue va reprendre la physiologie, et faire le point sur quelques indications cliniques dans lesquelles ces marqueurs peuvent s'avérer utiles tant sur le plan diagnostique que pronostique.

### Physiologie de la troponine et du BNP

La troponine est un constituant de l'unité contractile myocardique au même titre que l'actine, la myosine et la tropomyosine. La troponine est constituée de trois différentes isoformes: troponine C, T et I. La troponine I est la plus fréquemment mesurée. Celle-ci est libérée dans le plasma lorsque l'unité contractile ou le myocarde est lésé. Cette atteinte peut être secondaire à une ischémie (coronaropathie, bas débit systémique), à une lésion inflammatoire et ou nécrotique/apoptotique, tels que lors de myocardite, de sepsis, de lésions toxique (anthracycline), ou encore, suite à une chirurgie cardiaque (cardiotomie, CEC).

Le BNP, pour «brain natriuretic peptide», est une hormone sécrétée par les myocytes, principalement ventriculaire. Le BNP est le produit d'un double clivage: d'abord intracellulaire (PréproBNP en ProBNP), puis sanguin (ProBNP en BNP et N-proBNP). Le BNP est la forme active dont les fonctions sont multiples: c'est avant tout un natriurétique, mais aussi un inhibiteur de la sécrétion de rénine et d'aldostérone, ainsi qu'un vasodilatateur systémique. Le BNP est sécrété en réponse à une augmentation du «stress

mécanique myocardique» ou «mechanical strain», lequel peut être induit par une altération de la compliance myocardique (cardiomyopathie dilatée ou restrictive, dilatation aiguë, inflammation du myocarde) et des modifications aiguës ou chroniques des conditions de précharge<sup>2</sup>. Par exemple, l'augmentation de la précharge secondaire à un shunt intracardiaque, tels que lors de communications inter-auriculaires ou inter-ventriculaires est fidèlement corrélée avec le BNP plasmatique<sup>3</sup>. Pratiquement, l'on pourra observer une augmentation du BNP plasmatique chez les enfants présentant une cardiopathie congénitale ou acquise (shunt, obstruction), une hypertension artérielle pulmonaire ou encore suite à une chirurgie cardiaque. Le N-proBNP est la forme plasmatique inactive. Toute fois c'est une protéine stable à température ambiante et de plus longue demi-vie que le BNP, la rendant moins sensibles aux conditions de stockage, ce qui en fait un marqueur biochimique idéal dans le contexte clinique. Le taux de BNP sanguin varie avec l'âge, le sexe, et le BMI rendant l'interprétation de valeur isolée difficile<sup>4</sup>.

### Indications cliniques

#### I. Insuffisance cardiaque

Chez l'enfant, le BNP reflète le degré d'insuffisance cardiaque<sup>5</sup>. Par ailleurs, le BNP, au contraire de la troponine, permet la distinction entre dyspnée d'origine respiratoire ou cardiaque chez l'adulte mais aussi chez l'enfant et le nouveau-né<sup>6,7</sup>. Sur le plan physiopathologique, le BNP s'avère bien refléter la capacité fonctionnelle (VO<sub>2</sub>max) de patients avec tétralogie de Fallot<sup>8</sup>, mais aussi la dysfonction systolique et diastolique de jeunes patients avec diverses formes de cardiopathies congénitales<sup>9</sup>. L'utilité du suivi de la mesure de BNP plasmatique dans l'évaluation d'un traitement, en complément à l'échocardiographie, semble être valide, comme récemment démontré aussi bien chez l'enfant présentant une cardiopathie complexe congénitale qu'acquise<sup>5, 6</sup>.

De plus, la mesure du BNP semble être un critère pronostic important dans la prédiction de complications cardiovasculaires

chez les enfants avec insuffisance cardiaque chronique<sup>10</sup>.

Le dosage de la troponine lors d'insuffisance cardiaque aiguë doit être envisagé afin d'identifier une origine ischémique (insertion aberrante des artères coronaires) ou lors de myocardite. En cas d'asphyxie néonatale, la mesure de troponine n'as d'intérêt que pour caractériser une atteinte systémique secondaire à l'hypoxémie et/ou au petit débit systémique. Suivant une asphyxie néonatale, une hausse de la valeur de troponine sans répercussion hémodynamique systémique suggérant un choc cardiogène ne nécessite pas d'autres investigations (échocardiographique), car cette hausse est temporaire et ne signe pas une atteinte constitutive et chronique du myocarde.

