

Relation entre taux sériques de néprilysine et paramètres de volumes et de fonction cardiaque après un syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST

Clémence Macquaire

▶ **To cite this version:**

Clémence Macquaire. Relation entre taux sériques de néprilysine et paramètres de volumes et de fonction cardiaque après un syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03592658

HAL Id: dumas-03592658

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03592658

Submitted on 1 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

THÈSE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 21 octobre 2021

par

Mme Clémence MACQUAIRE

Née le 24/10/1993 à Le Mans (72)

TITRE DE LA THÈSE :

Relation entre taux sériques de néprilysine et paramètres de volumes et de fonction cardiaque après un syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST.

Président : Monsieur le Professeur Paul Ursmar Milliez

Membres : Monsieur le Professeur Farzin Beygui

Monsieur le Professeur Stéphane Allouche

Monsieur le Docteur Damien Legallois

Monsieur le Docteur Eric Saloux

Directeur de thèse : ***Dr Damien Legallois***

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2020/2021

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**AGOSTINI Denis**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**AIDE Nicolas**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**ALEXANDRE Joachim**	Pharmacologie clinique
M.	**ALLOUCHE Stéphane**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**ALVES Arnaud**	Chirurgie digestive
M.	**AOUBA Achille**	Médecine interne
M.	**BABIN Emmanuel**	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**BÉNATEAU Hervé**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	**BENOIST Guillaume**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**BERGER Ludovic**	Chirurgie vasculaire
M.	**BERGOT Emmanuel**	Pneumologie
M.	**BIBEAU Frédéric**	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	**BRAZO Perrine**	Psychiatrie d'adultes
M.	**BROUARD Jacques**	Pédiatrie
M.	**BUI Thanh-huy Eric**	Psychiatrie d'adultes
M.	**BUSTANY Pierre**	Pharmacologie
Mme	**CHAPON Françoise**	Histologie, Embryologie
Mme	**CLIN-GODARD Bénédicte**	Médecine et santé au travail
M.	**DAMAJ Ghandi Laurent**	Hématologie
M.	**DAO Manh Thông**	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	**DEFER Gilles**	Neurologie
M.	**DELAMILLIEURE Pascal**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DENISE Pierre**	Physiologie
Mme	**DOLLFUS Sonia**	Psychiatrie d'adultes
Mme	**DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne**	Dermatologie

M.	**DREYFUS Michel**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**DU CHEYRON Damien**	Réanimation médicale
Mme	**ÉMERY Evelyne**	Neurochirurgie
M.	**ESMAIL-BEYGUI Farzin**	Cardiologie
Mme	**FAUVET Raffaèle**	Gynécologie – Obstétrique
M.	**FISCHER Marc-Olivier**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GÉRARD Jean-Louis**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GUÉNOLÉ Fabian**	Pédopsychiatrie
Mme	**GUITTET-BAUD Lydia**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**HAMON Martial**	Cardiologie
Mme	**HAMON Michèle**	Radiologie et imagerie médicale
M.	**HANOUZ Jean-Luc**	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	**HITIER Martin**	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	**HULET Christophe**	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	**ICARD Philippe**	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	**JOIN-LAMBERT Olivier**	Bactériologie - Virologie
Mme	**JOLY-LOBBEDEZ Florence**	Cancérologie
M.	**JOUBERT Michael**	Endocrinologie
M.	**LAUNOY Guy**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LE HELLO Simon**	Bactériologie-Virologie
Mme	**LE MAUFF Brigitte**	Immunologie
M.	**LOBBEDEZ Thierry**	Néphrologie
M.	**LUBRANO Jean**	Chirurgie viscérale et digestive
M.	**MAHE Marc-André**	Cancérologie
M.	**MANRIQUE Alain**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**MARCÉLLI Christian**	Rhumatologie
M.	**MARTINAUD Olivier**	Neurologie
M.	**MAUREL Jean**	Chirurgie générale
M.	**MILLIEZ Paul**	Cardiologie
M.	**MOREAU Sylvain**	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**MOUTEL Grégoire**	Médecine légale et droit de la santé
M.	**NORMAND Hervé**	Physiologie
M.	**PARIENTI Jean-Jacques**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**PELAGE Jean-Pierre**	Radiologie et imagerie médicale
Mme	**PIQUET Marie-Astrid**	Nutrition
M.	**QUINTYN Jean-Claude**	Ophtalmologie
Mme	**RAT Anne-Christine**	Rhumatologie

M.	**REPESSE Yohann**	Hématologie
M.	**REZNIK Yves**	Endocrinologie
M.	**ROD Julien**	Chirurgie infantile
M.	**ROUPIE Eric**	Médecine d'urgence
Mme	**THARIAT Juliette**	Radiothérapie
M.	**TILLOU Xavier**	Urologie
M.	**TOUZÉ Emmanuel**	Neurologie
Mme	**VABRET Astrid**	Bactériologie - Virologie
M.	**VERDON Renaud**	Maladies infectieuses
Mme	**VERNEUIL Laurence**	Dermatologie
M.	**VIVIEN Denis**	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	**BELLOT Anne**	Pédiatrie
M.	**DE LA SAYETTE Vincent**	Neurologie
M.	**GUILLAUME Cyril**	Médecine palliative
M.	**LE BAS François**	Médecine Générale
M.	**SABATIER Rémi**	Cardiologie

PRCE

Mme	**LELEU Solveig**	Anglais

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M.	**DERLON Jean-Michel**	Neurochirurgie
M.	**GUILLOIS Bernard**	Pédiatrie
M.	**HABRAND Jean-Louis**	Cancérologie option Radiothérapie
M.	**HURAULT de LIGNY Bruno**	Néphrologie
Mme	**KOTTLER Marie-Laure**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**LE COUTOUR Xavier**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LEPORRIER Michel**	Hématologie
M.	**RAVASSE Philippe**	Chirurgie infantile
M.	**TROUSSARD Xavier**	Hématologie
M.	**VIADER Fausto**	Neurologie

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2020/2021

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	**BENHAÏM Annie**	Biologie cellulaire
M.	**BESNARD Stéphane**	Physiologie
Mme	**BONHOMME Julie**	Parasitologie et mycologie
M.	**BOUVIER Nicolas**	Néphrologie
M.	**BROSSIER David**	Pédiatrie
M.	**COULBAULT Laurent**	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	**CREVEUIL Christian**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**DE BOYSSON Hubert**	Médecine interne
Mme	**DINA Julia**	Bactériologie - Virologie
Mme	**DUPONT Claire**	Pédiatrie
M.	**ÉTARD Olivier**	Physiologie
M.	**GABEREL Thomas**	Neurochirurgie
M.	**GRUCHY Nicolas**	Génétique
M.	**ISNARD Christophe**	Bactériologie Virologie
M.	**JUSTET Aurélien**	Pneumologie
Mme	**KRIEGER Sophie**	Pharmacie
M.	**LEGALLOIS Damien**	Cardiologie
Mme	**LELONG-BOULOUARD Véronique**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**LEVALLET Guénaëlle**	Cytologie et Histologie
M.	**MACREZ Richard**	Médecine d'urgence
M.	**MITTRE Hervé**	Biologie cellulaire
M.	**MOLIN Arnaud**	Génétique
M.	**SAINT-LORANT Guillaume**	Pharmacie

M.	**SESBOÜÉ Bruno**	Physiologie
M.	**TOUTIRAIS Olivier**	Immunologie
M.	**VEYSSIERE Alexis**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. HUMBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	**ABBATE-LERAY Pascale**	Médecine générale
M.	**BANSARD Mathieu**	Médecine générale
M.	**COUETTE Pierre-André**	Médecine générale
Mme	**NOEL DE JAEGHER Sophie**	Médecine générale
M.	**PITHON Anni**	Médecine générale
M.	**SAINMONT Nicolas**	Médecine générale
Mme	**SCHONBRODT Laure**	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme	**DEBRUYNE Danièle**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**DERLON-BOREL Annie**	Hématologie
Mme	**LEPORRIER Nathalie**	Génétique

REMERCIEMENTS

Au professeur Paul Ursmar Milliez, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci de votre présence et de votre bienveillance au cours de cet internat. Merci de m'avoir transmis le goût de la rigueur et de l'implication dans la prise en charge des patients. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Au professeur Farzin Beygui, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour votre implication auprès des internes par votre rôle de coordinateur. Merci pour vos conseils et votre écoute tout au long de cet internat. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Au professeur Stéphane Allouche, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour votre implication dans la réalisation de cette thèse. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Au docteur Éric Saloux, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci de m'avoir fait découvrir ma voie en me transmettant ta passion pour l'échocardiographie. Merci pour tous tes conseils, tes enseignements et tes nombreux cafés. Merci pour ton engagement pour mon avenir qui nous permettra, je l'espère, de poursuivre notre travail ensemble. Sois assuré de ma gratitude et de mon amitié.

Au docteur Damien Legallois, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ta confiance depuis le début de mon internat et de ton implication dans la réalisation de cette thèse. Merci pour ces échanges, toujours enrichissants et constructifs. Merci pour ton soutien dans mes différents projets et de tes encouragements. Je te dois beaucoup durant cet internat. Sois assuré de ma gratitude et de mon amitié.

A mes chefs de cardiologie, au CHU et à St Lô, merci de m'avoir épaulée et formée durant toutes ces années. Je m'efforcerai d'appliquer au mieux vos enseignements afin de me rendre digne de ce que vous m'avez apporté. Je garderai en mémoire nos discussions joyeuses, qui ont grandement participé à me faire adorer mon internat de cardiologie caennais.

A mes co-internes de cardiologie, dont certains sont déjà devenus grands, Patrick, Cathy, Chloé, Denis, Célia, Yoann, Florent, Justine, Mouna, Ismail, Kamal, Jonaz et tous les autres. Merci pour ces années à vos côtés, ces déjeuners hilares à l'internat et ces SIRC endiablés. Je vous souhaite le meilleur dans votre pratique future et votre fin d'internat.

A mes co-internes de St Lôve, merci d'avoir fait démarrer mon internat sur les chapeaux de roues ! Une pensée particulière pour mes acolytes du mercredi : Anne Ju, Manu et Alix, puisse notre tradition perdurer, et à Aurore, mon aventurière des rizières. St Lôve c'est aussi Marinette et Emilie, quel plaisir d'avoir fait un petit bout de chemin avec vous. J'espère que nous réussirons à nous revoir plus souvent à l'avenir.

A mes co-internes du 16, mes GIFeurs de l'extrême : Lolo, Duv, Arthuros, Chlochlo, Féfé, Pierrick et Thib. Merci d'avoir clôturé mon internat comme il se doit. Puisse notre amitié perdurer au-delà du 16e étage. Merci également à l'équipe des chefs du 16, pour votre présence et votre patience !

A ma Charline, mon alter ego, merci pour ton soutien durant cet internat. Ces années n'auraient pas été les mêmes sans ta présence à mes côtés. Merci désormais, de faire partie avec Vincent, parmi ceux qui me sont les plus chers.

À mes amies de la fac, Sarah, Maychou, Marguix, Vicos et Touf. Merci pour toutes ces années ensembles. Je suis fière de nos chemins parcourus et j'espère que nous continuerons à les faire se croiser le plus souvent possible. Une pensée pour ma Sarah auprès de qui j'ai particulièrement enduré les difficultés des concours. Ta folie et ton amitié sans limite ont fait de ces années intenses une réelle partie de plaisir. Maylis, je t'espère heureuse dans ta nouvelle vocation. Puissent ces mots et ma tendresse te parvenir un jour.

À Philou, mon amie des premiers jours. Merci pour ton soutien, à distance mais toujours présent. Je chéris nos souvenirs passés et à venir. Les km ne changent rien à notre si belle amitié. Merci d'être là pour ma soutenance. À Nathalie et Manu, merci pour vos encouragements durant toutes ces années. Vivement les bulles de ce soir !

A ma famille, merci de votre amour et de votre bienveillance, et ce bien que mes études ne m'aient pas toujours permis d'être présente. Merci à mes beaux-parents, Mélanie et Olivier pour votre gentillesse et votre accueil toujours chaleureux. Merci à mes riri, Bibi et Juju, pour votre présence de chaque instant. Notre quatuor est si précieux à mes yeux.

A mes parents, vous remercier ne sera jamais suffisant. Je vous dois mon parcours jusqu'à ce jour. Être votre fille est ma plus grande fierté. Je vous aime tant. Merci Paulo et Adèle, ma fratrie bien aimée. Je vous souhaite de vous épanouir également dans vos métiers futurs. Paulo on se donne rendez-vous ici dans un an.

A Matthieu, mon ange, la vie à tes côtés est mon bien le plus cher. Tu me donnes la force d'entreprendre tous mes projets, toi qui crois toujours en moi. Merci pour ton amour et ton engagement qui m'élèvent chaque jour. Désormais je n'ai plus peur de demain, car je sais que tu t'y trouves. Je t'aime.

