

REVUE SYSTEMATIQUE

MARQUEURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUES - ETAT DE L'ART
BIOMARKERS OF HEART FAILURE - STATE OF THE ARTNadia OULD BESSI^{1,3,5}, Salim BENKHEDDA^{2,4,5}, Ammar CHIKOUCHE^{2,3,5}

1 Faculté de Pharmacie d'Alger, Université d'Alger 1 Benyoucef Benkhedda, Algérie.

2 Faculté de médecine d'Alger, Université d'Alger 1 Benyoucef Benkhedda, Algérie.

3 Laboratoire de Biochimie, EHS Pierre et Marie Curie, Alger, Algérie.

4 Service de cardiologie A2, CHU Mustapha Bacha.

5 Cardio-oncology Collaborative Research Group.

Adresse Mail : nadia.ouldbessi@gmail.com

Résumé : L'insuffisance cardiaque est une maladie grave avec un mauvais pronostic. En conséquence, son diagnostic et sa prise en charge précoces sont devenus des éléments clés pour en réduire la mortalité. Dans cette dernière décennie, de nombreux biomarqueurs plasmatiques sont apparus avoir un intérêt dans le diagnostic et le suivi des patients insuffisants cardiaques. A côté des classiques peptides natriurétiques, des biomarqueurs cardiaques circulants, reflétant différents aspects des interactions moléculaires impliquées dans l'insuffisance cardiaque, ont été recherchés. Dans cet article, nous allons tenter de décrire l'état actuel des connaissances sur ces biomarqueurs.

Mots clés : Insuffisance cardiaque, biomarqueurs, peptides natriurétiques, IC-FER, IC-FEP

Abstract : Heart failure is a serious disease with a poor prognosis. Consequently, early diagnosis and management have become key elements in reducing mortality. In the last decade, many plasma biomarkers have appeared to be of interest in the diagnosis and monitoring of patients with heart failure. Alongside the classic natriuretic peptides, circulating cardiac biomarkers, reflecting different aspects of the molecular interactions involved in heart failure, have been researched. In this article, we will attempt to describe the current state of knowledge on these biomarkers.

Key words: Heart failure, biomarkers, natriuretic peptides, HFpER, HFrEF

INTRODUCTION

Le nombre de patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) est en augmentation constante dans le monde. Ceci est principalement dû au vieillissement de la population et à l'amélioration de la prise en charge de ses principales étiologies. C'est une maladie grave dont le pronostic est mauvais et nécessite une prise en charge adaptée et précoce.

Le processus clé menant à cette pathologie est le remodelage cardiaque en réponse aux stress engendré par les maladies chroniques. De nombreux processus moléculaires complexes, et évolutifs sont impliqués : Divers systèmes hormonaux interviennent dans la progression de la maladie, des processus de nécrose myocytaire, d'hypertrophie, d'inflammation, de renouvellement de la matrice extracellulaire ainsi que du stress oxydatif participent au remodelage ventriculaire. De plus, l'interaction qui existe entre le cœur et d'autres organes, en particulier, les reins, contribue à son développement et à sa progression.

Dans cette dernière décennie, l'amélioration des connaissances sur la maladie et les progrès technologiques ont permis la découverte de nouveaux biomarqueurs plasmatiques (et génétiques) qui semblent avoir un intérêt dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques. A côté des classiques peptides natriurétiques, des biomarqueurs cardiaques circulants, reflétant différents aspects des interactions moléculaires impliquées dans l'IC, ont été recherchés, avec la

perspective que la combinaison de ces marqueurs permettrait une meilleure maîtrise de la maladie (1).

1. DEFINITION ET CARACTERISTIQUES D'UN BIOMARQUEUR IDEAL DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Selon le National Institute of Health (USA), la définition d'un biomarqueur actuellement répandue dans la communauté scientifique, est « une caractéristique biologique mesurée de façon objective et évaluée comme un indicateur soit de processus biologiques normaux ou pathologiques, soit de réponses pharmacologiques résultant d'une intervention thérapeutique » (2). En d'autres termes, un biomarqueur est un indicateur biologique de l'état d'un sujet, il peut être retrouvé chez un individu sain ou malade, la différence étant quantitative.

Idéalement un marqueur cardiaque devrait être spécifique du cœur et du type de la lésion cardiaque, sensible, d'apparition précoce, facilement dosable en routine. Il devrait également être utile pour le dépistage, le diagnostic la stratification du risque, la prédiction du pronostic, le monitoring thérapeutique et la détection des récidives. En pratique, un marqueur réunissant tous ces critères n'existe pas !

2. BIOMARQUEURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Malgré l'existence de nombreuses directives cliniques utilisées par les praticiens pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'IC, les marqueurs biologiques reflétant plusieurs étapes physiopathologiques de l'IC

constituent un outil non invasif, puissant et pratique pour l'aide au diagnostic, la stratification des patients IC à risque de progression, l'estimation de la gravité de l'IC et pour la thérapie guidée.

Les biomarqueurs dans l'IC sont généralement classés selon les différents processus dans lesquels ils sont impliqués. Certains biomarqueurs peuvent appartenir à des classes différentes car ils sont impliqués dans

plusieurs processus. Ibrahim et al (3) ont proposé une classification simplifiée des biomarqueurs de l'IC en quatre catégories: **Biomarqueurs témoignant de l'agression du myocarde**, ceux **impliqués lors d'une activation neurohormonale**, ceux **impliqués dans le remodelage myocardique** et les **biomarqueurs liés aux comorbidités (Tableau 1)**.

Tableau 1. Biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque classés en fonction du processus physiopathologique dans lequel ils sont impliqués [3].

Agression du myocarde	Etirement myocardiques	ANP, BNP, NT-proBNP, MR-proANP, GDF-15, Neuréguline, sST2.
	Nécrose myocytaire	TnT hs, TnI hs, CK-MB, h-FABP, sFAS, hsp60, sTRAIL, Pentraxine 3.
	Stress oxydatif	Myéloperoxidase MPO, acide urique, vitamine D3, céruloplasmine, 8-hydroxy-2-0-désoxyguanosine, LDL oxydés, MDA plasmatique, Isoprostanes urinaires et plasmatiques, Biopyrrines urinaire.
Activation neurohormonale		Adrénomédulline, Endothelin-1, Rénine, Angiotensine II, Aldostérone, Vasopressine, Copeptine, Chromagranine A et B, MR-proADM, Norépinephrine, Urocortine.
Remodelage myocardique		GDF-15, MMP (2, 3, 4, 8, 9), TIMP-1, Collagénase propeptidases, N-terminal collagen type III peptide, IGFBP7, MicroARN, Myostatine, Syndecan-4, Galectine-3, sST2, Ostéopontine, IL-6.
Comorbidité	Dysfonctionnement rénale	NGAL, NAG, Cystatine C, KIM, FGF-23, créatinine, DFG.
	Inflammation	GDF-15, CRP-hs, Galectin-3, TNF- α , LP-PLA2, Interleukine-6 (1, 10,18), adipokines, Fas, procalcitonine, cytokines, pentraxine.
	Anémie	Hémoglobine, ferritine, transferrine, RDW
	Malnutrition	Préalbumine, albumine, adiponectine

ANP : atrial natriuretic peptide ; BNP, B-type natriuretic peptide ; CK-MB, creatinine kinase-muscle/brain ; CRP- hs : C-reactive protein haute sensibilité ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; Fas : Fas cell surface death receptor ; FGF-23 : fibroblast growth factor 23 ; GDF : growth differentiation factor ; h-FABP: Heart-type fatty acid-binding protein ; hsp: Heart shock protein; IGFBP7 : Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-7 ; IL : interleukin ; KIM : kidney injury molecule ; LDL : low-density lipoprotein ; LP-PLA2 : lipoprotein-associated phospholipase A2 ; MDA :malondialdéhyde ;MMP : matrix metalloproteinases ; MPO : myéloperoxidase ; MR-proADM : Mid-regional proadrenomedullin ; MR-proANP : Mid-regional pro-Atrial natriuretic peptide ; NAG : N-acétyl β - (D) – glucosaminidase ; NGAL : neutrophil-gelatinase-associated lipocalin NT-proBNP : N-terminal pro-B-type natriuretic peptide ; RDW : Red Cell Distribution Width ; sFAS : soluble Fas cell surface death receptor; sST2 : soluble suppression of tumorigenicity 2 ; sTRAIL : soluble TNF-related apoptosis-inducing ligand ; TIMP : tissue inhibitors of metalloproteinases ; TNF : tumor necrosis factor ; Tn-hs : troponine de haute sensibilité.