#### II. Toxicité myocardique aux anthracyclines

Les anthracyclines ont clairement démontré leur toxicité myocardique. Les données concernant l'utilité de la mesure de troponine dans le suivi de patients traités par anthracyclines sont limitées. Une étude démontre une hausse des taux plasmatiques de troponine mais sans qu'il n'y ait de corrélation avec une modification de mesures échocardiographiques, ni de modifications du devenir<sup>11</sup>. Le BNP semble mieux caractériser l'atteinte myocardique secondaire aux anthracyclines. En effet une hausse prolongée du BNP plasmatique, jusqu'à quatre ans après la chimiothérapie a pu être observée et être corrélée à des anomalies du stress pariétal et de la fonction diastolique du myocarde<sup>12-14</sup>.

#### III. Hypertension artérielle pulmonaire

Le BNP est un marqueur très sensible à toute augmentation, aiguë ou chronique, de la pression artérielle pulmonaire<sup>15</sup>. Par exemple, l'on peut observer une hausse des taux de BNP matinal chez les enfants présentant des apnées obstructives durant leur sommeil<sup>16</sup>. D'autre part, chez les patients suivis pour une hypertension artérielle pulmonaire, le profil du taux de BNP plasmatique corrèle précisément avec la modification de mesures, tant hémodynamiques (mesures des pressions et des résistances vasculaires pulmonaires, débit cardiaque, SvO<sub>2</sub>) que fonctionnelles (test de marche de 6 minutes)<sup>17</sup>. Récemment, il a aussi été suggéré que la mesure du BNP plasmatique chez des patients souffrant de mucovis-

cidose pourrait permettre l'identification d'une hypertension pulmonaire sous jacente<sup>18)</sup>.

#### IV. Péri-opératoire

Mais c'est peut être dans le suivi péri-opératoire que la mesure du BNP plasmatique pourrait s'avérer être la plus intéressante. Alors que la troponine a eu son heure de gloire dans les années 90, notamment avec la publication de plusieurs études démontrant la valeur pronostique péri-opératoire de la troponine, l'amélioration des techniques chirurgicales et anesthésiques, permettant une meilleure cardioprotection ne permet plus de confirmer ces études historiques<sup>19), 20)</sup>. Le profil postopératoire des troponines s'est considérablement modifié avec des valeurs actuellement n'atteignant plus les sommets connus dans les années 90. Dès lors, en dehors de la surveillance du risque ischémique, tel que suite à une réimplantation des coronaires, la mesure systématique de la troponine ne contribue plus que peu à la prise en charge postopératoire des enfants subissant une chirurgie cardiaque.

Le BNP, quant à lui, a émergé comme un outil utile dans l'identification des patients à risque postopératoire. Ainsi, de nombreuses études chez l'adulte et l'enfant ont montré la valeur pronostique du BNP en termes de survenue postopératoire de troubles du rythme, d'instabilité hémodynamique postopératoire (recours à une assistance circulatoire) et de mortalité<sup>21)-23)</sup>. Chez l'enfant, les données suggérant une valeur pronostique du BNP préopératoire s'accumulent<sup>24)-26)</sup>. De nombreux groupes ont pu démontrer qu'une valeur préopératoire de BNP élevée corrèle avec la survenue de complications postopératoires, telles que syndrome de bas débit, importance du support inotropique et durée du séjour en unité de réanimation<sup>27)-30)</sup>. Par ailleurs, il semblerait que le profil péri-opératoire de BNP pourrait permettre d'identifier des patients présentant un défaut de sécrétion de BNP, ou une «insuffisance BNP»<sup>29), 31)</sup>. En effet, il est reconnu qu'environ 30 % des enfants opérés pour une pathologie cardiaque ne vont pas, ou peu modifier leur taux plasmatique de BNP<sup>28)</sup>. Nous avons récemment montré que les patients ne modifiant pas leur taux de BNP postopératoire étaient non seulement ceux qui subissaient le plus de complications postopératoires (durée et intensité du support inotropique, durée en réanimation), mais aussi qui présentaient un