ABRÉVIATIONS

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SCA ST+ : Syndrome Coronarien Aigu avec sus décalage du segment ST

RVG : Remodelage Ventriculaire Gauche

MEC : Matrice Extra – Cellulaire

VG : Ventriculaire Gauche

SRAA : Système Rénine – Angiotensine – Aldostérone

ESC : European Society of Cardiology

ANP : Atrial Natriuretic Peptide

BNP : Brain Natriuretic Peptide

CNP : C type Natriuretic Peptide

NPR : Natriuretic Peptide Receptor

GMPc : Guanosine Mono-Phosphate Cyclique

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

ACC : American College of Cardiology

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

hs-cTnI : Troponine I haute sensibilité

NT-proBNP : Peptide Natriurétique N-terminal type pro-B

ETT : Echocardiographie Trans-Thoracique

VTDVG : Volume Télé-Diastolique Ventriculaire Gauche

VTSVG : Volume Télé-Systolique Ventriculaire Gauche

HTA : Hypertension Artérielle

TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Activation neuro-hormonale dans le RVG ……. 3

Figure 2 : Diagramme de flux ……. 8

Figure 3 : Relation entre les taux plasmatiques de néprilysine à l'admission et l'évolution des volumes VG ……. 11

Figure 4 : Evolution des volumes VG et de la FEVG, selon les taux de néprilysine ……..... 12

Figure 5 : Corrélation entre la FEVG et les taux de néprilysine à l'inclusion ……... 13

Tableau 1 : Caractéristiques initiales de la population selon le taux de néprilysine …… 9

Tableau 2 : Résultats biologiques et échocardiographiques selon le taux de néprilysine ….. 9

Tableau 3 : Traitements reçus à l'inclusion et durant le suivi, selon le taux de néprilysine … 10

Tableau 4 : Évolution de la FEVG durant le suivi, analyse univariée et multivariée …… 14

Annexe 1 : Serum neprilysin levels are associated with myocardial stunning after ST-elevation myocardial infarction. Legallois et al. BMC Cardiovascular Disorders (2020) ……. 22

SOMMAIRE

I. Introduction 1

a. Épidémiologie 1

b. Remodelage VG : Définition, Phases, Acteurs 1

c. Peptides natriurétiques 2

d. Néprilysine 3

e. LCZ696 (Sacubitril/Valsartan, Entresto ©) 4

f. But de l'étude 5

II. Matériel et méthode 6

III. Résultats 8

IV. Discussion 14

V. Conclusion 17

VI. Bibliographie 18

VII. Annexes 22

I. INTRODUCTION

I.a : Épidémiologie :

La cardiopathie ischémique est la première cause de mortalité à travers le monde (1). En Europe, elle cause 1,8 millions de décès et représente 20% des décès toutes causes confondues (2). Il existe cependant des disparités entre les différents pays. L'incidence du syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST (SCA ST+) décroit ces dernières années. Cette décroissance est retrouvée dans différents registres à travers le monde, avec une incidence diminuée de 121 à 77 pour 100 000 habitants par an entre 1997 et 2005 sur un registre anglais (3), puis estimée à 58 pour 100 000 personnes par an en 2015 dans une étude portant sur un registre suédois (4).

Bien que la revascularisation en urgence soit la prise en charge initiale de référence et largement réalisée dans le SCA ST+, le remodelage ventriculaire gauche (RVG) reste une complication fréquente touchant environ 1/3 des patients revascularisés (5,6). Il est de mauvais pronostic (7) car associé à une augmentation de la mortalité, de l'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme ventriculaire (8,9).

I.b : Remodelage VG : définition, phases, acteurs

Le RVG après un SCA correspond à l'ensemble des mécanismes moléculaires, cellulaires et interstitiels responsables de modifications de taille, de forme et de fonction cardiaque (10). Ce processus intéresse l'ensemble du myocarde : les zones infarcies (dilatation, amincissement) et non infarcies (hypertrophie compensatoire) (8,11,12). Les différents mécanismes mis en jeu ont un rôle initialement adaptatif. Ils ont pour but de maintenir le volume d'éjection en réponse à la perte aigüe de myocarde contractile et donc à l'altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) (12). Au niveau de la zone infarcie, la réparation du tissu myocardique en post SCA se déroule en trois phases. (i) La première phase inflammatoire intervient immédiatement après l'infarctus du myocarde. Elle correspond à un afflux important de cellules de l'inflammation ayant pour but d'éliminer les myocytes nécrotiques et les débris de la matrice extra-cellulaire (MEC) au niveau de la zone infarcie. Cette phase détersive est essentielle mais doit être maitrisée, car une réponse trop intense peut être délétère et favoriser l'expansion de la zone infarcie et le RVG. Lorsque la phase inflammatoire se résout, (ii) la seconde phase de réparation et de prolifération intervient. Elle est marquée par une expansion de la population de fibroblastes cardiaques et leur différenciation en myo-fibroblastes, une ré-organisation de la MEC, la formation d'une cicatrice

au niveau de la zone infarcie et une néo-vascularisation (13) (iii) La dernière phase correspond à la maturation de la zone cicatricielle. L'important dépôt de collagène lors de la phase précédente s'organise et les cellules de la réparation se désactivent et subissent une apoptose (13).

Durant ce processus de réparation de la zone infarcie, les zones non infarcies subissent également une modification structurelle en réponse à l'augmentation des régimes de pression et de volume intra-cavitaire et à l'activation de systèmes pro-inflammatoires. Il en résulte une activation neuro-hormonale, la formation de fibrose interstitielle et une hypertrophie myocardique excentrique, responsable d'une dilatation de la cavité ventriculaire gauche (VG). Ce phénomène intervient plus tardivement que les modifications subies par les zones infarcies et ne débute que plusieurs semaines après le SCA. Ces modifications favorisent la dysfonction VG dans les phases tardives post SCA (13).

Ces phénomènes interviennent en réponse à la modification des régimes de pression intra-VG et à l'activation de systèmes neuro-hormonaux (11,12) (systèmes Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) et adrénergique principalement (14)). A terme, ils peuvent devenir délétères et conduire au RVG (fréquemment défini dans la littérature comme une augmentation du volume télé diastolique du ventricule gauche > 20% par rapport au volume initial (5,9)). Ces modifications peuvent également conduire à une augmentation des besoins myocardiques en oxygène, une insuffisance mitrale fonctionnelle, des troubles du rythme ventriculaire et une dysfonction systolique VG (7–9).

La prévention du RVG grâce à l'inhibition des systèmes neuro-hormonaux impliqués, a démontré une diminution du risque de décès (12,15,16) et de développer une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée en post SCA (17). Ainsi les recommandations actuelles de l'European Society of Cardiology (ESC) sur la prise en charge post SCA ST+ préconisent l'introduction précoce d'inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) et du système sympathique (béta-bloquants) chez les patients présentant des facteurs de risque d'évoluer vers le RVG en post SCA (dysfonction systolique, HTA, diabète) (1,18,19).

I.c : Peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques sont une famille de molécules vasoactives, dont les trois plus fréquentes sont : Atrial natriuretic peptide (ANP), Brain natriuretic peptide (BNP) et C type natriuretic peptide (CNP). ANP et BNP sont principalement synthétisés par les cellules myocardiques atriales (ANP) et ventriculaires (BNP) en réponse aux augmentations de volume et de pression dans ces cavités et à l'étirement des parois qui en résulte (20–22). Les

actions des peptides ANP et BNP sont principalement médiées par un type de récepteur membranaire appelé natriuretic peptide receptor (NPR)-A. Ces récepteurs sont présents au niveau des organes cibles (vaisseaux sanguins, rein, cœur) et possèdent une activité guanylyl cyclase responsable d'une augmentation des taux intracellulaires de guanosine mono-phosphate cyclique (GMPc) (20,22–24). Leurs actions sont à visée cardio-protectrice avec des effets autocrines et paracrines parmi lesquels : (i) stimulation de la natriurèse et de la diurèse, (ii) inhibition des hormones vasopressives (SRAA, vasopressine, catécholamines), (iii) vasodilatation à forte dose (22,23,25). Ces différents phénomènes permettent ainsi une régulation volémique plus optimale et une diminution du travail cardiaque par baisse de la pré charge et de la post charge. Il a également été décrit des effets : (i) anti-hypertrophique et anti-fibrotique par inhibition de l'angiotensine II, (ii) sympatholytique (pour le BNP) (23,25). Le CNP est plus fréquemment retrouvé au niveau du système nerveux central, rénal et des cellules endothéliales, avec des actions anti-thrombotique et anti-fibrosante médiées par NPR-B. Son rôle au niveau du système cardiovasculaire est cependant moins clair (22).

Les peptides natriurétiques sont rapidement éliminés de l'organisme par trois mécanismes que sont : (i) dégradation médiée par un récepteur (NPR-C), (ii) dégradation médiée par des protéases extra-cellulaires (dont la néprilysine) et (iii) élimination par voie rénale ou biliaire (21).

I.d : Néprilysine

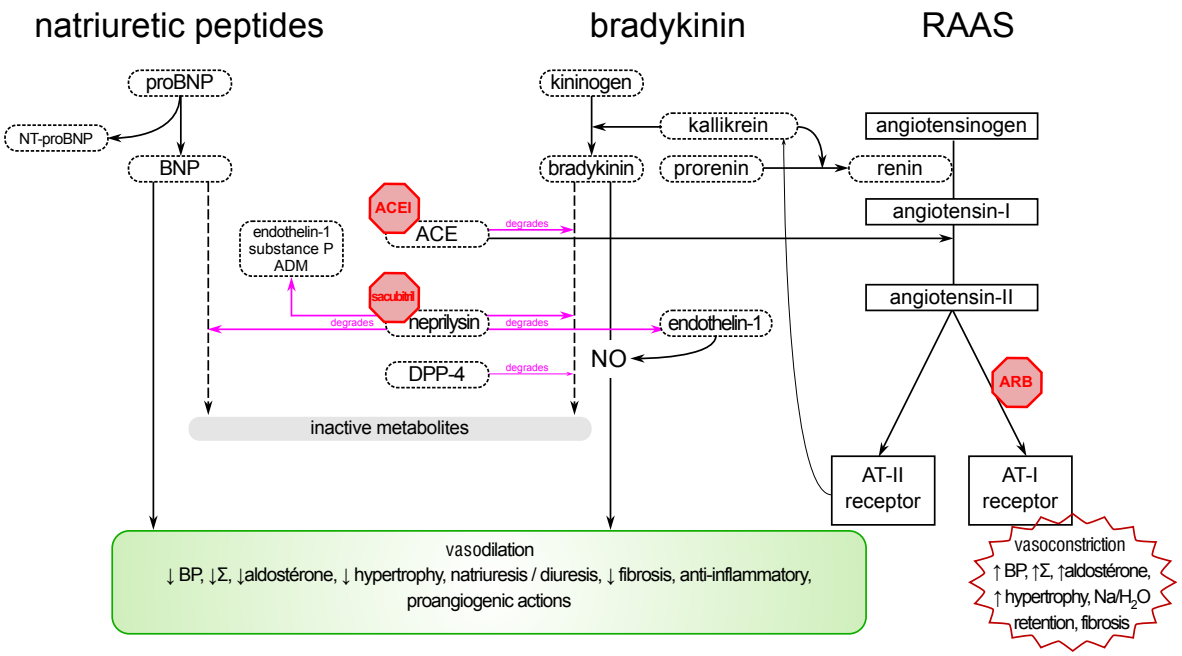


Figure 1 : Activation neuro-hormonale dans le RVG

La néprilysine est une endopeptidase neutre liée aux membranes cellulaires (21,22,26), dont l'activité métalloprotéase est responsable de la dégradation de nombreuses substances vasoactives endogènes, telles que la bradykinine, les peptides natriurétiques et l'adrénomedulline (21,27). Elle participe également à la dégradation de l'angiotensine II (22,24). Cette enzyme se lie puis clive les peptides natriurétiques en plusieurs résidus permettant leur élimination, avec une avidité accrue pour l'ANP et le CNP plutôt que le BNP (21).

Son inhibition permet l'augmentation des concentrations plasmatiques en peptides natriurétiques et donc favorise la natriurèse (21), mais interagit également avec le SRAA, en augmentant la concentration sanguine d'angiotensine II, indiquant l'inhibition des récepteurs à l'angiotensine II de type 1 (24). Cependant, la persistance d'une dégradation significative des peptides natriurétiques malgré l'absence ou l'inhibition de la néprylisine dans des modèles murins, fait évoquer l'existence de mécanismes compensateurs, tels que d'autres protéases (21,22). Le blocage de la dégradation des peptides natriurétiques constitue donc une voie d'action complémentaire au blocage du SRAA et du système sympathique, qui sont à ce jour les deux axes thérapeutiques ciblant les principaux mécanismes physiopathologiques délétères de l'insuffisance cardiaque (28).

I.e : LCZ696 (Sacubitril/Valsartan, Entresto©)

Le LCZ696 (Entresto©) est un traitement associant deux molécules : le Sacubitril (AHU377) qui est un inhibiteur de la néprilysine et le Valsartan qui est un antagoniste des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II. Dans l'étude PARADIGM-HF, son utilisation chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque à FEVG altérée a montré une supériorité dans la réduction des risques de décès (cardiovasculaire et toute cause), d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et des symptômes d'insuffisance cardiaque, en comparaison à l'inhibition seule de l'enzyme de conversion par Enalapril (29). Les précédentes études ayant évalué l'action d'un inhibiteur de la néprilysine associé à un bloqueur du SRAA (Omapatrilat), avaient également montré une supériorité par rapport aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Mais ce traitement était associé à l'apparition d'angioedèmes plus fréquents et plus sévères (28,30). Contrairement à l'Omapatrilat, le LCZ696 n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ni l'aminopeptidase P, et n'est pas associé à un sur-risque d'angioedème sévère (22). Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés durant l'étude PARADIGM-HF sont une hypotension non sévère et une augmentation de la créatininémie, par ailleurs moins fréquente que dans le groupe Enalapril (22). L'utilisation d'inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II et de la néprylisine a également montré des

actions bénéfiques sur le RVG chez la même population d'insuffisants cardiaques avec une diminution significative à quatre mois des volumes VG, ainsi qu'une amélioration des fonctions systolique et diastolique VG (31). La supériorité de ce traitement lui confère une place prépondérante dans l'algorithme thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (classe IB dans les recommandations ESC de 2021 (32)). D'autres pistes thérapeutiques sont en cours d'évaluation, avec des résultats variables. L'étude PARAGON-HF a montré une réduction non significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients à FEVG préservée (31). L'essai PARADISE-MI s'est quant à lui intéressé aux bénéfices du LCZ696 en post-SCA présentant des risques d'insuffisance cardiaque, en comparaison au Ramipril. Les résultats récemment présentés au congrès de l'American College of Cardiology (ACC) 2021 n'ont pas montré de supériorité significative sur le critère composite associant : décès cardio-vasculaires, hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou développement d'une insuffisance cardiaque symptomatique, malgré une tendance à la réduction des évènements et une différence significative sur les critères secondaires (survenue de décès cardiovasculaires et hospitalisations totales pour insuffisance cardiaque, infarctus ou accident vasculaire cérébral, ainsi que la fréquence des évènements liés à l'apparition d'une insuffisance cardiaque). La tolérance et la sécurité étaient par ailleurs similaires dans les deux groupes (33).