Certains de ces biomarqueurs sont recommandés par les sociétés savantes, d'autres, sont des marqueurs émergents qui sont toujours en cours d'étude.

2.1. BIOMARQUEURS EVOQUES DANS LES RECOMMANDATIONS

Actuellement, l'US Food and Drug Administration (FDA) a approuvé quatre biomarqueurs destinés à faciliter le pronostic pour les patients ayant une insuffisance cardiaque : le peptide natriurétique de type B (BNP), le N terminal pro peptide natriurétique B (NT-proBNP), la galectine-3 (Gal 3) et le soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST-2) (4).

La société européenne de cardiologie (ESC) recommande l'utilisation des peptides natriurétiques pour l'aide au diagnostic, la stratification du risque, le pronostic et le suivi de l'IC. Le dosage des troponines hypersensibles est recommandé pour la recherche d'un syndrome coronarien aigu comme cause sous-jacente à l'IC et dans l'aide à la stratification du risque. Pour les autres marqueurs tels que la Galectine 3 ou le sST2, l'ESC estime qu'il n'y a pas

encore assez des preuves pour la recommandation de leur usage en routine (5, 6).

Dans leur guideline 2017, l'American college of cardiology, l'American heart association et la Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFSA) recommandaient, l'utilisation du BNP/ NT-proBNP pour le dépistage et l'aide au diagnostic. Pour la stratification du risque et le pronostic. Les sociétés américaines recommandaient le dosage de BNP/NT-proBNP auquel l'ajout du récepteur sST2 et/ou de la Galectine 3 et/ ou de la troponine hypersensible pourrait avoir une valeur ajoutée (7, 8). Dans l'édition 2022, seuls les peptides natriurétiques BNP/ NT-proBNP sont cités et leur dosage est recommandé dans le dépistage, le diagnostic d'exclusion, la stratification des risques, le pronostic et le suivi des patients. Le dosage des troponine est recommandé dans le dépistage des formes

asymptomatiques (stade B) et dans la stratification du risque chez les sujets ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique (9).

2.1.1. Peptides natriurétiques (PN)

Les peptides natriurétiques (PN) sont une famille d'hormones peptidiques ayant une structure similaire représentée par un anneau de 17 AA stabilisé par un pont disulfure. L'ANP, Atrial natriuretic peptide, constitué de 28 acides aminés (AA), sécrété par l'oreillette ; Le BNP, Brain natriuretic peptide, (32 AA), sécrété par les cardiomyocytes ; Le CNP, C-type natriuretic peptide, (22 AA), d'origine endothéliale ; Le DNP, Dendroaspis natriuretic peptide, isolé du venin d'un serpent mamba ; Le VNP, Peptide natriurétique de type V (vasonitrine) et l'urodilatine sécrétés par le rein (10).

Il est important de signaler que pour le diagnostic et la surveillance de l'IC, il n'y a que le BNP, le N-terminal-proBNP (NT-proBNP) et la partie centrale du précurseur de l'ANP, le mid-régional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) qui sont actuellement recommandés par les sociétés de cardiologie (5).

L'ANP et le BNP sont sécrétés en réponse à différents stimuli dont le principal est l'étirement des cardiomyocytes. Ces deux peptides sont principalement synthétisés par l'oreillette ; mais lors de l'insuffisance cardiaque, la production du BNP par le ventriculaire gauche est plus importante.

Les peptides natriurétiques agissent via des récepteurs membranaires, les Natriuretic Peptide Receptors A et B (NRP-A et NRP-B) (11). Le BNP induit une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire ; une augmentation de la diurèse et de la natriurèse par augmentation de la filtration glomérulaire et par action sur le tubule rénal. Il exerce aussi une action inhibitrice sur le système rénine angiotensine (12). Le BNP réduit également la fibrose et l'hypertrophie cardiaque (13).

La forme BNP (active) est sécrétée en quantité équimolaire avec le NT-proBNP (inactif). De plus, du proBNP (inactif) existe également au niveau plasmatique. La clairance de la forme active (BNP) s'effectue principalement au niveau vasculaire par le Natriuretic Peptide Receptor de type C (NRP-C). La clairance du NT-proBNP est essentiellement rénale. La Demi-vie plasmatique du BNP est de 20 minutes, celle de l'ANP est de quelques minutes et celle du NT-proBNP est de 120 minutes.

Il existe plusieurs formes circulantes de le sang : Des formes intactes de proBNP, de BNP et de NT-proBNP ; des formes glycosylées du ProBNP et du NT-proBNP [19] et des formes tronquées du ProBNP, BNP et NT-proBNP. Cette polyvalence de formes circulantes a engendré des difficultés dans le dosage et de la standardisation des résultats du dosage des PN.

Les BNP et le NT-proBNP sont dosés par des techniques immunologiques. L'un ou l'autre peuvent être utilisés

dans le diagnostic ou dans le suivi des patients IC, cela dépend de l'équipement disponible. Cependant, il est impératif de noter qu'un même patient doit être suivi par la même technique et de préférence par le même laboratoire.

Afin d'assurer une bonne interprétation des résultats, il est important de bien considérer les facteurs qui peuvent influencer les taux plasmatiques du BNP et du NT-proBNP : **Âge et Sexe**: Les taux plasmatiques des PN augmentent avec l'âge et sont plus élevés chez les femmes (14) ; **Index de masse corporelle (IMC)**: Ils sont inversement corrélés à l'IMC (15) ; **Fonction rénale**: Le NT-proBNP ayant une élimination rénale, l'interprétation de ses taux plasmatiques chez le sujet avec insuffisance rénale est difficile, par contre, le taux du BNP n'augmente que modérément chez ces patients.

Depuis 2005, la Société européenne de cardiologie (ESC) a défini, des valeurs seuil de PN pour l'exclusion de dyspnée aigue d'origine cardiaque : En contexte non aigu : 35 pg / mL pour le BNP, 125 pg / mL pour le NT-proBNP et 40 pmol/L pour le MR-proANP et en contexte aigu : 100 pg / mL pour le BNP, 300 pg / mL pour le NT-proBNP et 120 pmol / L pour le MR-proANP (6).

Les taux plasmatiques des PN sont élevés au cours de l'IC. Leur dosage est recommandé pour :

L'aide au diagnostic : L'ESC recommande de doser le BNP ou le NT-proBNP (ou encore le MR-proANP) pour exclure une insuffisance cardiaque de par leur haute valeur prédictive négative (6).

Le dépistage : L'intérêt des PN dans le dépistage n'a été démontré que dans des populations très ciblées, relativement jeunes et sans comorbidités importantes, car les valeurs discriminantes sont basses (16).