score d'insuffisance cardiaque préopératoire le plus élevé<sup>29)</sup>. Ces données obtenues chez l'enfant sont le reflet de données obtenues chez plus de 300 adultes souffrant de cardiopathies dilatées et d'insuffisance cardiaque sévères chronique (NYHA 4)<sup>32)-34)</sup>. En effet, il a été montré, que l'incapacité de certains patients à sécréter du BNP lors de test d'effort était liée non seulement à une altération des capacités fonctionnelles mais aussi à une hausse significative de la mortalité à deux ans après chirurgie. Ces données semblent donc suggérer que certains patients pourraient bénéficier d'une substitution par BNP exogène, le Né-siritide. Récemment une première étude randomisée effectuée chez l'adulte a démontré l'impact positif de ce traitement chez des patients opérés<sup>35)</sup>. Toutefois les quelques données pédiatriques existantes ne sont pour l'heure pas aussi affirmatives. Dès lors la sélection des patients par le biais de leur profil plasmatique pourrait permettre d'identifier plus précisément les patients susceptibles de répondre à ce traitement substitutif.

#### Conclusions

En pédiatrie, le dosage de la troponine n'est justifié que pour quelques rares indications tels que la suspicion d'un syndrome coronarien (maladie de Kawasaki, hypercholestérolémie familiale) ou d'une insuffisance cardiaque aiguë (myocardite, anomalie d'insertion des artères coronaires). Pour l'heure, le BNP en pédiatrie n'as pas encore clairement de place, outre celle de compléter l'examen clinique et les investigations échocardiographiques. Trois conditions vont probablement faire exception:

1. Lors d'insuffisance cardiaque sévère, la notion d'«insuffisance BNP» risque de modifier significativement l'utilisation diagnostique et thérapeutique du BNP;
2. L'utilisation de BNP comme indicateur «précoce» de l'adéquation d'un traitement médicamenteux dans le suivi de patients présentant une pathologie cardiaque chronique tels qu'une cardiomyopathie dilatée (toxique, par exemple) ou une hypertension artérielle pulmonaire;
3. et finalement, pourrait servir avant chirurgie cardiaque d'«indicateur» des ressources hospitalières nécessaires à la prise en charge de patients.

#### Références:

- 1) Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C, Lonn E, et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2006; 114(3): 201-8.
- 2) Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(4): 742-8.
- 3) Ozhan H, Albayrak S, Uzun H, Ordu S, Kaya A, Yazici M. Correlation of plasma B-type natriuretic peptide with shunt severity in patients with atrial or ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol* 2007; 28(4): 272-5.
- 4) Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002; 110(6): e76.
- 5) Tissieres P, Aggoun Y, Da Cruz E, Sierra J, Mensi N, Kalangos A, et al. Comparison of classifications for heart failure in children undergoing valvular surgery. *J Pediatr* 2006; 149(2): 210-5.
- 6) Cohen S, Springer C, Avital A, Perles Z, Rein AJ, Argaman Z, et al. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics* 2005; 115(5): 1347-50.
- 7) Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004; 114(5): 1297-304.
- 8) Norozi K, Buchhorn R, Kaiser C, Hess G, Grunewald RW, Binder L, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of right ventricular dysfunction in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair. *Chest* 2005; 128(4): 2563-70.
- 9) Law YM, Keller BB, Feingold BM, Boyle GJ. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2005; 95(4): 474-8.
- 10) Price JF, Thomas AK, Grenier M, Eidem BW, O'Brian Smith E, Denfield SW, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 114(10): 1063-9.
- 11) Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351(2): 145-53.
- 12) Aggarwal S, Pettersen MD, Bhambhani K, Gurczynski J, Thomas R, L'Ecuyer T. B-type natriuretic peptide as a marker for cardiac dysfunction in anthracycline-treated children. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49(6): 812-6.
- 13) Soker M, Kervancioglu M. Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy. *Saudi Med J* 2005; 26(8): 1197-202.
- 14) Ekstein S, Nir A, Rein AJ, Perles Z, Bar-Oz B, Salpeter L, et al. N-terminal-proB-type natriuretic peptide as a marker for acute anthracycline cardiotoxicity in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29(7): 440-4.
- 15) Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, Tabet JY, Tartiere JM, Chavelas C, et al. Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2007; 33(2): 286-92.