I.f : But de l'étude

Dans ce contexte, la voie des peptides natriurétiques apparait comme un mécanisme physiopathologique significatif dans le RVG post-SCA, mais également un axe thérapeutique dans la prise en charge de ces patients. À ce jour, il n'existe pas de de données à propos de la relation entre les taux de néprilysine à la phase initiale du SCA et le RVG. Le but de notre étude est donc d'évaluer l'association entre les taux sanguins de néprilysine et les volumes VG, la FEVG et le RVG chez les patients ayant fait un SCA ST+, à la phase initiale puis à six mois de suivi.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Notre travail est une étude prospective, observationnelle et multicentrique portant sur des patients hospitalisés pour SCA ST+ et traités soit par angioplastie primaire soit par angioplastie de sauvetage si échec de fibrinolyse. L'inclusion s'est déroulée entre Janvier 2017 et Octobre 2018. Les critères d'inclusion sont : âge ≥ 18 ans, douleurs thoraciques associées à un sus décalage du segment ST sur l'ECG (soit > 1mm dans ≥ 2 dérivations contiguës frontales, soit > 2mm dans ≥ 2 dérivations contiguës précordiales, soit un bloc de branche gauche non connu, soit une onde Q de nécrose). Les critères d'exclusion sont un échec de revascularisation (sténose résiduelle > 30% au niveau de la lésion coupable et/ou flux TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) < 3), signes cliniques d'insuffisance cardiaque définis par une classe Killip Kimball ≥ II, une espérance de vie < 12 mois secondaire à une affection non cardiologique, un suivi programmé dans un autre centre.
Le consentement éclairé des patients a été recueilli. Le protocole de l'étude est en accord avec la Déclaration d'Helsinki et a été approuvé par le comité d'éthique local (protocole numéro A14-D17-VOL.20).

À l'admission, des prélèvements sanguins de routine ont été réalisés dans des tubes contenant de l'héparine de lithium, de l'acide éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA) ou un gel de silice. Ces tubes ont été centrifugés pendant 12 minutes à 2000 g à température ambiante puis analysés pour une biologie de routine. Le plasma et le sérum restants ont été stockés à – 80° jusqu'à utilisation. La néprilysine a été mesurée deux fois sur les échantillons de plasma restant, en utilisant un kit ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (Human Neprilysin DuoSet ELISA, RD systems, Minneapolis, USA), en accord avec les instructions des fabricants. La quantification des taux de néprilysine a été effectuée en comparant la densité optique des puits avec une double gamme contrôle (125-250-500-1000-2000-4000-8000 pg/mL), à partir de laquelle une régression linéaire entre le logarithme de la densité optique et le logarithme de la concentration de néprilysine a été modélisée. Les valeurs de néprilysine supérieures à la limite haute de détection (125 – 8000 pg/mL) ont été diluées manuellement. D'autres dosages spécifiques ont été réalisés dont la troponine I haute sensibilité (hs-cTnI) (Dxi Beckman Coulter) et le peptide natriurétique N-terminal type pro-B (NT-proBNP) (Cobas e-411, 107 Roche). La sensibilité minimale et la limite haute de détection sont 2.3 – 27027 pg/mL pour la hs-cTnI, 5 – 35000 pg/mL pour le NT-proBNP. Les plus hauts coefficients de variabilité intra et interindividuelle sont de 3.9% et 5.1% pour la hs-cTnI et de 2,7% et 4,6% pour le NT-proBNP. Le seuil diagnostic de la hs-cTnI pour l'infarctus du myocarde est un taux > 17,5 pg/mL.

Au total, 94 patients ayant présenté un SCA-ST+ ont bénéficié d'une revascularisation efficace durant la période d'inclusion. Tous les sujets inclus ont eu une échocardiographie trans-thoracique (ETT) 3D complète dans les 48h. Une ETT de suivi a été prévue à 6 mois post-SCA. Tous les examens ont été réalisés sur un appareil d'échographie (EPIQ 7G, 123 Phillips Healthcare, Best, Netherlands), par des échographistes expérimentés qui ne connaissaient pas les résultats des dosages de néprilysine. Un protocole d'acquisition standard a été utilisé avec l'obtention de coupes apicale 4-cavités, apicale 2-cavités, para sternale grand axe et petit axe. Les volumes télé-diastolique (VTDVG) et télé-systolique du ventricule gauche (VTSVG) et la FEVG ont été mesurés par méthode 3D, grâce aux logiciels Intellispace Cardiovascular software (Philips Healthcare, Best, Netherlands) et TomTec software (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschlessheim, Germany).

La taille de l'échantillon a été estimée à ≥ 60 patients, selon l'hypothèse d'une distribution normale de la majorité des variables (natives ou logarithmées). L'étude a été conçue pour comparer 3 groupes selon les tertiles de concentration de néprilysine dans notre population. Mais la distribution des valeurs de néprilysine étant asymétrique, nous avons décidé de définir le groupe inférieur comme celui dont les taux de néprilysine étaient < 125 pg/mL (c.a.d. le seuil de détection de l'étude). Les patients restants ont été répartis en 2 groupes selon la médiane de concentration de la néprilysine mesurée à 450 pg/mL (lorsque les taux étaient quantifiables).

Les variables qualitatives sont présentées en nombre et en fréquence. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- dérivation standard ou en médiane et écart-types lorsque leur distribution ne suit pas une loi normale. Les variables continues sont comparées grâce aux tests ANOVA ou Kruskal Wallis, et les variables catégorielles sont comparées par le test de $\chi 2$ ou le test exact de Fisher lorsque cela est adapté. Les taux de biomarqueurs dont la distribution est asymétrique ont été logarithmés avant d'être utilisés comme des variables continues dans les analyses statistiques. Un coefficient de corrélation de Spearman est utilisé pour évaluer la corrélation entre les variables quantitatives de distribution non normale. Les tests statistiques sont bilatéraux et ont un seuil de significativité $p < 0,05$. Toutes les analyses statistiques sont réalisées grâce au logiciel R version 3.4.4 (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

III. RÉSULTATS

Parmi les 94 patients pour lesquels une ETT 3D complète a été réalisée à la phase initiale, 2 sont décédés durant le suivi. Des 92 patients restants, 14 n'ont pas réalisé leur ETT de suivi, 3 ont été exclus en lien avec la qualité médiocre des images échocardiographiques et 7 ont été rétrospectivement exclus à cause d'une perte de leurs prélèvements sanguins (figure 2). Au total, 68 patients ayant eu un bilan complet ont pu être inclus dans l'analyse (c.a.d : données biologiques complètes et deux examens échocardiographiques à la phase initiale et de suivi). Les caractéristiques initiales de la population sont décrites dans le tableau 1. L'âge médian est de 58.5 ± 12.8 ans et 56 (82.4%) sont des hommes. La FEVG initiale est de 45.0 ± 8.5% (tableau 2). Les traitements pris par les patients à la phase initiale et lors de la consultation de suivi sont décrits dans le tableau 3. La durée moyenne de suivi est de 7 mois (6 à 10 mois).

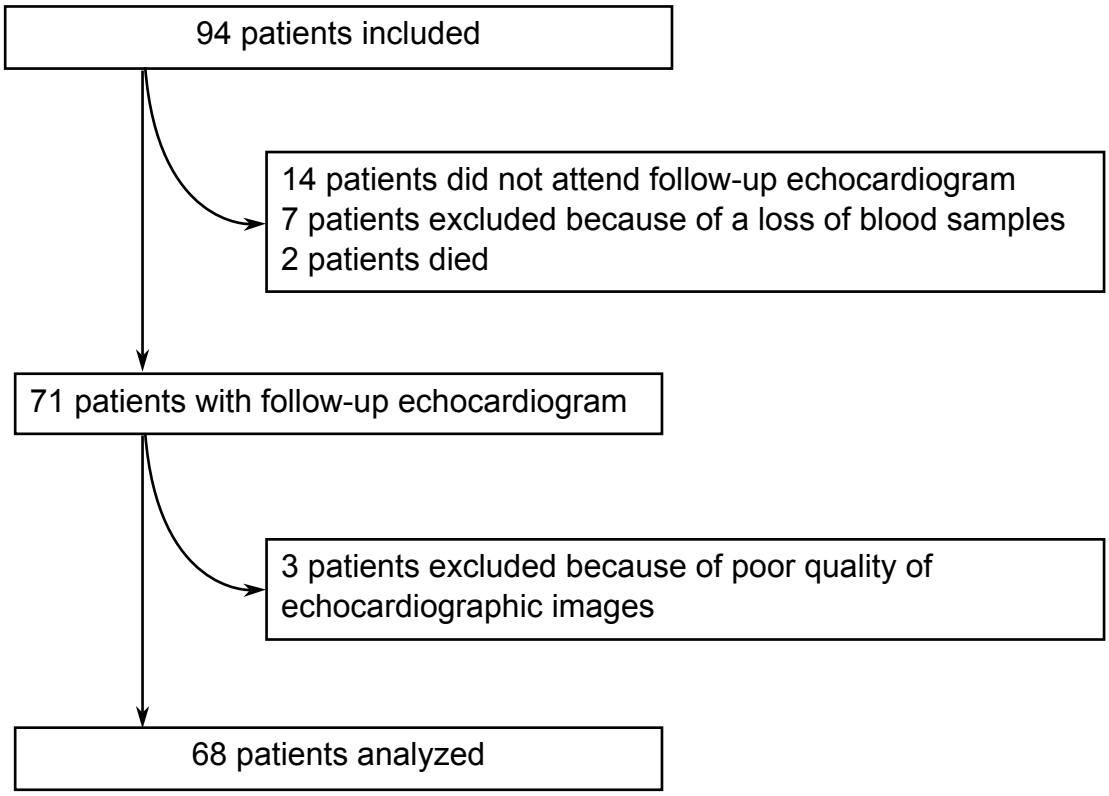


Figure 2 : Diagramme de flux

Tableau 1 : Caractéristiques initiales de la population selon le taux de néprilysine

	Overall (n=68)	Neprilysin level ≤125 pg/mL (n=38)	Neprilysin level 126-450 pg/mL (n=15)	Neprilysin level >450 pg/mL (n=15)	Overall p.value	Highest-level vs. lower groups p.value
Age, years	58.5 ± 12.8	59.8 ± 11.7	54.8 ± 9.8	60.5 ± 16.8	0.37	0.58
Gender, male	56 (82.4%)	31 (81.6%)	13 (86.7%)	12 (80.0%)	0.88	1
Hypertension	25 (36.8%)	11 (28.9%)	6 (40.0%)	8 (53.3%)	0.25	0.23
Diabetes mellitus	13 (19.1%)	7 (18.4%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	0.99	1
Hypercholesterolemia	33 (48.5%)	19 (50.0%)	6 (40.0%)	8 (53.3%)	0.74	0.90
Current smoking	43 (63.2%)	26 (86.4%)	8 (53.3%)	9 (60.0%)	0.57	1
Body Mass Index, kg/m2	26.1 [24.0, 29.4]	26.0 [23.6, 29.3]	28.5 [26.3, 29.3]	25.8 [23.4, 30.0]	0.45	0.75
Heart rate, bpm	77 ± 17	75 ± 15	80 ± 19	78 ± 20	0.62	0.77
Systolic BP, mmHg	142 ± 25	145 ± 28	134 ± 22	145 ± 22	0.39	0.65
Diastolic BP, mmHg	85 ± 19	87 ± 16	78 ± 21	86 ± 22	0.26	0.83
Anterior STEMI	27 (39.7%)	15 (39.5%)	6 (40.0%)	6 (40.0%)	1	1
Symptoms to balloon, hours	4.7 [3.1, 8.7]	4.5 [3.2, 6.0]	3.7 [2.7, 8.6]	6.8 [3.9, 10.8]	0.36	0.18
Thrombolysis	2 (2.9%)	1 (2.6%)	0	1 (6.7%)	0.69	0.40
GFR, mL/min/1.73m²	93 ± 17	91 ± 16	96 ± 19	93 ± 16	0.65	0.88

BP: blood pressure, GFR: glomerular filtration rate, STEMI: ST-elevation myocardial infarction.