Le pronostic : Les PN sont de bons marqueurs pronostiques pour le risque de réhospitalisation et de mortalité (17, 18).

Le suivi thérapeutique, Il est bien établi que les concentrations croissantes de PN sont reliées à l'aggravation de l'IC. Cependant, il n'y a pas assez de données pour faire une recommandation ferme concernant les niveaux cibles de PN et les niveaux auxquels le traitement devrait être modifié.

Outre l'IC, d'autres pathologies peuvent être responsables de l'augmentation des taux plasmatiques des PN, et doivent être considérées lors de l'interprétation des résultats (Infarctus du myocarde (IDM)/ Syndrome coronarien aigu (SCA) ; Fibrillation atriale (FA) ; flutter auriculaire ; Myocardite ; cardiomyopathies ; Hypertrophie cardiaque ; Valvulopathies ; maladies péricardiques ; Chirurgie cardiaque ; Cardioversion. Chimiothérapie ; Hypertension pulmonaire ; Diabète sucré ; Bronchopneumopathie obstructive chronique ; Anémie ; Insuffisance rénale ; Septicémie bactérienne et Brûlures étendues.

2.1.2. Troponines de haute sensibilité

Les troponines cardiaques sont les marqueurs de référence de l'ischémie myocardique, utilisés dans le diagnostic du SCA et de l'IDM. Elles sont également considérées comme marqueurs de l'IC.

Les troponines sont des protéines retrouvées dans les muscles striés et dans le muscle cardiaque. Il en existe trois types : la troponine C (TnC), la troponine I (TnI) et la troponine T (TnT). Leur rôle est de réguler la contraction musculaire en régulant l'interaction entre l'actine et la myosine.

Il faut noter que seules les isoformes I et T sont cardiospécifiques et sont dosées dans le cadre des maladies cardiovasculaires.

Des concentrations élevées de troponines de haute sensibilité (Hs-Tn) sont retrouvées chez les patients atteints d'IC aigue (ICA) ou d'IC chronique (ICC), même en l'absence de cardiopathie ischémique. Ceci serait expliqué par plusieurs mécanismes : la présence d'un stress sous-endocardique, la dégénérescence des cardiomyocytes et par les effets toxiques des troubles non cardio-vasculaires, tels que l'insuffisance rénale (19).

Quel que soit le mécanisme de libération, des concentrations élevées de Hs-Tn sont reliées au développement progressif d'un remodelage du ventricule gauche (VG) (20), à l'apparition d'événements cardiovasculaires majeurs indésirables, et au risque de décès (21).

Il est intéressant de noter que des données récentes suggèrent que le traitement par la sérélaxine pourrait être responsable de la réduction des concentrations de Hs-Tn dans l'ICA (22) et que le traitement par les inhibiteurs de la néprilysine pourrait également réduire les taux plasmatiques de Hs-Tn dans l'ICC (23).

Dosage De nombreuses firmes proposent des automates qui assurent une quantification précise des Hs-Tn I (Abbott, Alere, BioMerieux, Ortho clinical diagnostics, Beckman Coulter, Radiometer...). Les résultats du dosage des Hs-TnT sont mieux standardisés car une seule firme propose son dosage ; il s'agit de Roche Diagnostics.

Outre les troponines cardiaques, il existe d'autres biomarqueurs de la nécrose du myocarde, qui sont étudiés comme marqueurs pronostiques de l'IC. Cependant, aucun n'a été approuvé dans les recommandations des sociétés savantes.

2.1.3. Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (sST2)

Biomarqueur d'hypertrophie et de fibrose impliqué lors du remodelage myocardique

ST2 fait partie de la famille des récepteurs de l'interleukine libérée dans des conditions de tension vasculaire et myocardique. Il existe sous deux formes. La

forme transmembranaire (ST2L), et un composant soluble (sST2) accessible au dosage. Le système ST2 est impliqué dans les processus de remodelage, d'inflammation et de fibrose (24).

Le ligand pour ST2 est l'IL-33. Sa fixation sur son récepteur entraîne des effets globalement protecteurs au niveau myocardique, antihypertrophiqes, antifibrosants et antiapoptotiques. Le sST2 est sécrétée en situation pathologique et agit comme un récepteur leurre pour l'IL-33, empêchant sa liaison au ligand sST2, conduisant à un état favorisant l'apoptose des cellules myocardiques, la fibrose ventriculaire et le remodelage (19).

Plusieurs études ont démontré que le sST2 n'était pas utile pour le diagnostic, cependant, l'augmentation de ses taux sanguins représentait un puissant prédicteur de complications dans l'IC. La comparaison de différents biomarqueurs montre que sST2 permet de mieux prédire le risque de décès à court et long terme particulièrement par rapport aux peptides natriurétiques (25). De même, les concentrations en série de sST2 permettent de mieux prédire l'aggravation de l'IC, la ré-hospitalisation et transplantation cardiaque, par rapport aux peptides natriurétiques (26). Les mesures en série de sST2 sont plus utiles qu'une mesure unique pour le pronostic (27). Dans l'IC chronique, un taux de ST2 > 35 ng/L augmente, d'un facteur de 3, le risque de décès à un an (28). Dans l'insuffisance cardiaque aigue, le dosage de sST2 à l'admission ou à la sortie a montré une bonne valeur prédictive du risque de décès ou de réadmission avec une valeur complémentaire à celle des peptides natriurétiques (28).

Contrairement au BNP ou au NT-proBNP, les taux de sST2 ne sont pas compromis par l'obésité, l'âge, la fibrillation auriculaire ou la fonction rénale (3).

Le test sST2 a reçu une recommandation de classe IIb¹ dans la version 2017 des directives de l'ACC/AHA pour la prédiction des risques de l'IC (29).

Dosage

Il existe plus de 20 kits différents de test prêts à l'emploi pour le dosage du sST2 disponibles dans le commerce (30).

2.1.4. Galectine 3

Biomarqueur de fibrose impliqué lors du remodelage myocardique

La Galectine 3 (Gal3) est une lectine sécrétée par les macrophages activés. C'est un médiateur de la réponse inflammatoire. Il joue un rôle dans une cascade d'événements conduisant à la fibrose tissulaire. Au niveau du système cardiovasculaire, la Gal3 est un médiateur dans la réponse tissulaire à l'aldostérone (3).

Dans l'IC, les taux de Gal3 ont été corrélés au remodelage ventriculaire (31). Cependant, ces taux restent assez

¹ Classes de recommandation de l'ACC/AHA/HFSA 2017 :

Classe I: Forte ; **Classe IIa :** modérée ; **Classe IIb :** faible ;

Classe III: aucun avantage ; **Classe III:** nuisible.

stables et les variations sont faibles au cours du temps, y compris après introduction d'une thérapeutique, suggérant que les taux sanguins de Gal3 reflètent le niveau de fibrose cardiovasculaire plutôt que la réponse inflammatoire lors du remodelage. Il faut noter que les taux de Gal3 s'élèvent au cours de l'insuffisance rénale et dans de nombreuses autres pathologies. Dans tous les cas, les taux élevés sont clairement associés à une aggravation du pronostic (32). Les tests de Galectine-3 ont reçu une recommandation de classe IIb dans la version 2017 des directives de l'ACC/AHA pour la prédiction des risques de l'IC (29).

Dosage

Plusieurs firmes proposent des automates pour le dosage de la Gal3. Entre autres, l'Architect de la société Abbott et le Vidas de la société BioMérieux.