- 16) Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, Kostadima E, Kiaffas M, Zakyntinos E, et al. Overnight change in brain natriuretic peptide levels in children with sleep-disordered breathing. *Chest* 2006; 130(5): 1377-84.
- 17) Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005; 128(4): 2368-74.
- 18) Ben Tov A, Paret G, Sela BA, Blau H, Hegesh J, Efrati O, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide (N-BNP) levels in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(8): 699-703.
- 19) Hirsch R, Dent CL, Wood MK, Huddleston CB, Mendeloff EN, Balzer DT, et al. Patterns and potential value of cardiac troponin I elevations after pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65(5): 1394-9.
- 20) Immer FF, Stocker F, Seiler AM, Pfammatter JP, Bachmann D, Printzen G, et al. Troponin-I for prediction of early postoperative course after pediatric cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(6): 1719-23.
- 21) Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulua-Tata A, Chen A, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(10): 1873-9.
- 22) Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, Latif AA, Zaida K, Shaaraoui M, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2004; 110(2): 124-7.
- 23) Chikovani O, Hsu JH, Keller R, Karl TR, Azakie A, Adatia I, et al. B-type natriuretic peptide levels predict outcomes for children on extracorporeal life support after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134(5): 1179-87.
- 24) Ationu A, Singer DR, Smith A, Elliott M, Burch M, Carter ND. Studies of cardiopulmonary bypass in children: implications for the regulation of brain natriuretic peptide. *Cardiovasc Res* 1993; 27(8): 1538-41.
- 25) Costello JM, Backer CL, Checchia PA, Mavroudis C, Seipelt RG, Goodman DM. Alterations in the natriuretic hormone system related to cardiopulmonary bypass in infants with congestive heart failure. *Pediatr Cardiol* 2004; 25(4): 347-53.
- 26) Sun LS, Dominguez C, Mallavaram NA, Quaegebeur JM. Dysfunction of atrial and B-type natriuretic peptides in congenital univentricular defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(5): 1104-10.
- 27) Gessler P, Knirsch W, Schmitt B, Rousson V, von Eckardstein A. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery. *J Pediatr* 2006; 148(3): 372-6.
- 28) Shih CY, Sapru A, Oishi P, Azakie A, Karl TR, Harmon C, et al. Alterations in plasma B-type natriuretic peptide levels after repair of congenital heart defects: a potential perioperative marker. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(3): 632-8.
- 29) Tissieres P, Da Cruz E, Habre W, Aggoun Y, Mensi N, Kalangos A, et al. Value of brain natriuretic peptide in the postoperative followup of children with valvular disease. *Intensive Care Med* 2008; DOI 10.1007/s00134-008-1025-8.
- 30) Walsh R, Boyer C, LaCorte J, Parnell V, Sison C, Chowdhury D, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide levels in pediatric patients with congestive heart failure undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(1): 98-105.
- 31) Chen HH. Heart failure: a state of brain natriuretic peptide deficiency or resistance or both! *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(10): 1089-91.
- 32) Kruger S, Graf J, Merx MW, Stickel T, Kunz D, Hanrath P, et al. Brain natriuretic peptide kinetics during dynamic exercise in patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology* 2004; 95(1): 49-54.
- 33) Lainchbury JG, Richards AM. Exercise testing in the assessment of chronic congestive heart failure. *Heart* 2002; 88(5): 538-543.
- 34) Pascual-Figal D, Penafiel P, de la Morena G, Redondo B, Nicolas F, Casas T, et al. Relation of B-type natriuretic peptide levels before and after exercise and functional capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1279-83.
- 35) Mentzer RM, Jr., Oz MC, Sladen RN, Graeve AH, Hebel RF, Jr., Lubner JM, Jr., et al. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(6): 716-26.

### Correspondance:

Dr. Pierre Tissières

Service des Soins Intensifs Pédiatriques

Hôpital des Enfants

1 Rue Willy Donzé

1211 Genève 14

[pierre.tissieres@medecine.unige.ch](mailto:pierre.tissieres@medecine.unige.ch)