Tableau 2 : Résultats biologiques et échocardiographiques selon le taux de néprilysine

	Overall (n=68)	Neprilysin level ≤125 pg/mL (n=38)	Neprilysin level 126-450 pg/mL (n=15)	Neprilysin level >450 pg/mL (n=15)	Overall p.value	Highest-level vs. lower groups p.value
At baseline						
NT-proBNP, pg/mL	187 [64, 790]	184 [66, 1155]	287 [87, 566]	217 [65, 1103]	0.77	0.47
hs-cTnI, pg/mL	1947 [159, 9948]	1511 [156, 9794]	1136 [327, 6711]	2765 [574, 10492]	0.64	0.38
Neprilysin, pg/mL	125 [125, 432]	-	350 [183, 411]	1070 [781, 1824]		
At baseline						
EDV, mL/m²	53.8 ± 13.0	55.1 ± 12.4	56.0 ± 13.5	48.3 ± 13.3	0.18	0.07
ESV, mL/m²	28.2 [22.4, 34.7]	27.8 [23.2, 34.9]	28.8 [24.3, 32.8]	28.5 [21.1, 36.0]	0.97	0.82
LVEF, %	45.0 ± 8.5	46.4 ± 8.3	47.1 ± 8.1	39.1 ± 6.9	<0.01	<0.01
At follow-up						
EDV, mL/m²	56.6 ± 15.0	57.8 ± 13.6	58.7 ± 19.9	51.6 ± 12.6	0.35	0.15
%increase in EDV	4.6 [-8.6, 18.6]	-0.1 [8.9, 17.4]	5.9 [-11.4, 22.1]	10.7 [-5.3, 20.5]	0.69	0.39
ΔEDV, mL/m²	5.4 ± 23.2	5.5 ± 22.7	5.4 ± 28.6	5.1 ± 20.0	1	0.96
ESV, mL/m²	25.4 [19.0, 34.8]	25.8 [19.6, 32.7]	25.9 [18.9, 36.5]	25.1 [19.1, 32.3]	0.91	0.66
%increase in ESV	-14.3 [-23.3, 10.5]	-10.9 [-22.1, 9.7]	-11.1 [-27.0, 28.8]	-15.2 [-24.2, 1.6]	0.69	0.44
ΔESV, mL/m²	-4.2 ± 17.7	-3.7 ± 17.3	-0.8 ± 20.9	-8.9 ± 15.4	0.46	0.26
LVEF, %	51.9 ± 9.2***	53.0 ± 8.9***	50.6 ± 9.7	50.4 ± 9.9***	0.55	0.49
%increase in LVEF	17.7 ± 22.0	16.0 ± 19.4	9.1 ± 21.5	30.3 ± 24.5	0.022	0.01
ΔLVEF, %	7.0 ± 8.3	6.6 ± 7.3	3.6 ± 9.0	11.3 ± 8.4	0.031	0.02

EDV: end-diastolic volume, ESV: end-systolic volume, hs-cTnI: high-sensibility cardiac troponin I, LVEF: left ventricular ejection fraction.

Tableau 3 : Traitements reçus à l'inclusion et durant le suivi, selon le taux de néprilysine

	Overall (n=68)	Neprilysin level ≤125 pg/mL (n=38)	Neprilysin level 126-450 pg/mL (n=15)	Neprilysin level >450 pg/mL (n=15)	Overall p.value	Highest-level vs. lower groups p.value
At baseline						
antiplatelet agent	6 (8.8%)	2 (5.3%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)	0.23	0.23
beta-blocker	3 (4.4%)	2 (5.3%)	0	1 (6.7%)	0.63	1
ACEI/ARB/MRA	18 (26.5%)	8 (21.1%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)	0.53	0.73
statins	17 (25.0%)	9 (23.7%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)	0.97	1
diuretics	7 (10.3%)	3 (7.9%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0.77	1
At follow-up						
antiplatelet agent	68 (100.0%)	38 (100.0%)	15 (100.0%)	15 (100.0)%	-	
beta-blocker	64 (94.1%)	36 (94.7%)	14 (93.3%)	14 (93.3%)	0.98	1
ACEI/ARB/MRA	52 (76.5%)	30 (78.9%)	12 (80.0%)	10 (66.7%)	0.60	0.51
statins	65 (95.6%)	37 (97.4%)	15 (100.0%)	13 (86.7%)	0.15	0.24
diuretics	11 (16.2%)	7 (18.4%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0.86	1

Comme montré dans le tableau 1, les caractéristiques des patients à l'inclusion sont comparables entre les trois groupes (groupe « taux faible » [≤125 pg/mL, n = 38], groupe « taux moyen » [126–450 pg/mL, n = 15] et groupe « taux élevé » de néprylisine [> 450 pg/mL, n = 15]). De même, les taux de NT-proBNP et d'hs-cTnI à la phase initiale sont distribués de façon similaire entre les groupes. Il n'y a pas de corrélation entre les taux de ces deux biomarqueurs et ceux de néprilysine (r = 0.06 and r = 0.08, respectivement) (tableau 2).

La relation entre les taux de néprilysine et les modifications des volumes VG entre l'échocardiographie initiale puis de suivi sont décrits en figure 3. Il n'y a pas de corrélation significative entre les taux de NT-proBNP, hs-cTnI ou de néprilysine et les modifications du VTDVG entre l'inclusion et l'examen de suivi (r = 0.07, r = 0.09 et r = 0.07, respectivement). Le groupe « taux élevé » de néprilysine est associé de façon non significative à des VTDVG à la phase initiale plus faibles, mais significativement à une FEVG de base plus basse (p = 0.07 et p < 0.01, respectivement), versus les autres groupes, (tableau 2 et figures 4 et 5).

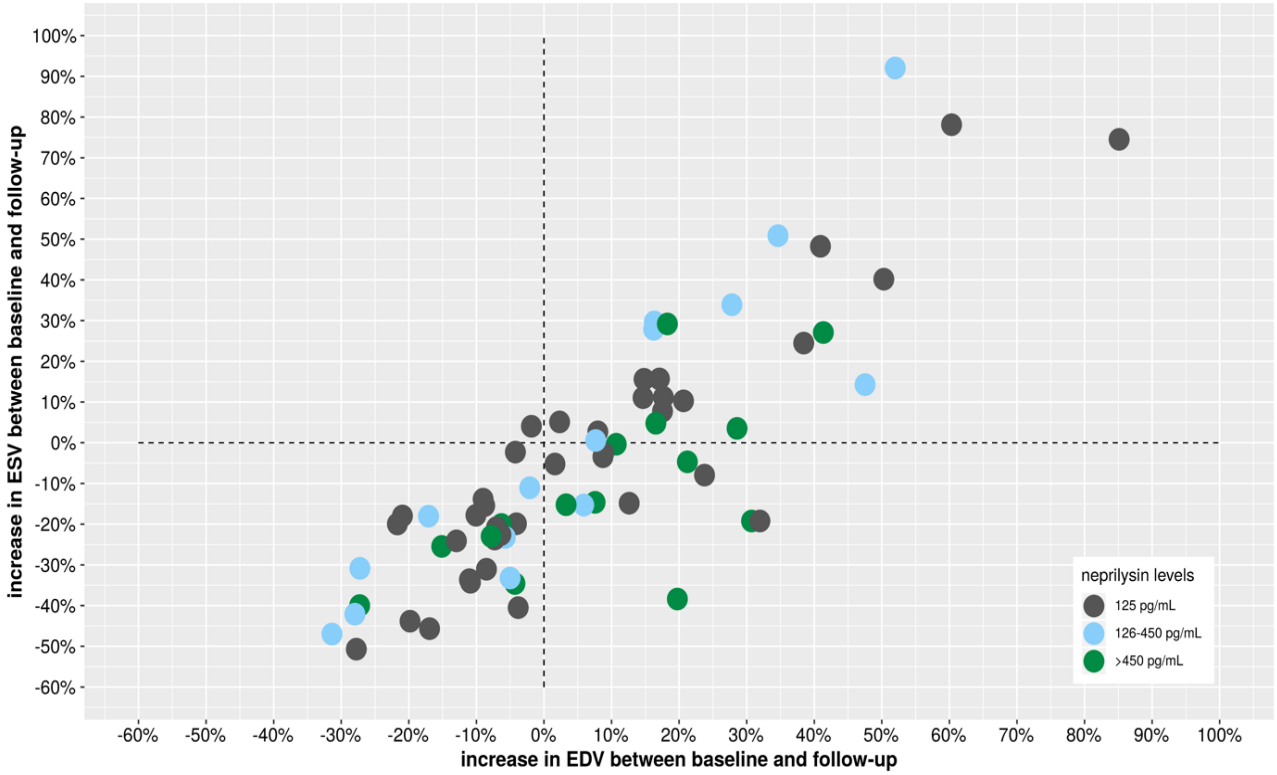


Figure 3 : Relation entre les taux plasmatiques de néprilysine à l'admission et l'évolution des volumes VG

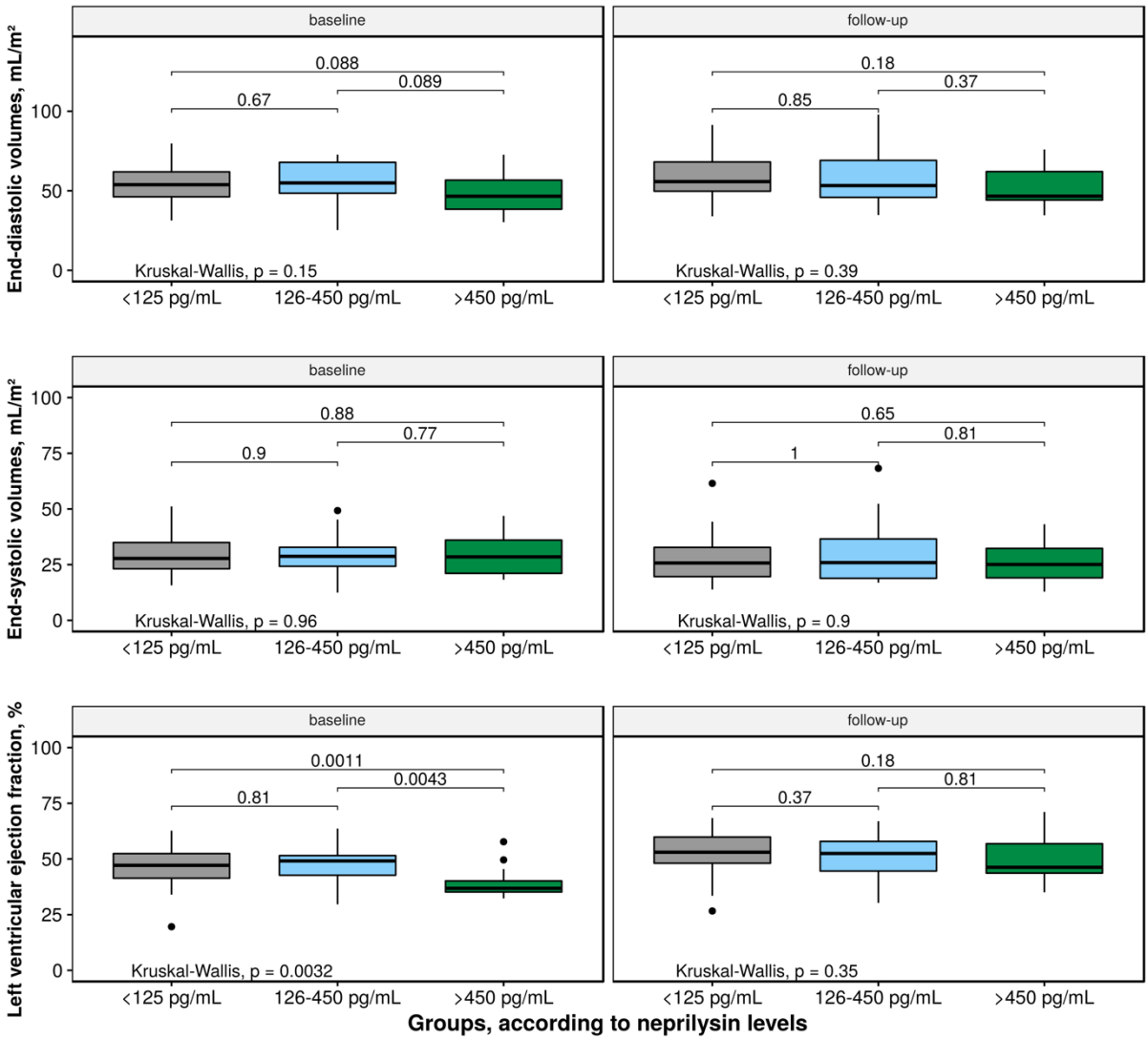


Figure 4 : Évolution des volumes VG et de la FEVG, selon les taux de néprilysine (groupe « taux faible de néprilysine » [≤125 pg/mL, seuil de détection de l'étude], groupe « taux moyen de néprilysine » [126–450 pg/mL, inférieur à la médiane de concentration de la néprilysine] et groupe « taux élevé de néprilysine » [> 450 pg/mL, supérieur à la médiane de concentration de la néprilysine]).

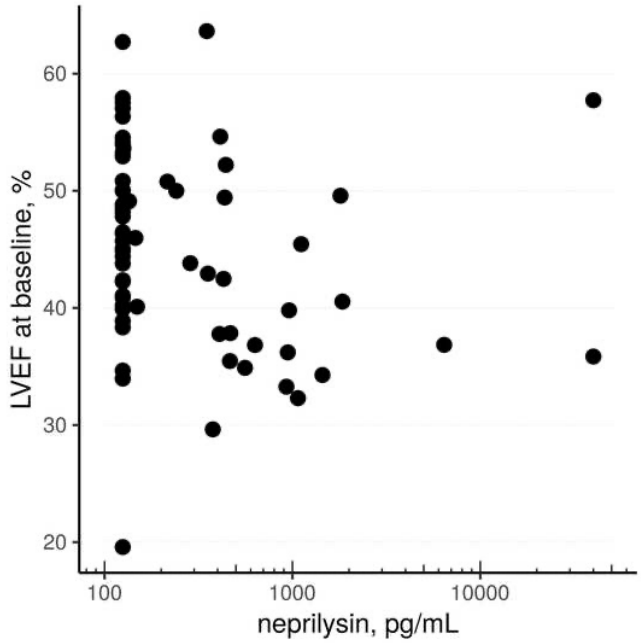


Figure 5 : Corrélation entre la FEVG et les taux de néprilysine à l'inclusion

Durant le suivi, la FEVG a augmenté significativement dans les deux groupes « taux faible » et « taux élevé » de néprilysine (46.4 ± 8.3% à 53.0 ± 8.9%, $p < 0.001$; et 39.1 ± 6.9% à 50.4 ± 9.9%, $p < 0.001$ respectivement). L'amplitude d'augmentation de la FEVG durant le suivi est significativement plus importante dans le groupe « taux élevé » de néprilysine comparativement aux autres groupes ($p = 0.022$ pour la variation relative et $p = 0.031$ pour la variation absolue de FEVG, tableau 2). Par conséquent les niveaux de FEVG au moment du suivi sont similaires entre les groupes.