2.1.5. Utilité clinique des biomarqueurs recommandés

Le BNP et le NT-proBNP sont le gold standard des marqueurs dans le cadre de l'IC. D'autres biomarqueurs tels que le sST2 et la galectine-3 ont été approuvés par la FDA. L'ACC/AHA/HFSA y a rajouté les Hs-Tn dans l'édition 2017 de leurs recommandations.

Le **tableau 2** montre les recommandations de l'ACC/AHA/HFSA pour l'usage de ces biomarqueurs en pratique clinique pour la prise en charge de l'IC (7).

Tableau 2. Directives 2017 de l'ACC/AHA/HFSA pour l'usage des biomarqueurs pour la prise en charge de l'IC

	Patients à risque d'IC (Stades A/B de l'ACC/AHA)	Patients au stade C/D de l'ACC/AHA		Hospitalisation dans un contexte aigu	
		Nouvelle dyspnée	Patients connus	Dyspnée aiguë aux urgences	Hospitalisation pour ICAD
Dépistage	BNP ou NT-proBNP (peut être utile)				
Diagnostic		BNP ou NT-proBNP (recommandé)		BNP ou NT-proBNP (recommandé)	
Pronostic ou stratification du risque			BNP ou NT-proBNP (recommandé)	BNP ou NT-proBNP et Hs-Tn (recommandés)	
					Pronostic à la sortie de l'hôpital BNP ou NT-proBNP (peut être utile)
			sST2, Gal 3, Hs-Tn (pourraient être envisagés)		sST2, Gal 3, Hs-Tn (pourraient être envisagés)

ACC/AHA/HFSA : American College of Cardiology/ American Heart Association/ Heart Failure Society of America; BNP : B-type natriuretic peptide; Gal 3 : Galectine 3 ; ICAD : Insuffisance cardiaque aiguë décompensée ; NT-proBNP : N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; sST2 : soluble suppression of tumorigenicity-2 ; Hs-Tn : troponines cardiaques haute sensibilité.

2.2. BIOMARQUEUR ÉMERGENT: GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR (GDF-15)

Le facteur de différenciation de croissance 15 (GDF-15) est un membre divergent de la superfamille du Transforming Growth factor- β (TGF β). Initialement le GDF-15 a été appelé macrophage inhibitory factor-1 (MIC-1) pour son activité régulatrice autocrine exercée sur les macrophages activés. Cette protéine est également connue sous différents noms tels que, placental transformation growth factor (PTGF- β), prostate derived factor (PDF), placental bone morphogenetic protein (PLAB), Non-steroidal Anti-inflammatory drug-activated Gene-1 (NAG- 1) (33). Récemment, avec la découverte du GFRAL (GDNF-family receptor α -like), récepteur du GDF-15, et sur la base des structures cristallines du GDF-15 mature et du domaine extracellulaire complexe du GDF15-GFRAL mature, le GDF-15 a été reclassé dans la

famille des facteurs neurotropiques dérivés des cellules Gliales (GDNF) avec une activité dépendante du récepteur tyrosine kinase RET, et non pas des récepteurs des TGF- β (34). Il est présent dans le sérum de tous les individus avec des concentrations sériques dites normales qui sont <1200 pg / ml (35). Ces concentrations sont le reflet des états de stress cellulaire permanents associés aux maladies et au processus de vieillissement.

L'expression quasi ubiquitaire de GDF-15 suggère son importance dans les fonctions cellulaires générales et fondamentales. Bien que les fonctions biologiques exactes du GDF-15 soient encore mal comprises, il a été démontré que le GDF-15 était impliqué dans la régulation des voies inflammatoires et apoptotiques et que son expression était régulée positivement dans de nombreux états pathologiques différents (36). En effet, les taux sériques du GDF-15 augmentent avec les lésions, l'inflammation,

l'hypoxie, l'anoxie et les tumeurs malignes. Des taux sériques modérément élevés sont associés à une grande variété de processus pathologiques, dont les maladies cardiovasculaires, le diabète, le déclin cognitif et le cancer (37).

La plupart des études ont révélé que le GDF-15 joue un rôle protecteur dans différents tissus (38) et que le taux sérique du GDF-15 est un facteur de prédiction nouveau et puissant de la mortalité toutes causes confondues dans la population générale (35).

Le GDF-15 est associé à diverses pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, comme l'insuffisance cardiaque, la maladie coronarienne et la fibrillation auriculaire, ainsi qu'aux maladies non cardiovasculaires ; comme le diabète, le cancer, les troubles cognitifs, la cachexie, l'hypersidérémie et l'insuffisance rénale (37).

Dans le cadre de l'IC, plusieurs études ont apporté la preuve de l'utilité pronostique ajoutée du GDF-15 ; Il a été démontré que la capacité du GDF-15 à différencier l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP), l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (IC-FER) et les témoins a été égale pour le GDF-15 et le NTproBNP, cependant, le ratio de NTproBNP/GDF-15 a fourni un meilleur pouvoir de distinction entre les différentes catégories (39, 40). Une forte corrélation a été observée entre le GDF-15 et le remodelage ventriculaire gauche (RVG) diagnostiqué par l'échocardiographie suggérant que le GDF-15 pourrait être impliqué dans le RVG (41). Les taux de GDF-15 sont augmentés suivant les étapes aggravantes de l'IC, avec des niveaux plus élevés retrouvés dans le Stade B que dans le Stade A (classification ACC/AHA de l'IC), cette capacité à diagnostiquer le stade B était plus sensible que celle du NT-proBNP (42). Ce biomarqueur paraît être le plus fort prédicteur de la mortalité pour toutes causes confondues dans l'IC (43).

Actuellement, plusieurs réactifs existent pour le dosage du GDF-15, dont un est adapté aux automates de routine, il s'agit du réactif commercialisé par la firme Roche Diagnostics.

2.3. BIOMARQUEURS EN PERSPECTIVES

2.3.1. Biomarqueurs reflétant l'agression du myocarde par le stress oxydatif

2.3.1.1. Myéloperoxydase

La myéloperoxydase (MPO) est une enzyme leucocytaire libérée par les neutrophiles activés et des monocytes pendant les périodes d'inflammation. Elle est aussi produite dans les cellules endothéliales en réponse au stress oxydatif. L'activité de la MPO aboutit à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui contribuent aux défenses naturelles de l'Homme, cependant, l'excès d'ERO altère le fonctionnement normal de la cellule en favorisant la peroxydation lipidique et les modifications post-traductionnelles des protéines (3, 13).

Plusieurs études ont démontré que chez les patients atteints d'ICA, des concentrations de MPO > 99 pmol / L sont reliées à une augmentation significative de la mortalité à 1 an. L'association de MPO et de BNP améliore cette prédiction de la mortalité (44) et que chez les patients atteints d'ICC, les concentrations plasmatiques de MPO sont significativement élevées par rapport à celles des témoins sains (45). Il a également été établi que les concentrations plasmatiques de MPO sont corrélées aux concentrations plasmatiques de BNP (45) ainsi qu'aux stades NYHA de l'IC.

2.3.1.2. Acide urique

L'acide urique est un déchet azoté. C'est le produit final de la dégradation des purines chez l'Homme. Une augmentation de sa concentration sanguine, appelée hyperuricémie, est responsable de la goutte. L'acide urique a également été proposé comme marqueur du stress cellulaire, il induit un stress oxydatif par la surproduction d'ERO. De nombreuses études ont démontré que lorsqu'il est élevé, l'acide urique semble prédire l'apparition de l'IC (46). Il semblerait également, que l'activité de la xanthine oxydase, enzyme clé limitant la production de l'acide urique, pourrait être un prédicteur plus précis de la sévérité de l'IC à fraction d'éjection réduite (47).