Sur les analyses multivariées, les valeurs de néprilysine sont indépendamment associées avec une amélioration de la FEVG durant le suivi (tableau 4). Aucun événement ischémique n'a été rapporté durant le suivi. Une revascularisation coronarienne complémentaire, à distance de l'événement initial, a été réalisée chez six patients.

Tableau 4 : Évolution de la FEVG durant le suivi, analyse univariée et multivariée

	Correlation coefficient, [95%CI]	Univariate p.value	Multivariate beta coefficient, [95%CI]	Multivariate p.value
Age	-0.04 [-0.20, 0.12]	0.63		
Gender, male	0.97 [-4.30, 6.24]	0.71		
Hypertension	-0.16 [-4.34, 4.01]	0.94		
Diabetes mellitus	2.50 [-2.58, 7.59]	0.33		
Hypercholesterolemia	2.77 [-1.20, 6.74]	0.17		
Current smoking	-3.90 [-7.95, 0.17]	0.06	-3.41 [-7.35, 0.53]	0.09
Body Mass Index,	0.14 [-0.30, 0.58]	0.52		
Heart rate	0.13 [0.02, 0.24]	0.03	0.09 [-0.03, 0.20]	0.13
Systolic BP	0.04 [-0.04, 0.12]	0.30		
Diastolic BP	-0.03 [-0.14, 0.08]	0.57		
Anterior STEMI	1.79 [-2.30, 5.88]	0.38		
Symptoms to balloon	-0.17 [-0.55, 0.20]	0.36		
GFR	0.06 [-0.07, 0.19]	0.36		
log neprilysin	1.85 [0.31, 3.40]	0.02	1.62 [0.13, 3.11]	0.03
log NT-proBNP	-0.98 [-2.17, 0.22]	0.11	-0.99 [-2.12, 0.13]	0.08
log hs-cTnI	-0.43 [-1.26, 0.40]	0.30		

IV. DISCUSSION

Notre étude est la première à montrer que chez les patients admis pour un SCA ST+, ceux présentant des taux élevés de néprilysine sont significativement associés à une FEVG plus basse et ont tendance à avoir un VTDVG plus bas à la phase initiale. Elle a également montré que ces patients présentent une amélioration plus marquée de leur FEVG durant le suivi, en comparaison aux autres groupes. Ces résultats suggèrent que des taux élevés de néprilysine à la phase initiale pourraient permettre d'identifier les patients avec un myocarde sidéré en post SCA précoce et qui auraient une capacité de récupération de leur contractilité durant le suivi.

La néprilysine est une endopeptidase neutre qui dégrade de nombreux peptides vasoactifs endogènes, tels que les peptides natriurétiques, l'angiotensine II, l'endothéline 1, la bradykinine, la substance P et l'adrénomédulline (21). Ces molécules jouent un rôle probable dans l'activation neuro-hormonale post SCA. Dans notre étude, plus de la moitié des patients (55,9%) a un très faible taux de néprilysine à la phase initiale (inférieur au point d'entrée de gamme de 125 pg/mL). Dans une précédente étude, une série de mesures des taux de néprilysine sérique post SCA ST+ a montré des résultats comparables avec notre étude, avec des taux médians de néprilysine à la phase initiale de 88.3 pg/mL [écart inter-quartile : 14, 375.5]) (34).

Des taux bas de néprilysine ont été rapportés comme étant associés à des facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension artérielle (HTA) et le tabac, ainsi qu'une dysfonction diastolique VG dans une large cohorte de 1536 participants sans pathologie cardiovasculaire connue (taux médian de 3.9 ng/mL [écart inter-quartile : 1.0, 43.0 ng/mL] (35)). Bien que les taux de néprilysine plasmatique précédant l'évènement ischémique ne sont pas disponibles dans notre étude, on peut faire l'hypothèse que la plupart de nos patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire doivent avoir des taux basaux de néprilysine plus bas. Dans les deux études citées ci-dessus, les taux de néprilysine n'ont pas d'impact sur la survenue d'évènements cardiovasculaires durant le suivi. Ces études n'ont pas mis en évidence de lien entre le taux de néprilysine et la survenue d'évènements cardiovasculaires. Cela peut s'expliquer par le fait que la néprilysine dégrade des effecteurs possédant des actions opposées. En régulant positivement ou négativement, voire en inhibant ces effecteurs, l'action de la néprilysine peut donc avoir des effets bénéfiques ou délétères.

Il a également été montré une relation entre des taux élevés de néprilysine et la survenue d'évènements cardiovasculaires délétères dans des populations d'insuffisants cardiaques (36–38). Les effets bénéfiques de l'inhibition simultanée de la néprilysine et de l'angiotensine II dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée corroborent cette association (29). Le fait que la survenue d'évènements cardiovasculaires soit associée à des taux de néprilysine élevés ou non, peut être expliqué par les différentes populations étudiées et par l'existence de différents niveaux et modèles d'activation neuro-hormonale. Une dysfonction endothéliale et la vasoconstriction qui en découle sont fréquemment retrouvées chez les patients avec des facteurs de risque de coronaropathie (HTA, tabac, dyslipidémie) (39). Or la néprilysine dégrade des effecteurs ayant des propriétés vasodilatatrices. Ainsi on peut en déduire qu'une diminution des taux de néprilysine est secondaire à une altération de la vasomotricité. Dans le contexte de l'insuffisance cardiaque, l'augmentation des peptides natriurétiques favorise l'augmentation des taux de néprilysine. Ces concentrations élevées sont associées à des effets néfastes qui pourraient être prévenus par l'inhibition de la néprilysine (29).

Les patients que nous avons suivis en post SCA représentent une population différente de celles précédemment citées, tant dans leur profil hémodynamique que dans leur phénotype cardiaque. Dans le RVG post SCA, l'activation neuro-hormonale a un rôle prépondérant et notamment à partir de la seconde phase de prolifération et de réparation. La surcharge VG post SCA est responsable d'une augmentation de la production de pro-BNP par les cardiomyocytes ventriculaires (40). Le BNP circulant produit est alors dégradé par la néprilysine, inhibant ainsi son action natriurétique adaptative (41). Il existe des données controversées à propos de la capacité de prédire le RVG post SCA grâce aux taux de peptides natriurétiques à la phase initiale (42–44). De même, nous n'avons pas observé de corrélation

entre le taux initial de néprilysine et le RVG durant le suivi. Ces résultats, en accord avec ceux d'une étude précédente (34), suggèrent que la néprilysine n'est probablement pas un biomarqueur précoce de RVG post SCA.

L'inhibition de la néprilysine en post SCA a néanmoins un rôle. Plusieurs études sur des modèles animaux mais également humains se sont intéressées à cet impact. Dans un modèle murin, le LCZ696 a montré une amélioration significative de la fonction systolique VG en post SCA mais également une réduction des tachycardies ventriculaires induites (45). Chez l'homme, l'étude PARADISE-MI ne montre pas de supériorité significative sur les décès cardio-vasculaires, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou le développement d'une insuffisance cardiaque symptomatique mais une tendance à la réduction de ces évènements. Elle révèle également une différence significative sur les critères secondaires (survenue de décès cardiovasculaires et hospitalisations totales pour insuffisance cardiaque, infarctus ou accident vasculaire cérébral, ainsi que la fréquence des évènements liés à l'apparition d'une insuffisance cardiaque) (33).

Contrairement aux autres travaux, nous avons évalué les modifications dynamiques des volumes et de la fonction VG au cours du suivi. Dans notre étude, les patients avec les taux les plus élevés de néprilysine, ont présenté des FEVG significativement plus basses ainsi qu'une tendance à des VTDVG plus faibles à la phase initiale. Ces patients ont également une augmentation significative de leur FEVG durant le suivi, en comparaison aux autres groupes. Ces résultats soulèvent l'hypothèse que chez les patients ayant eu une revascularisation optimale, les taux élevés de néprilysine seraient liés à une sidération myocardique initiale ainsi qu'à une capacité de récupération de la fonction systolique durant le suivi.

Une explication possible de nos résultats est une élévation précoce des taux de BNP chez les patients présentant une sidération myocardique étendue post SCA. En réponse, cela mènerait à la stimulation de la néprilysine, et par conséquent à une diminution des taux de BNP au moment du prélèvement. Une autre possibilité est que cette élévation est la conséquence des effets propres à la néprilysine et témoigne de l'activation neuro-hormonale post SCA. Bernelin et al. ont montré une diminution non significative des taux de néprilysine post SCA, entre la phase initiale et à un mois (34). Le faible effectif de cette étude (n = 21) peut expliquer l'absence de significativité. Ce travail a évalué les volumes et les fonctions systoliques et diastoliques VG à seulement un mois. Cette durée courte de suivi n'a par conséquent pas permis d'analyser l'évolution de ces paramètres. Dans notre étude la néprilysine n'a été dosée qu'à l'admission. Par conséquent, il est impossible d'évaluer l'impact de l'évolution des taux de néprilysine. Étudier l'évolution des concentrations de néprilysine et

des paramètres d'imagerie cardiaque en post SCA, durant le suivi d'une cohorte plus large pourrait être intéressant.

Notre étude présente plusieurs limites. Notre analyse n'a inclus qu'un petit nombre de patients. La population est hautement sélectionnée car nous n'avons inclus que les patients ayant eu une revascularisation optimale, ne présentant pas de FEVG sévèrement altérée ni de signes d'insuffisance cardiaque, et pour lesquels le bilan paraclinique initial et de suivi sont complets. A cause du taux élevé d'abandon, un biais de sélection ne peut pas être exclus. Dans ce contexte, nos résultats ne pourraient pas être généralisés à l'ensemble de la population de SCA ST+. De plus la néprilysine a des effets pléiotropes complexes et est impliquée dans différentes voies de signalisation. Notre étude n'a donc pas pu évaluer les bases physiopathologiques de nos résultats. Enfin il n'existe pas de corrélation entre les concentrations circulantes de néprilysine et son activité (46), ainsi qu'aux taux de peptides natriurétiques (35). Cela témoigne également de la complexité des mécanismes, de la régulation et des effets de la néprilysine à l'échelle de l'organisme.

V. CONCLUSION

Notre étude a montré que, dans une population sélectionnée ayant bénéficié d'une revascularisation myocardique dans le cadre d'un SCA ST+, des taux élevés de néprilysine plasmatique sont associés à une FEVG plus basse à la phase initiale, une tendance à un VTDVG plus faible et une plus grande capacité d'amélioration de la FEVG durant le suivi. Ces résultats suggèrent que des taux élevés de néprilysine pourraient permettre d'identifier les patients dont le myocarde serait sidéré précocement après le SCA. Ces mêmes patients présenteraient une certaine capacité de récupération contractile pouvant mener à une amélioration de leur FEVG durant le suivi. Si cette hypothèse est confirmée par des travaux de plus grande ampleur, la mesure des taux de néprilysine pourrait aider à identifier les patients avec une FEVG diminuée à la phase initiale et avec un potentiel d'amélioration au cours du suivi.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 7 janv 2018;39(2):119-77.

2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J. 7 nov 2016;37(42):3232-45.

3. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with STEMI and NSTEMI. Am J Med. janv 2011;124(1):40-7.

4. Jernberg T. Swedeheart Annual Report 2015. In: Karolinska University Hospital, Huddinge, 14186 Stockholm; 2016.

5. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, Juillière Y, Donal E, Magne J, et al. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Rouet P, éditeur. PLOS ONE. 30 déc 2016;11(12):e0168349.

6. Savoye C, Equine O, Tricot O, Nugue O, Segrestin B, Sautière K, et al. Left Ventricular Remodeling After Anterior Wall Acute Myocardial Infarction in Modern Clinical Practice (from the REmodelage VEntriculaire [REVE] Study Group). Am J Cardiol. nov 2006;98(9):1144-9.

7. Dorn GW. Novel pharmacotherapies to abrogate postinfarction ventricular remodeling. Nat Rev Cardiol. avr 2009;6(4):283-91.

8. St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, Goldman S, Plappert T, Braunwald E, et al. Left Ventricular Remodeling and Ventricular Arrhythmias After Myocardial Infarction. Circulation. 27 mai 2003;107(20):2577-82.

9. Rodriguez-Palomares JF, Gavara J, Ferreira-González I, Valente F, Rios C, Rodríguez-García J, et al. Prognostic Value of Initial Left Ventricular Remodeling in Patients With Reperfused STEMI. JACC Cardiovasc Imaging. déc 2019;12(12):2445-56.

10. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol. mars 2000;35(3):569-82.

11. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. Circulation. avr 1990;81(4):1161-72.

12. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left

ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669–677.

13. Frangogiannis NG. Pathophysiology of Myocardial Infarction. Compr Physiol. 2015;5:35.

14. Palardy M, Ducharme A, O'Meara E. Inhibiting the renin-angiotensin system with ACE inhibitors or ARBs after MI. Curr Heart Fail Rep. déc 2007;4(4):190-7.

15. Beygui F, Cayla G, Roule V, Roubille F, Delarche N, Silvain J, et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. avr 2016;67(16):1917-27.

16. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Liu L, Rosenberg Y, Shah PK, et al. Effect of Beta-Blocker Dose on Survival After Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. sept 2015;66(13):1431-41.

17. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: The Randomized Double-Blind Reminder Study. Eur Heart J. 2 sept 2014;35(34):2295-302.

18. Indications for ACE Inhibitors in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction: Systematic Overview of Individual Data From 100 000 Patients in Randomized Trials. Circulation. 9 juin 1998;97(22):2202-12.

19. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, et al. Changes in Ventricular Size and Function in Patients Treated With Valsartan, Captopril, or Both After Myocardial Infarction. Circulation. 28 juin 2005;111(25):3411-9.

20. Lin X, Hänze J, Heese F, Sodmann R, Lang RE. Gene Expression of Natriuretic Peptide Receptors in Myocardial Cells. Circ Res. oct 1995;77(4):750-8.

21. Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation: Natriuretic peptide metabolism. FEBS J. juin 2011;278(11):1808-17.

22. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined Neprilysin and Renin-Angiotensin System Inhibition for the Treatment of Heart Failure. JACC Heart Fail. déc 2014;2(6):663-70.

23. Woods RL. CARDIOPROTECTIVE FUNCTIONS OF ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE AND B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE: A BRIEF REVIEW. Clin Exp Pharmacol Physiol. nov 2004;31(11):791-4.

24. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696, a Novel Dual-Acting Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNi). J Clin Pharmacol. avr 2010;50(4):401-14.

25. Docherty KF, Campbell RT, Brooksbank KJM, Godeseth RL, Forsyth P, McConnachie A, et al. Rationale and methods of a randomized trial evaluating the effect of neprilysin inhibition on left ventricular remodelling. ESC Heart Fail. févr 2021;8(1):129-38.

26. Cruden NLM, Fox KAA, Ludlam CA, Johnston NR, Newby DE. Neutral Endopeptidase Inhibition Augments Vascular Actions of Bradykinin in Patients Treated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. Hypertension. déc 2004;44(6):913-8.

27. Wilkinson IB, McEniery CM, Bongaerts KH, MacCallum H, Webb DJ, Cockcroft JR. Adrenomedullin (ADM) in the human forearm vascular bed: effect of neutral endopeptidase inhibition and comparison with proadrenomedullin NH 2 -terminal 20 peptide (PAMP): Adrenomedullin and PAMP. Br J Clin Pharmacol. août 2001;52(2):159-64.

28. Kostis J. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. Am J Hypertens. févr 2004;17(2):103-11.

29. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 11 sept 2014;371(11):993-1004.

30. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau J-L, et al. Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation. 20 août 2002;106(8):920-6.

31. Martens P, Beliën H, Dupont M, Vandervoort P, Mullens W. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. Cardiovasc Ther. août 2018;36(4):e12435.

32. Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Butler J, Chioncel O, et al. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). :128.

33. Résultats de l'étude PARADISE-MI. Présentés par Dr. Marc Pfeffer à l'American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session (ACC 2021), May 15, 2021.

34. Bernelin H, Mewton N, Si-Mohamed S, Croisille P, Rioufol G, Bonnefoy-Cudraz E, et al. Neprilysin levels at the acute phase of ST-elevation myocardial infarction. Clin Cardiol. janv 2019;42(1):32-8.

35. Reddy YNV, Iyer SR, Scott CG, Rodeheffer RJ, Bailey K, Jenkins G, et al. Soluble Neprilysin in the General Population: Clinical Determinants and Its Relationship to Cardiovascular Disease. J Am Heart Assoc [Internet]. 6 août 2019 [cité 2 sept 2021];8(15). Disponible sur: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.012943

36. Bayés-Genís A, Barallat J, Galán A, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, et al. Soluble Neprilysin Is Predictive of Cardiovascular Death and Heart Failure Hospitalization in Heart Failure Patients. J Am Coll Cardiol. févr 2015;65(7):657-65.

37. Bayés-Genís A, Barallat J, Pascual-Figal D, Nuñez J, Miñana G, Sánchez-Mas J, et al. Prognostic Value and Kinetics of Soluble Neprilysin in Acute Heart Failure. JACC Heart Fail. août 2015;3(8):641-4.
38. Núñez J, Núñez E, Barallat J, Bodí V, Miñana G, Pastor MC, et al. Serum Neprilysin and Recurrent Admissions in Patients With Heart Failure. J Am Heart Assoc [Internet]. 2 août 2017 [cité 2 sept 2021];6(8). Disponible sur: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.005712
39. Rainer H, Anamaria W, Stephan G, Axel L, Jürgen H, Sandra E, et al. Effect of Exercise on Coronary Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2000;7.
40. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Monitoring B-type natriuretic peptide in patients undergoing therapy with neprilysin inhibitors. An emerging challenge? Int J Cardiol. sept 2016;219:111-4.
41. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. In: Schmidt HHHW, Hofmann F, Stasch J-P, éditeurs. cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009 [cité 2 sept 2021]. p. 341-66. (Hofmann FB. Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 191). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-68964-5_15
42. Hole T. N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts two-year remodelling in patients with acute transmural myocardial infarction. Eur Heart J. mars 2004;25(5):416-23.
43. Manhenke C, Ueland T, Jugdutt BI, Godang K, Aukrust P, Dickstein K, et al. The relationship between markers of extracellular cardiac matrix turnover: infarct healing and left ventricular remodelling following primary PCI in patients with first-time STEMI. Eur Heart J. 2 févr 2014;35(6):395-402.
44. Urbano-Moral JA, Lopez-Haldon JE, Fernandez M, Mancha F, Sanchez A, Rodriguez-Puras MJ, et al. Prognostic value of different serum biomarkers for left ventricular remodelling after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Heart. 1 août 2012;98(15):1153-9.
45. Chang P-C, Lin S-F, Chu Y, Wo H-T, Lee H-L, Huang Y-C, et al. LCZ696 Therapy Reduces Ventricular Tachyarrhythmia Inducibility in a Myocardial Infarction-Induced Heart Failure Rat Model. Cardiovasc Ther. 1 juill 2019;2019:1-9.
46. Vodovar N, Séronde M-F, Laribi S, Gayat E, Lassus J, Januzzi JL, et al. Elevated Plasma B-Type Natriuretic Peptide Concentrations Directly Inhibit Circulating Neprilysin Activity in Heart Failure. JACC Heart Fail. août 2015;3(8):629-36

VII. ANNEXES

Legallois *et al. BMC Cardiovascular Disorders* (2020) 20:316
https://doi.org/10.1186/s12872-020-01578-y

BMC Cardiovascular Disorders

RESEARCH ARTICLE Open Access

Serum neprilysin levels are associated with myocardial stunning after ST-elevation myocardial infarction

Damien Legallois[1*], Clémence Macquaire[2], Amir Hodzic[3], Stéphane Allouche[4], Ismaïl El Khouakhi[2], Alain Manrique[5], Paul Milliez[1], Eric Saloux[1] and Farzin Beygui[1,6]

Abstract

Background: Left ventricular remodeling following ST-elevation myocardial infarction (STEMI) is associated with poor outcome, including heart failure (HF). Neprilysin inhibition leads to improved outcome in patients with altered left ventricular ejection fraction (LVEF).

Methods: We aimed to assess the association between serum levels of neprilysin and left ventricular (LV) volumes, function and remodeling in STEMI patients with successful myocardial reperfusion and no clinical sign of HF. Sixty-eight patients were admitted for STEMI and had both plasma neprilysin measurement at baseline and 3D transthoracic echocardiogram at baseline and after a median follow-up of 7 months. We compared 3 groups: a group with a low-level of plasma neprilysin (< 125 pg/mL, i.e. the lower limit of detection of the assay) and the two other groups were defined as being below or above the median value of the remaining samples.

Results: Median age was 58.5 ± 12.8 years and 56 (82.4%) were men. Median LVEF was 45.0 ± 8.5%. Baseline characteristics were comparable between groups (low-level of neprilysin group [≤125 pg/mL, $n = 38$], medium-level of neprilysin group [126–450 pg/mL, $n = 15$] and a high-level group [> 450 pg/mL, n = 15]). At baseline there was a non-significant trend towards lower end-diastolic volume ($p = 0.07$) but significantly lower LVEF in the high neprilysin group (46.4 ± 8.3%, 47.1 ± 8.1% and 39.1 ± 6.9%, $p < 0.01$). At follow-up, the magnitude of LVEF increase was significantly more important in the high neprilysin group compared to the other groups ($p = 0.022$ for relative change in LVEF and 6.6 ± 7.3%, 3.6 ± 9.0% and 11.3 ± 8.4%, $p = 0.031$ for absolute change in LVEF) resulting in similar LVEF levels at follow-up between all groups (53.0 ± 8.9%, 50.6 ± 9.7% and 50.4 ± 9.9%, $p = 0.55$).

Conclusions: Initial high neprilysin levels may identify patients with stunned myocardium early after STEMI, with a recovery of contractility leading to improved LVEF at follow-up. Future studies will have to assess the role of neprilysin in the setting of STEMI and the potential benefit of its blockade.

Keywords: Neprilysin, ST-elevation myocardial infarction, Left ventricular remodeling

* Correspondence: damien.legallois@unicaen.fr
[1]Department of Cardiology, EA4650 Signalisation, Electrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique (SEILIRM), FHU REMOD-VHF, Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, 14000 Caen, France
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Despite widespread urgent coronary revascularization in the setting of ST-elevation myocardial infarction (STEMI), subsequent left ventricular remodeling (LVR) remains common [1, 2] and associated with mortality, heart failure (HF) and ventricular arrhythmia [3]. LVR is the consequence of cellular and histological modifications, such as myocyte hypertrophy, apoptosis and extracellular matrix remodeling [4]. These phenomena are induced by deleterious adaptive mechanical and neurohormonal responses, including the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) [5]. Early angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition following STEMI associated with a significant reduction in mortality [6] and decreased LVR through suppression of the activity of the RAAS [7] is to be considered in all STEMI patients [8]. Neprilysin is a neutral endopeptidase that degrades several endogenous vasoactive peptides, such as bradykinin, natriuretic peptides and adrenomedullin [9, 10]. Its inhibition interacts with the RAAS, increasing angiotensin-II blood concentrations as compared with placebo, indicative of blockade of the angiotensin-II receptor type 1 (AT1) receptor [11]. In the PARADIGM-HF trial [12], neprilysin inhibition combined with inhibition of AT1 receptors was superior to ACE inhibition by enalapril in reducing both the risks of death and hospitalization for HF in patients with HF and reduced LVEF. In a recent study, the use of an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor yielded a significant decrease in left ventricular (LV) volumes at 4 months in the same HF population [13]. There is no data available about the relationship between baseline neprilysin levels and LVR after STEMI. The aim of the present study was to assess the association between serum levels of neprilysin and LV volumes, function and remodeling in STEMI patients at baseline and 6 ± 1 month follow-up.

Methods

This study was a prospective, observational multicenter study that included consecutive patients admitted for STEMI and treated with either primary percutaneous coronary intervention (pPCI) or rescue PCI after unsuccessful fibrinolysis therapy, from January 2017 to October 2018. Inclusion criteria were as follows: age ≥ 18 years, chest pain associated with an ECG with ST-segment elevation (either > 1 mm in ≥2 contiguous limb leads or > 2 mm in ≥2 contiguous precordial leads or new left bundle branch block or new significant Q wave). Criteria for exclusion were unsuccessful revascularization (residual stenosis > 30% in the culprit lesion and/or thombolysis in myocardial infarction flow < 3), clinical signs of HF as defined by Killip Kimball class≥II, non-related heart conditions with estimated life expectancy < 12 months and follow-up planned in another center. Informed consent was obtained from the patients. The study complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee (protocol number A14-D17-VOL.20).

On admission, routine blood samples were drawn and collected in tubes containing lithium heparin, ethylenediaminetetraacetic acid or spray-coated silica, centrifuged for 12 min at 2000 g at room temperature then assayed for routine biological measurement. The remaining plasma and serum were stored at − 80 °C until use. Neprilysin was measured on remaining plasma samples in duplicate using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Human Neprilysin DuoSet ELISA, RD systems, Minneapolis, USA) according to the manufacturer's instructions. Data were linearized by plotting the log of neprilysin concentrations versus the log of the optical density and the best fit line was determined by regression analysis. Other measurements specific to the present study included high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) (Dxi Beckman Coulter) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) (Cobas e-411, Roche). Minimum sensitivity and upper limit of detection were 2.3–27027 pg/mL for hs-cTnI, 5–35000 pg/mL for NT-proBNP, and 125–8000 pg/mL for neprilysin; values higher than the upper limit of detection were manually diluted for neprilysin. The highest intra- and inter-assay coefficients of variation were 3.9 and 5.1% for hs-cTnI and 2,7% and 4,6% for NT-proBNP. The recommended diagnostic threshold for the diagnosis of acute myocardial infarction was hs-cTnI > 17.5 pg/mL.

A total of 94 patients with STEMI underwent successful revascularization during the inclusion period. All included subjects had a complete 3D-transthoracic echocardiogram within 48 h. Transthoracic echocardiograms was planned at 6 months after STEMI, as a part of routine follow-up. All echocardiograms were performed using an ultrasonic device system (EPIQ 7G, Phillips Healthcare, Best, Netherlands) and were obtained by experienced ultrasonographers who were unaware of neprilysin measurement results. A standard imaging protocol was used with 4-chamber, 2-chamber apical, and long and short axis parasternal views. Left ventricle end-diastolic volume (EDV), left ventricle end-systolic volume (ESV)) and LVEF were measured with 3D method, using Intellispace Cardiovascular software (Philips Healthcare, Best, Netherlands) and TomTec software (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschlessheim, Germany).