2.3.1.3. Autres biomarqueurs de stress oxydatif

Les taux sériques, de vitamine D3, de céruloplasmine et de 8-hydroxy-2'-O-désoxyguanosine sont en corrélation avec les stades de l'ICC. L'implication de ces biomarqueurs reste en cours d'étude (48).

2.3.2. Biomarqueurs impliqués lors d'une activation neurohormonale

2.3.2.1. Hormones du système nerveux sympathique (SNS) : Noradrénaline

La noradrénaline est le neurotransmetteur du système nerveux sympathique, elle fait partie de la famille des catécholamines. C'est l'un des précurseurs de l'adrénaline. La noradrénaline fait également office d'hormone lorsqu'elle est libérée dans le sang par les glandes médullosurrénales. Elle est produite en réponse au stress ou à l'effort physique intense. Des concentrations élevées de noradrénaline entraînent une augmentation de la fréquence et de la contraction cardiaque, une vasoconstriction périphérique et une augmentation de l'utilisation de l'énergie. Anciennement, la concentration plasmatique de noradrénaline, en tant que reflet de l'activation du SNS, a été suggérée comme un meilleur facteur pronostique par rapport aux indices de performance cardiaque couramment utilisés (49). Cependant, le dosage des catécholamines nécessite l'utilisation de méthodes chromatographiques qui ne sont pas souvent utilisées en pratique courante. Aujourd'hui, outre la noradrénaline, de nouveaux biomarqueurs d'activation neurohormonale sont établis.

2.3.2.2. Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) : Arginine-Vasopressine et Copeptine

L'arginine-vasopressine (AVP) ou hormone antidiurétique (ADH) est une hormone antidiurétique et vasoconstrictive qui est synthétisée au niveau de l'hypothalamus et relarguée par la neurohypophyse en réponse aux modifications de l'osmolalité et de l'hypovolémie plasmatiques. L'activation du SRAA stimule la sécrétion de l'AVP en réponse à l'augmentation de la pression artérielle. Les concentrations de l'AVP circulante sont élevées chez les patients atteints d'IC sévère. La mesure directe de l'arginine vasopressine est difficile car le peptide est instable (3). La Copeptine, glycopeptide de 39 AA qui correspond au segment C-terminal de la provasopressine, s'est avérée être un biomarqueur plus approprié que l'ADH. Son taux plasmatique est élevé dans l'ICA et l'ICC. Plusieurs études ont démontré que c'est un marqueur pronostique prédictif des complications de l'IC indépendamment du NT-proBNP et de la troponine (19, 50) et un bon prédicteur de mortalité, en particulier chez les patients IC souffrant d'hyponatrémie (50). Elle pourrait, mesurée conjointement avec un peptide natriurétique, être en mesure d'identifier les patients hyponatrémiques hypervolémiques, qui pourraient bénéficier d'un traitement par des antagonistes des récepteurs de l'AVP (51). D'autres études, cependant, sont nécessaires avant la mise en œuvre clinique de la Copeptine comme guide pour la pharmacothérapie dans l'IC.

2.3.2.3. Adrénomédulline

L'Adrénomédulline (ADM) est une hormone peptidique vasodilatatrice. Elle a été initialement isolée d'un phéochromocytome, une tumeur de la médullosurrénale, d'où son nom (52). L'ADM est un peptide retrouvé dans la circulation sanguine qui est exprimé par tous les tissus. Les concentrations d'ADM sont élevées chez les patients atteints d'ICC et augmentent avec la gravité de l'IC. Cependant, compte tenu de sa courte demi-vie, l'ADM est difficile à mesurer. Un dosage du précurseur de l'ADM, le Mid Regional ProAdrénomédulline (MR-proADM) a été développé. Ce dernier s'est révélé être plus élevé chez les patients atteints d'ICA par rapport à la population générale et constituait un prédicteur indépendant de la mortalité au cours de la première année (53). De même, que dans l'ICC (54). Cette molécule est considérée comme marqueurs pronostique. Cependant, compte tenu du manque de connaissance à propos de sa biologie fondamentale et de son expression ubiquitaire, ce marqueur manque de spécificité pour l'IC (55).

2.3.2.4. Endotheline-1

L'Endotheline-1 (ET-1) est un neuropeptide produit par l'endothélium en réponse à l'inflammation, à l'activation neurohormonale et au stress de cisaillement vasculaire. C'est le vasoconstricteur le plus puissant connu. C'est également un stimulant de la prolifération cellulaire, de l'inflammation et de la formation de radicaux libres. Des

concentrations élevées d'ET-1 seraient associées à l'apparition de complications chez les patients atteints d'IC-FER (56).

2.3.3. Biomarqueurs liés au remodelage de la matrice extracellulaire

2.3.3.1. Marqueurs du métabolisme du collagène

Le remodelage de la matrice extracellulaire cardiaque est une voie importante dans le développement et la progression de l'IC. Ce remodelage se produit en partie par la dégradation du collagène et d'autres protéines matricielles par les collagénases, les métalloprotéinases matricielles (MMP) et il est contrôlé par les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP) (57). Un déséquilibre entre les MMP et les TIMP peut entraîner une fibrose et un remodelage ventriculaire. Il existe plusieurs dosages sanguins de dérivés du collagène, soit de sa synthèse via les fragments C et N-terminaux des pro-collagènes (PICP, PINP, PIICP et PIIINP), soit de sa dégradation (notamment ICTP), soit des enzymes impliqués (MMP) ou de leurs inhibiteurs (TIMP). Le rapport PIIINP/ICTP semble être un bon reflet de la balance synthèse/dégradation. Cependant, l'augmentation des taux sériques des fragments de collagènes, témoignant du remodelage ventriculaire au cours de la progression de la maladie, n'est pas cardiospécifique. Ces marqueurs ne sont pas utilisés actuellement pour aider au diagnostic et au pronostic de l'IC.

Plusieurs études, dont les résultats sont parfois contradictoires, ont suggéré que MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, TIMP-1 ou TIMP-4 pouvaient constituer des prédicteurs indépendants de pronostic défavorable et de mortalité chez les patients atteints d'IC (58).

2.3.3.2. Biomarqueurs d'apoptose : IGFBP7 (Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-7)

L'IGFBP7 est une protéine dont la fonction principale est la régulation de la disponibilité des facteurs de croissance de type insuline growth factor (IGF) dans les tissus ainsi que la modulation de la liaison de l'IGF à ses récepteurs. Elle entraîne un arrêt du cycle, une fibrose tissulaire et elle est impliquée dans certains cancers (3). Une élévation des taux de l'IGFBP7 est associée à la sénescence cellulaire, au vieillissement des tissus et à l'obésité (59) et d'une manière significative à des anomalies diastoliques myocardiques. C'est un nouveau biomarqueur, en cours d'étude. Il a été démontré que des taux élevés d'IGFBP7 sont associés à des anomalies dans le remplissage diastolique et que le traitement par sacubitril / valsartan a entraîné une diminution des concentrations d'IGFBP7 par rapport au valsartan seul (59). L'IGFBP7 s'est révélé être un prédicteur indépendant de la mortalité chez les patients atteints de IC-FER (60) et chez ceux atteints d'IC-FEP (61).