The sample size was estimated based on the assumption of a normal distribution for most variables, either as such or after log-transformation by the inclusion of ≥60 patients. The study was designed to compare 3 groups based on the tertiles of neprilysin concentration in our population. However, because of the skewed distribution of neprilysin values, we decided to define the lowest

group by those with levels < 125 pg/mL (i.e. the lower limit of detection of the essay) and to divide the remaining patients into two other groups according to median neprilysin concentration value (450 pg/mL) when quantifiable. Qualitative variables are shown as count and frequency (%). Quantitative variables are presented as mean ± SD or median and interquartile ranges when they had a skewed distribution. Continuous variables were compared using either ANOVA or Kruskall-Wallis test and categorical variables were compared by the $\chi 2$ test or Fisher's exact test, where adapted. Biomarkers levels with skewed distribution were log-transformed before being used as continuous variables in statistical analyses. Spearman correlation coefficient was used to assess the correlation between non-normally distributed quantitative parameters. Statistical tests were 2-sided and used a significance threshold of $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using R version 3.4.4 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Among the 94 patients with complete 3D-transthoracic echocardiogram at baseline, two patients died during follow-up. Out of the remaining 92 patients, 14 did not attend follow-up echocardiogram, 3 were excluded due to poor quality of echocardiographic images and 7 were retrospectively excluded because of a loss of blood samples (Fig. 1). A total of 68 patients with complete biological data and both initial and follow-up echocardiography was included in the analyis. Baseline characteristics are depicted in Table 1. Median age was 58.5 ± 12.8 years and 56 (82.4%) were men. Baseline LVEF was 45.0 ± 8.5% (Table 2). Drug therapy at baseline and at follow-up is depicted in Table 3. The mean follow-up time was 7 months [6 to 10 months].

As shown in Table 1, baseline characteristics were comparable between groups (low-level of neprilysin group [≤125 pg/mL, $n = 38$], medium-level of neprilysin group [126–450 pg/mL, $n = 15$] and a high-level group [> 450 pg/mL, n = 15]). Similarly, as shown in Table 2, baseline NT-proBNP levels and hs-cTnI levels were similarly distributed between groups with no correlation between the levels of the two latter and neprilysin levels (r = 0.06 and r = 0.08, respectively). The relationship between neprilysin levels and the changes of LV volumes between baseline and follow-up is depicted in Fig. 2. There were no significant correlation between levels of NT-proBNP, hs-cTnI or neprilysin and the EDV change between baseline and follow-up (r = 0.07, r = 0.09 and r = 0.07, respectively). At baseline there was a non-significant trend towards lower EDV but significantly lower LVEF in the high neprilysin group ($p = 0.07$ and $p < 0.01$, respectively, vs. other groups, Table 2 and Figs. 3 and 4). During follow-up, LVEF increased in both low and the high neprilysin level groups (46.4 ± 8.3% to 53.0 ± 8.9%, $p < 0.001$; and 39.1 ± 6.9% to 50.4 ± 9.9%, $p < 0.001$ respectively). The magnitude of LVEF increase during follow-up was significantly more important in the high neprilysin group compared to the other groups ($p = 0.022$ for relative and $p = 0.031$ for absolute change in

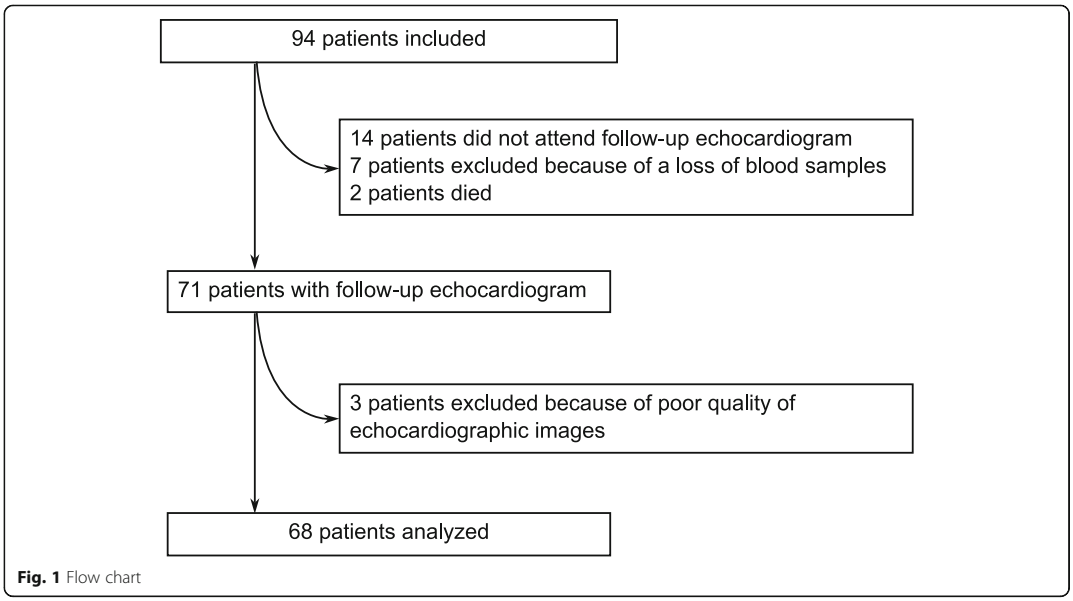


Fig. 1 Flow chart

Table 1 Baseline characteristics according to neprilysin levels

	Overall ($n = 68$)	Neprilysin level ≤ 125 pg/mL ($n = 38$)	Neprilysin level 126–450 pg/mL ($n = 15$)	Neprilysin level > 450 pg/mL ($n = 15$)	Overall *p*.value	Highest-level vs. lower groups *p*.value
Age, years	58.5 ± 12.8	59.8 ± 11.7	54.8 ± 9.8	60.5 ± 16.8	0.37	0.58
Gender, male	56 (82.4%)	31 (81.6%)	13 (86.7%)	12 (80.0%)	0.88	1
Hypertension	25 (36.8%)	11 (28.9%)	6 (40.0%)	8 (53.3%)	0.25	0.23
Diabetes mellitus	13 (19.1%)	7 (18.4%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	0.99	1
Hypercholesterolemia	33 (48.5%)	19 (50.0%)	6 (40.0%)	8 (53.3%)	0.74	0.90
Current smoking	43 (63.2%)	26 (86.4%)	8 (53.3%)	9 (60.0%)	0.57	1
Body Mass Index, kg/m2	26.1 [24.0, 29.4]	26.0 [23.6, 29.3]	28.5 [26.3, 29.3]	25.8 [23.4, 30.0]	0.45	0.75
Heart rate, bpm	77 ± 17	75 ± 15	80 ± 19	78 ± 20	0.62	0.77
Systolic BP, mmHg	142 ± 25	145 ± 28	134 ± 22	145 ± 22	0.39	0.65
Diastolic BP, mmHg	85 ± 19	87 ± 16	78 ± 21	86 ± 22	0.26	0.83
Anterior STEMI	27 (39.7%)	15 (39.5%)	6 (40.0%)	6 (40.0%)	1	1
Symptoms to balloon, hours	4.7 [3.1, 8.7]	4.5 [3.2, 6.0]	3.7 [2.7, 8.6]	6.8 [3.9, 10.8]	0.36	0.18
Thrombolysis	2 (2.9%)	1 (2.6%)	0	1 (6.7%)	0.69	0.40
GFR, mL/min/1.73m^2	93 ± 17	91 ± 16	96 ± 19	93 ± 16	0.65	0.88

BP blood pressure, *GFR* glomerular filtration rate, *STEMI* ST-elevation myocardial infarction

LVEF, Table 2) resulting in similar LVEF levels at follow-up between all groups. Neprilysin values were independently associated with an improvement of LVEF during follow-up in multivariate analysis (Table 4). There was no ischemic event during follow-up. Six patients underwent planned coronary revascularization after the index hospitalization.

Discussion

The present study is the first to show that after admission for STEMI highest levels of plasma neprilysin are associated with lower LVEF and a trend towards lower EDV at baseline, and higher magnitude of improvement of LVEF at follow-up when compared to other groups. These findings suggest that high neprilysin levels may

Table 2 Biological and echocardiographic data according to neprilysin levels. ***$p < 0.001$ vs. baseline

	Overall ($n = 68$)	Neprilysin level ≤ 125 pg/mL ($n = 38$)	Neprilysin level 126–450 pg/mL ($n = 15$)	Neprilysin level > 450 pg/mL ($n = 15$)	Overall *p*.value	Highest-level vs. lower groups *p*.value
At baseline						
NT-proBNP, pg/mL	187 [64, 790]	184 [66, 1155]	287 [87, 566]	217 [65, 1103]	0.77	0.47
hs-cTnI, pg/mL	1947 [159, 9948]	1511 [156, 9794]	1136 [327, 6711]	2765 [574, 10,492]	0.64	0.38
Neprilysin, pg/mL	125 [125, 432]	–	350 [183, 411]	1070 [781, 1824]		
At baseline						
EDV, mL/m^2	53.8 ± 13.0	55.1 ± 12.4	56.0 ± 13.5	48.3 ± 13.3	0.18	0.07
ESV, mL/m^2	28.2 [22.4, 34.7]	27.8 [23.2, 34.9]	28.8 [24.3, 32.8]	28.5 [21.1, 36.0]	0.97	0.82
LVEF, %	45.0 ± 8.5	46.4 ± 8.3	47.1 ± 8.1	39.1 ± 6.9	< 0.01	< 0.01
At follow-up						
EDV, mL/m^2	56.6 ± 15.0	57.8 ± 13.6	58.7 ± 19.9	51.6 ± 12.6	0.35	0.15
%increase in EDV	4.6 [−8.6, 18.6]	−0.1 [8.9, 17.4]	5.9 [−11.4, 22.1]	10.7 [−5.3, 20.5]	0.69	0.39
ΔEDV, mL/m^2	5.4 ± 23.2	5.5 ± 22.7	5.4 ± 28.6	5.1 ± 20.0	1	0.96
ESV, mL/m^2	25.4 [19.0, 34.8]	25.8 [19.6, 32.7]	25.9 [18.9, 36.5]	25.1 [19.1, 32.3]	0.91	0.66
%increase in ESV	−14.3 [−23.3, 10.5]	−10.9 [−22.1, 9.7]	−11.1 [−27.0, 28.8]	−15.2 [−24.2, 1.6]	0.69	0.44
ΔESV, mL/m^2	−4.2 ± 17.7	−3.7 ± 17.3	−0.8 ± 20.9	−8.9 ± 15.4	0.46	0.26
LVEF, %	51.9 ± 9.2***	53.0 ± 8.9***	50.6 ± 9.7	50.4 ± 9.9***	0.55	0.49
%increase in LVEF	17.7 ± 22.0	16.0 ± 19.4	9.1 ± 21.5	30.3 ± 24.5	0.022	0.01
ΔLVEF, %	7.0 ± 8.3	6.6 ± 7.3	3.6 ± 9.0	11.3 ± 8.4	0.031	0.02

EDV end-diastolic volume, *ESV* end-systolic volume, *hs-cTnI* high-sensibility cardiac troponin I, *LVEF* left ventricular ejection fraction

Table 3 Drug therapy according to neprilysin levels, at baseline and at follow-up

	Overall (*n* = 68)	Neprilysin level ≤ 125 pg/mL (*n* = 38)	Neprilysin level 126–450 pg/mL (*n* = 15)	Neprilysin level > 450 pg/mL (*n* = 15)	Overall *p*.value	Highest-level vs. lower groups *p*.value
At baseline						
antiplatelet agent	6 (8.8%)	2 (5.3%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)	0.23	0.23
beta-blocker	3 (4.4%)	2 (5.3%)	0	1 (6.7%)	0.63	1
ACEI/ARB/MRA	18 (26.5%)	8 (21.1%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)	0.53	0.73
statins	17 (25.0%)	9 (23.7%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)	0.97	1
diuretics	7 (10.3%)	3 (7.9%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0.77	1
At follow-up						
antiplatelet agent	68 (100.0%)	38 (100.0%)	15 (100.0%)	15 (100.0)%	–	
beta-blocker	64 (94.1%)	36 (94.7%)	14 (93.3%)	14 (93.3%)	0.98	1
ACEI/ARB/MRA	52 (76.5%)	30 (78.9%)	12 (80.0%)	10 (66.7%)	0.60	0.51
statins	65 (95.6%)	37 (97.4%)	15 (100.0%)	13 (86.7%)	0.15	0.24
diuretics	11 (16.2%)	7 (18.4%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0.86	1

identify patients with stunned myocardium early after STEMI, with a recovery of contractility leading to improved LVEF at follow-up.