2.3.3.3. Micro ARN

Les microARN (miARN) sont de petites molécules d'ARN non codantes (environ 22 nucléotides) qui sont

étroitement impliquées dans la régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle de l'expression des gènes. Ce sont des régulateurs épigénétiques de la réponse myocardique et de la fibrose, de la croissance des myocytes cardiaques, de la réparation cardiaque et vasculaire, de l'immunité, de l'angiogenèse et de l'inflammation (62). Plusieurs miARN ont été identifiés comme étant impliqués dans le diagnostic de l'IC dans de petites études. Le miR-423-5p était celui qui était le plus fortement lié à la gravité de l'IC (63). Les concentrations de certains microARN ont variées en réponse à une thérapie qui a amélioré la fonction cardiaque et la survie (64). Les microARN ne sont pas utilisés comme outil clinique, cependant, leur découverte a aidé à mieux connaître les voies biologiques impliquées dans le remodelage et la progression de l'IC (65), ce qui pourrait permettre le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

2.3.4. Biomarqueurs liés aux comorbidités

2.3.4.1. Bilan de l'inflammation

L'inflammation en phase aiguë est souvent responsable du déclenchement de la décompensation de l'ICC. D'autre part, durant l'IC, le système immunitaire est activé de façon chronique. Ainsi, les biomarqueurs inflammatoires sont censés être impliqués dans l'aggravation de l'IC (66). Plusieurs études ont systématiquement lié l'inflammation aux complications de l'IC (67) et à la mortalité, indépendamment des facteurs de risque traditionnels (68). Chez les patients sans maladies cardiovasculaires, l'IL-6 et le facteur de nécrose tumorale- α (TNF α) étaient indépendamment et significativement associés à l'IC (69). Des niveaux élevés de CRP sont liés à l'aggravation de l'IC (66) et à l'augmentation du risque de mortalité dans l'ICA (70). Cependant, la CRP n'est pas suffisamment spécifique pour être un biomarqueur utile dans la gestion clinique de l'IC.

2.3.4.2. Bilan de la malnutrition

2.3.4.2.1. Albumine et préalbumine

L'albumine et la préalbumine (transthyréline) ont depuis longtemps été utilisées pour déterminer l'état nutritionnel des patients. Ces deux protéines et les indices nutritionnels qui en dérivent ont été évalués chez les patients atteints d'IC ; Associée aux autres biomarqueurs connus, la préalbumine a une importante valeur pronostique, à la fois dans l'IC-FER (71) et dans l'ICA (72). Elle représente également un prédicteur de la mortalité hospitalière chez les patients atteints d'IC (73).

2.3.4.2.2. Adiponectine

L'adiponectine est un peptide impliqué dans le métabolisme des acides gras et du glucose. Les concentrations d'adiponectine sont inversement proportionnelles à l'IMC. Des valeurs élevées de ce peptide ont été rapportées chez des patients insuffisants cardiaques atteints de cachexie et peuvent représenter un facteur de mauvais pronostic dans l'IC (3).

2.3.4.3. Bilan rénal

Il est bien établi que les mesures standards de la fonction rénale, telles que l'urée et la créatinine sériques ainsi que le DFG sont des prédicteurs importants des complications et de mortalité chez les patients atteints d'IC (3). D'autres marqueurs ont été évalués :

La Cystatine C, protéine produite de manière constante par toutes les cellules nucléées. Elle est filtrée puis catabolisée par les cellules tubulaires. Elle s'est avérée meilleure que la créatinine pour l'estimation du pronostic dans l'IC (74). De plus, la formule **CKD-EPI** basée sur la créatinine-Cystatine s'est avérée supérieure aux autres méthodes d'estimation du DFG chez les patients avec ICA. Elle est donc meilleure pour prédire la ré-hospitalisation et la mortalité dans l'IC (75).

Le DFG, calculé avec l'équation CKD-EPI et associé aux peptides natriurétiques, s'est révélé être un puissant prédicteur de complications dans l'IC. (76)

Plusieurs biomarqueurs liés à une insuffisance rénale aiguë ont été examinés chez des patients atteints d'IC. Parmi ceux-ci figurent la **neutrophil-gelatinase-associated lipocalin (NGAL)**, la **kidney injury molecule (KIM) -1**, la **N-acétyl β -(D) - glucosaminidase (NAG)**, la **liver-type**

fatty acid-binding protein, l'IL-18 et le **ratio urinaire de TIMP2 et IGFBP7** (3).

Le NGAL est une protéine sidérophore impliquée dans la réponse aux lésions des cellules épithéliales, dont les cellules rénales. Les concentrations de NGAL sont élevées chez les personnes atteintes d'ICA et prédisent l'apparition d'une dysfonction rénale. Cependant, la précision de ce marqueur pour la prédiction des lésions rénales aiguës n'est que **modeste**. Des études ont également révélé que les patients avec un taux de NGAL élevé ($> 167,5$ ng / mL) avaient un mauvais pronostic (77). **La KIM-1** est une glycoprotéine exprimée dans le tubule proximal. Les concentrations urinaires de KIM-1 sont plus élevées chez les patients atteints d'IC-FER et sont corrélées à la FEVG et avec la classe NYHA (78).

Les concentrations de **NAG** sont élevées chez les patients atteints d'ICC et sont corrélées à la fonction du VG et la gravité de l'IC (78).

NGAL, KIM-1 et NAG sont indépendamment associés au risque de ré-hospitalisations et à la mortalité toutes causes confondues dans l'IC (78).

Le test NephroCheck utilise le **rapport urinaire TIMP2 / IGFBP7** pour prédire les lésions rénales aiguës. Ce test TIMP2 / IGFBP7 était significativement meilleur à tous les marqueurs précédemment décrits de lésion rénale aiguë. De plus, TIMP2 / IGFBP7 avait significativement amélioré la stratification du risque lorsqu'il était associé aux données cliniques et était resté significatif et meilleur à tous les autres marqueurs indépendamment des changements dans la méthode de référence de la créatinine (79).

2.3.4.4. Bilan hépatique Les anomalies de la fonction hépatique sont fréquentes chez les patients atteints d'IC sévère. Ceci est généralement dû à une congestion importante du système veineux hépatique consécutive à une congestion cardiaque droite. Les tests perturbés de la fonction hépatique et l'hypoalbuminémie sont des facteurs indépendants de mauvais pronostic dans le cadre de l'IC (3).

2.3.4.5. Bilan de l'anémie L'anémie est fréquente chez l'insuffisant cardiaque. Elle est associée à un remodelage myocardique avancé, à une surcharge volumique et à une inflammation. Elle est associée chez l'insuffisant cardiaque à un mauvais état général, à des complications, à un risque accru d'hospitalisation et de mortalité. Elle doit être systématiquement recherchée et traitée (5).

En plus des paramètres du bilan martial et de l'hémoglobine, l'augmentation de la **largeur de distribution des globules rouges** semble être associée à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité (80).

2.3.5. Néphrilyse

La néphrilyse, est une enzyme qui clive et inactive plusieurs peptides natriurétiques. Dans une étude pilote, les concentrations à l'admission de néphrilyse étaient associées à des complications à court et à long terme dans l'ICA (3).

2.3.6. Biomarqueurs génétique/ épigénétique et d'autres futures approches. Les tests ou marqueurs génétiques et épigénétiques semblent être une orientation future dans la pratique clinique pour prédire le développement de l'IC et pour la stratification du risque. Ces tests seraient susceptibles d'améliorer le diagnostic et le pronostic des patients atteints d'IC asymptomatique et symptomatique. De nombreuses études décrivent le rôle de plusieurs polymorphismes de gènes et des modifications épigénétiques (méthylation de l'ADN,...) dans le développement d'IC. De nouvelles approches dite « omiques » font l'objet de recherches dans le domaine de l'insuffisance cardiaque. C'est l'étude métabolomique (étude des sous-produits du métabolisme), transcriptomique (étude d'ensembles complets de La **figure 1** illustre l'utilité des divers biomarqueurs dans les différentes étapes de l'installation de l'IC.

transcrits d'ARN produits par le génome), protéomique et génomique. Les premières études ont été prometteuses, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires.

2.4. APPROCHE MULTIMARQUEURS

L'application d'un seul biomarqueur qui reflète une voie physiopathologique, est insuffisante pour évaluer les patients atteints d'IC. La combinaison de différents biomarqueurs intégrant divers aspects de la maladie et différentes voies physiopathologiques peut améliorer la prise en charge de l'IC. Des stratégies multimarqueurs ont été évaluées afin de personnaliser les soins des patients atteints d'IC. Cependant, A l'état actuel des connaissances, l'interprétation des panels étudiés peut sembler compliquée et aucun panel de biomarqueur n'a encore été validé.

Conclusion La compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque a permis de proposer un nombre considérable de molécules biologiques qui pourraient aider le clinicien dans la prise en charge de cette pathologie. Actuellement, il n'y a que les peptides natriurétiques qui font le consensus des recommandations des sociétés savantes de cardiologies, et constituent un outil important dans le diagnostic et le pronostic de cette maladie. D'autres marqueurs, comme les Tn-hs, le sST2 et la Galectine 3 ont été recommandés en 2017 par l'ACC/AHA/HFSA pour l'aide au pronostic. Cependant, dans la nouvelle édition 2022, seuls les PN ont été cités.

Les autres biomarqueurs, sont toujours en cours d'étude, chacun, selon son implication dans la physiopathologie de l'IC, pourrait avoir une valeur ajoutée dans le dépistage, le diagnostic, le pronostic, la stratification du risque ou dans le monitoring thérapeutique. L'association de plusieurs biomarqueurs devrait améliorer l'informativité de la biologie vis-à-vis de cette maladie. Cependant, à l'heure actuelle, aucun panel de biomarqueur n'a permis d'apporter un supplément par rapport aux peptides natriurétiques qui restent le gold standard des biomarqueurs utilisés dans le cadre de l'IC.

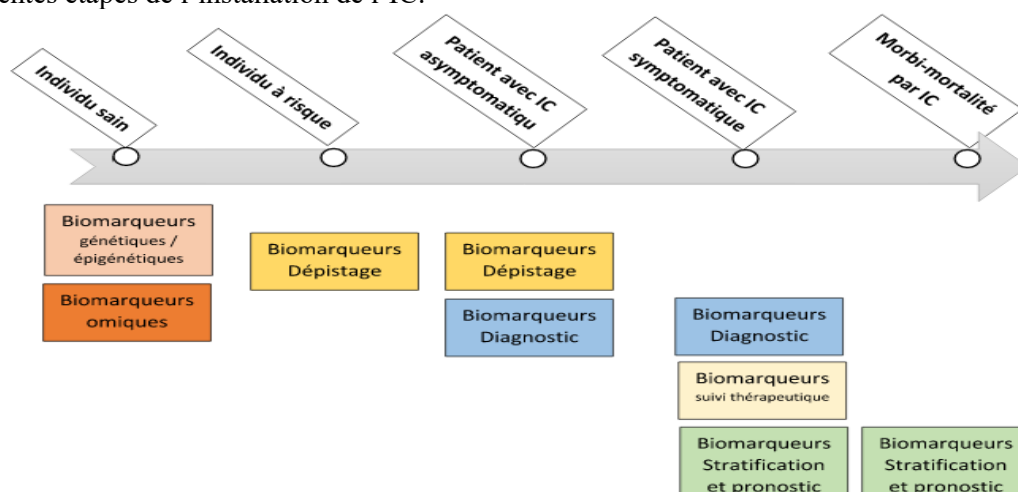


Figure 1. Rôle des Biomarqueurs dans le management de l'IC

Références bibliographiques

1. Manhenke C, Orn S, von Haehling S, Wollert KC, Ueland T, Aukrust P, et al. Clustering of 37 circulating biomarkers by exploratory factor analysis in patients following complicated acute myocardial infarction. *International journal of cardiology*. 2013;166(3):729-35.
2. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
3. Ibrahim NE, Januzzi JL. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circulation research*. 2018;123(5):614-29.
4. Sharma A, Stevens SR, Lucas J, Fiuzat M, Adams KF, Whellan DJ, et al. Utility of Growth Differentiation Factor-15, A Marker of Oxidative Stress and Inflammation, in Chronic Heart Failure: Insights From the HF-ACTION Study. *JACC Heart failure*. 2017;5(10):724-34.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016;18(8):891-975.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. 2021.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2017;23(8):628-51.
8. Maddox TM, Januzzi Jr JL, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(6):772-810.
9. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263-e421.
10. Favresse J, Gruson D, editors. Peptides natriurétiques: dégradation, formes circulantes, dosages et nouvelles approches thérapeutiques. *Annales de biologie clinique*; 2017.
11. D'Souza SP, Davis M, Baxter GF. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther*. 2004;101(2):113-29.
12. Cauliez B, Berthe M, Lavoinne A, editors. Le BNP: aspects physiologiques, biologiques et cliniques. *Annales de biologie clinique*; 2005.
13. Durand G, Beaudeux J-L. *Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives*: Lavoisier; 2011.
14. Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *European journal of heart failure*. 2003;5(5):599-606.
15. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004;109(5):594-600.
16. Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2005;108(1):23-36.
17. O'Brien RJ, Squire IB, Demme B, Davies JE, Ng LL. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *European journal of heart failure*. 2003;5(4):499-506.
18. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischage B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(4):635-41.
19. Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr. Beyond Natriuretic Peptides for Diagnosis and Management of Heart Failure. *Clinical chemistry*. 2017;63(1):211-22.
20. Aimo A, Januzzi JL, Jr., Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S, et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation*. 2018;137(3):286-97.
21. Pascual-Figal DA, Casas T, Ordonez-Llanos J, Manzano-Fernández S, Bonaque JC, Boronat M, et al. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *American heart journal*. 2012;163(6):1002-10.
22. Pang PS, Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P, Greenberg BH, Filippatos G, et al. Use of High-Sensitivity Troponin T to Identify Patients With Acute Heart Failure at Lower Risk for Adverse Outcomes: An Exploratory Analysis From the RELAX-AHF Trial. *JACC Heart failure*. 2016;4(7):591-9.
23. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54-61.
24. Coyle AJ, Lloyd C, Tian J, Nguyen T, Eriksson C, Wang L, et al. Crucial role of the interleukin 1 receptor family member T1/ST2 in T helper cell type 2-mediated lung mucosal immune responses. *The Journal of experimental medicine*. 1999;190(7):895-902.
25. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *International journal of cardiology*. 2013;168(3):2186-94.
26. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart failure*. 2014;2(1):65-72.
27. Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J, et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality

following destabilized heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2008;14(9):732-8.

28. Logeart D, Baudet M. Du BNP au ST2 : quels biomarqueurs utiliser en pratique? *La Presse Médicale*. 2016;45(10):877-84.

29. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e61.

30. Mueller T, Jaffe AS. Soluble ST2--analytical considerations. *The American journal of cardiology*. 2015;115(7 Suppl):8b-21b.

31. Lok DJ, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, Badings E, Lipsic E, van Wijngaarden J, et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2013;102(2):103-10.

32. Chen A, Hou W, Zhang Y, Chen Y, He B. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2015;182:168-70.

33. Li J, Yang L, Qin W, Zhang G, Yuan J, Wang F. Adaptive induction of growth differentiation factor 15 attenuates endothelial cell apoptosis in response to high glucose stimulus. *PloS one*. 2013;8(6):e65549.

34. Hsu JY, Crawley S, Chen M, Ayupova DA, Lindhout DA, Higbee J, et al. Non-homeostatic body weight regulation through a brainstem-restricted receptor for GDF15. *Nature*. 2017;550(7675):255-9.

35. Wiklund FE, Bennet AM, Magnusson PK, Eriksson UK, Lindmark F, Wu L, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality. *Aging cell*. 2010;9(6):1057-64.

36. Lindahl B. The story of growth differentiation factor 15: another piece of the puzzle. *Clin Chem*. 2013;59(11):1550-2.

37. Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S, Wu X. GDF15 and Growth Control. *Frontiers in physiology*. 2018;9:1712.

38. Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *Journal of diabetes research*. 2015;2015:490842.

39. Santhanakrishnan R, Chong JP, Ng TP, Ling LH, Sim D, Leong KT, et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2012;14(12):1338-47.

40. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Dungen HD, Lüers C, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2010;12(12):1309-16.

41. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. Relation of growth-differentiation factor 15 to left ventricular remodeling in ST-segment elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2011;108(7):955-8.

42. Wang F, Guo Y, Yu H, Zheng L, Mi L, Gao W. Growth differentiation factor 15 in different stages of heart failure: potential screening implications. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2010;15(8):671-6.

43. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*. 2010;122(14):1387-95.

44. Reichlin T, Socrates T, Egli P, Potocki M, Breidthardt T, Arenja N, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clinical chemistry*. 2010;56(6):944-51.

45. Tang WH, Brennan ML, Philip K, Tong W, Mann S, Van Lente F, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *The American journal of cardiology*. 2006;98(6):796-9.

46. Okazaki H, Shirakabe A, Kobayashi N, Hata N, Shinada T, Matsushita M, et al. Are atherosclerotic risk factors associated with a poor prognosis in patients with hyperuricemic acute heart failure? The evaluation of the causal dependence of acute heart failure and hyperuricemia. *Heart and vessels*. 2017;32(4):436-45.

47. Otaki Y, Watanabe T, Kinoshita D, Yokoyama M, Takahashi T, Toshima T, et al. Association of plasma xanthine oxidoreductase activity with severity and clinical outcome in patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology*. 2017;228:151-7.

48. Berezin AE. Circulating Biomarkers in Heart Failure. *Advances in experimental medicine and biology*. 2018;1067:89-108.

49. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *The New England journal of medicine*. 1984;311(13):819-23.

50. Maisel A, Xue Y, Shah K, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circulation Heart failure*. 2011;4(5):613-20.

51. Kumar SK, Mather PJ. AVP receptor antagonists in patients with CHF. *Heart Fail Rev*. 2009;14(2):83-6.

52. Kitamura K, Kato J, Kawamoto M, Tanaka M, Chino N, Kangawa K, et al. The intermediate form of glycine-extended adrenomedullin is the major circulating molecular form in human plasma. *Biochemical and biophysical research communications*. 1998;244(2):551-5.

53. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL, Jr. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *European heart journal*. 2012;33(17):2197-205.

54. von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, Ciccoira M, Jankowska EA, Doehner W, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2010;12(5):484-91.

55. Gaggin HK, Januzzi JL, Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1832(12):2442-50.

56. Tang WH, Shrestha K, Martin MG, Borowski AG, Jasper S, Yandle TG, et al. Clinical significance of endogenous vasoactive neurohormones in chronic systolic heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2010;16(8):635-40.

57. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr. Emerging biomarkers in heart failure. *Clinical chemistry*. 2012;58(1):127-38.

58. Frantz S, Störk S, Michels K, Eigenthaler M, Ertl G, Bauersachs J, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases levels in patients with chronic heart failure: an independent predictor of mortality. *European journal of heart failure*. 2008;10(4):388-95.
59. Januzzi JL, Jr., Packer M, Claggett B, Liu J, Shah AM, Zile MR, et al. IGFBP7 (Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-7) and Neprilysin Inhibition in Patients With Heart Failure. *Circulation Heart failure*. 2018;11(10):e005133.
60. Gandhi PU, Gaggin HK, Sheftel AD, Belcher AM, Weiner RB, Baggish AL, et al. Prognostic usefulness of insulin-like growth factor-binding protein 7 in heart failure with reduced ejection fraction: a novel biomarker of myocardial diastolic function? *The American journal of cardiology*. 2014;114(10):1543-9.
61. Gandhi PU, Chow SL, Rector TS, Krum H, Gaggin HK, McMurray JJ, et al. Prognostic Value of Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of cardiac failure*. 2017;23(1):20-8.
62. Berezin A. Epigenetically modified endothelial progenitor cells in heart failure. 2016.
63. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE, et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circulation research*. 2010;106(6):1035-9.
64. Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM, Dickinson BA, Seto AG, Lynch JM, et al. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure. *Circulation*. 2011;124(14):1537-47.
65. Shah R, Ziegler O, Yeri A, Liu X, Murthy V, Rabideau D, et al. MicroRNAs Associated With Reverse Left Ventricular Remodeling in Humans Identify Pathways of Heart Failure Progression. *Circulation Heart failure*. 2018;11(2):e004278.
66. Minami Y, Kajimoto K, Sato N, Hagiwara N, Takano T. C-reactive protein level on admission and time to and cause of death in patients hospitalized for acute heart failure. *European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2017;3(2):148-56.
67. Januzzi JL, Jr., Rehman S, Mueller T, van Kimmenade RR, Lloyd-Jones DM. Importance of biomarkers for long-term mortality prediction in acutely dyspneic patients. *Clinical chemistry*. 2010;56(12):1814-21.
68. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102(25):3060-7.
69. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003;108(19):2317-22.
70. Siirilä-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola V-P. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *European heart journal*. 2006;27(24):3011-7.
71. Cabassi A, de Champlain J, Maggiore U, Parenti E, Coghi P, Vicini V, et al. Prealbumin improves death risk prediction of BNP-added Seattle Heart Failure Model: results from a pilot study in elderly chronic heart failure patients. *International journal of cardiology*. 2013;168(4):3334-9.
72. Lourenço P, Silva S, Friões F, Alvelos M, Amorim M, Couto M, et al. Low prealbumin is strongly associated with adverse outcome in heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2014;100(22):1780-5.
73. Lourenço P, Silva S, Friões F, Alvelos M, Amorim M, Torres-Ramalho P, et al. Does pre-albumin predict in-hospital mortality in heart failure? *International journal of cardiology*. 2013;166(3):758-60.
74. Dupont M, Wu Y, Hazen SL, Tang WH. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events. *Circulation Heart failure*. 2012;5(5):602-9.
75. Manzano-Fernández S, Flores-Blanco PJ, Pérez-Calvo JJ, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sánchez FJ, Morales-Rull JL, et al. Comparison of risk prediction with the CKD-EPI and MDRD equations in acute decompensated heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2013;19(8):583-91.
76. Flores-Blanco PJ, Manzano-Fernández S, Pérez-Calvo JJ, Pastor-Pérez FJ, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sánchez FJ, et al. Cystatin C-based CKD-EPI equations and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting outcomes in acutely decompensated heart failure. *Clinical cardiology*. 2015;38(2):106-13.
77. Alvelos M, Lourenço P, Dias C, Amorim M, Rema J, Leite AB, et al. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure. *International journal of cardiology*. 2013;165(1):51-5.
78. Jungbauer CG, Birner C, Jung B, Buchner S, Lubnow M, von Bary C, et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-β-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *European journal of heart failure*. 2011;13(10):1104-10.
79. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Critical care (London, England)*. 2013;17(1):R25.
80. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):40-7.