Neprilysin is a neutral endopeptidase that degrades several endogenous vasoactive peptides, such as natriuretic peptides, Angiotensin-II, Endothelin-1, bradykinin, substance P and adrenomedullin [9, 10] which may be involved in the post STEMI neurohormonal activation. More than half of the patients (55.9%) had a very low levels of neprilysin at baseline, below the measurement threshold of 125 pg/mL in the present study. Serial measurements of serum neprilysin concentration following STEMI in a prior study have shown comparable results to our study with a median initial neprilysin level of 88.3 pg/mL [IQR: 14, 375.5]) [14]. Low levels of neprilysin have been reported to be associated with cardiovasciular risk factors such as hypertension and smoking as well as diastolic left ventricular dysfunction in a large community-based cohort of 1536 participants without known cardiovascular disease (median of 3.9 ng/mL [IQR: 1.0, 43.0 ng/mL] [15]). The latter two studies failed to show an impact of neprilysin levels on outcome. These

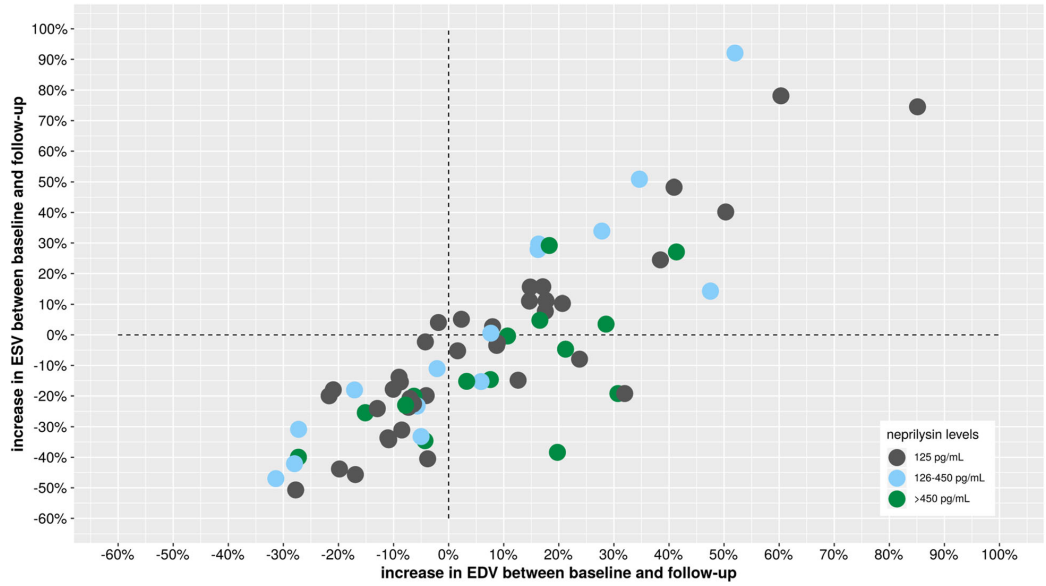


Fig. 2 Relationship between plasma neprilysin level at admission and changes regarding left ventricular volumes between baseline and follow-up

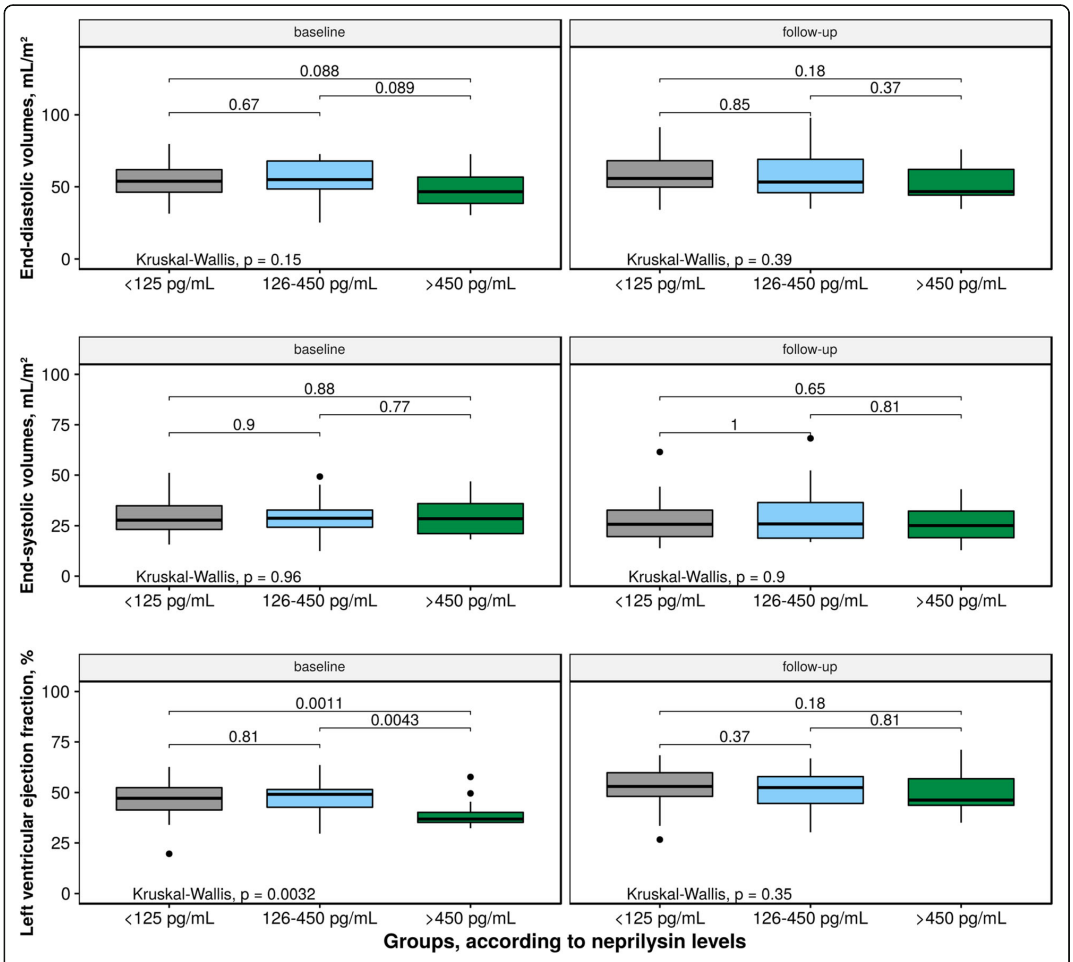


Fig. 3 Left ventricular volumes and ejection fraction at baseline and during follow-up

data support a complex relationship between neprilysin levels and cardiac functional or structural compromise in possibly different directions in different conditions. Such complex relationship is not paradoxical as neprilysin degrades effectors with opposite effects. Its action, up- or down-regulation, and maybe inhibition may therefore lead potentially to either beneficial or detrimental effects.

After STEMI, early neurohormonal activation occurs in order to maintain hemodynamic homeostasis [16]. Our study was limited to patients without HF or severely reduced LVEF. We found a mild increase in natriuretic peptides levels and mildy reduced LVEF in the study population. Neprilysin catalyzes the degradation of several vasodilator peptides, especially natriuretic peptides but also bradykinin, substance P, and adrenomedullin [17]. It is likely that the increase of the level of these peptides is at least partly related to a decrease of plasma neprilysin concentrations although the direction of such relationship could not be identified. In the above mentioned large community-based cohort, excluding patients with a LVEF< 45%, low neprilysin levels were associated with higher prevalence of smokers, hypertension, dyslipidemia and impaired diastolic function [15]). Although the level of plasma neprilysin were not available before the onset of STEMI in our study, it may be speculated that most patients included in our analysis, with cardiovascular risk factors, may have had low levels of neprilysin prior to acute myocardial infarction.

The associations between low soluble neprilysin levels and an adverse cardiometabolic and smoking profile in

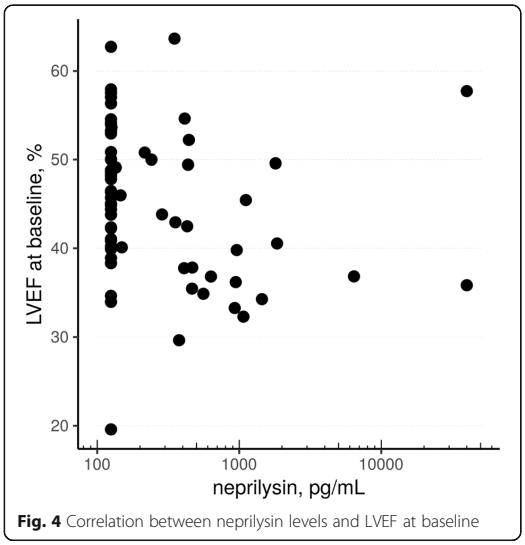


Fig. 4 Correlation between neprilysin levels and LVEF at baseline

the general population on one hand and the association between high levels and poor outcome [18–20] as well as the beneficial effect of simultaneous neprylisin and angiotensinII inhibition in HF with altered LVEF populations [12] may be explained by different populations and different levels and patterns of neurohormonal activation. Endothelial dysfunction and the subsequent vasoconstriction, are common findings in patients with coronary artery disease risk factors (hypertension, smoking, dyslipidemia) [21]. Neprilysin degrades atrial natriuretic peptide which is a key signaling pathway in blood pressure regulation [22]. The association between such risk factors and the lower levels of neprilysin in the general population may be explained by the down-regulation of neprilysin in this setting to counteract impaired vasomotion, while in the setting of HF, high levels of neprilysin, upregulated by the increase of natriuretic peptides levels, are associated with detrimental effects which may be prevented by its inhibition [12].

The present STEMI population is different from both the general population and the chronic or acute HF patient populations. Hemodynamic status and the evolution of cardiac volumes and function are obviously different between patients without cardiovascular disease, with subclinical diastolic LV dysfunction, HF with preserved or decresed LVEF and finally the acute ischemic injury and LV overload of STEMI. The impact of neurohormonal activation after STEMI on cardiac remodeling increases as the reparative and proliferative phases begin. The post STEMI left ventricular overload leads to increased proBNP production by left ventricular cardiomyocytes [23]. Neprilysin clears BNP from circulation, resulting in a limitation of its adaptative natriuretic action [22]. There are controversial data about the ability of natriuretic peptides levels at admission to predict LVR following STEMI [24–26]. Our study, in concordance with prior studies, showed that soluble neprilysin levels were not correlated to natriuretic peptide levels [15] at the time of measurement, early after STEMI. Accordingly, we observed no correlation between initial assessment of neprilysin levels and adverse remodeling

Table 4 LVEF improvement at follow-up: univariate and multivariate analysis

	Correlation coefficient, [95%CI]	Univariate *p*.value	Multivariate beta coefficient, [95%CI]	Multivariate *p*.value
Age	−0.04 [−0.20, 0.12]	0.63		
Gender, male	0.97 [−4.30, 6.24]	0.71		
Hypertension	− 0.16 [−4.34, 4.01]	0.94		
Diabetes mellitus	2.50 [−2.58, 7.59]	0.33		
Hypercholesterolemia	2.77 [−1.20, 6.74]	0.17		
Current smoking	−3.90 [−7.95, 0.17]	0.06	−3.41 [−7.35, 0.53]	0.09
Body Mass Index,	0.14 [−0.30, 0.58]	0.52		
Heart rate	0.13 [0.02, 0.24]	0.03	0.09 [−0.03, 0.20]	0.13
Systolic BP	0.04 [−0.04, 0.12]	0.30		
Diastolic BP	−0.03 [− 0.14, 0.08]	0.57		
Anterior STEMI	1.79 [−2.30, 5.88]	0.38		
Symptoms to balloon	−0.17 [−0.55, 0.20]	0.36		
GFR	0.06 [−0.07, 0.19]	0.36		
log neprilysin	1.85 [0.31, 3.40]	0.02	1.62 [0.13, 3.11]	0.03
log NT-proBNP	−0.98 [−2.17, 0.22]	0.11	−0.99 [− 2.12, 0.13]	0.08
log hs-cTnI	−0.43 [−1.26, 0.40]	0.30		

during follow-up. These results, in concordance with a prior study [14] suggest that neprilysin may not be an early biomarker of adverse remodeling after STEMI. Unlike the prior study, we assessed dynamic changes of LV volumes and function. The lower LVEF observed in STEMI patients with the highest levels of neprilysin in our study was driven by a non-significant lower EDV at baseline. Interestingly, these patients showed significant improvement of LVEF at follow-up when compared to other groups. These findings arise the hypothesis of a relationship between high levels of neprilysin and the extent of stunned myocardium, with low contractility at baseline and recovery at follow-up following successful myocardial reperfusion. One speculative explanation to our findings may be that in patients with extended stunned myocardium, levels of BNP may be high very early after STEMI, leading to an up-regulation of neprilysin, leading itself to a reduction of BNP levels at the time of measurement. In such patients without LV enlargement and heart failure higher levels of neprilysin may only be a marker of stunned myocardium, recovering at follow-up. Other hypotheses with a beneficial action of high levels of neprilysin, as a direct or indirect consequence of post-STEMI neurohormonal activation, acting more effectively on vasoconstrictive/pro-proliferative peptides may be considered. Bernelin et al. showed a non-significant decrease of neprilysin levels following STEMI, from baseline, to 1 month [14]. This non-significant trend ($p = 0.70$) may possibly be related to the small sample size ($n = 21$) in the latter study. The latter study evaluated LV volumes and function only once at 1 month, hence not allowing the analysis of changes in such parameters. In our study neprilysin level measurements were performed only once, on admission, hence not allowing any analysis of the impact of neprilysin level kinetics on the studied parameters. It may be interesting to assess the evolution of neprilysin concentrations and the evolution of cardiac imaging parameters in a larger STEMI population at different timpoints.

The present study has several limitations. The analysis includes a small number of patients. The population is highly selected including only patients with successful myocardial reperfusion, without heart failure and who had complete 3D-transthoracic echocardiogram at 2 timepoints and a collection of blood samples. Because of a high drop-out rate a selection bias could not be excluded. Our results could not be generalized to all settings of STEMI. Neprilysin has complex pleiotropic effects and is involved in different pathways and our study may not assess the pathophysiological bases of our findings. Moreover, the absence of correlation between circulating neprilysin concentration and activity has been previously reported [27].

Conclusions

Our study shows that after admission for STEMI, in a selected population with successful myocardial reperfusion and no clinical sign of HF, highest levels of plasma neprilysin are associated with lower LVEF at baseline, a trend towards lower EDV and higher magnitude of improvement of LVEF at follow-up when compared to other groups. These findings suggest that high neprilysin levels may identify patients with stunned myocardium early after STEMI, with a recovery of contractility leading to improved LVEF at follow-up. If confirmed by other large sized studies, neprilysin level measurements may contribute to identifying patients with decreased LVEF at baseline but who are more likely to recover at follow-up. Further studies are also warranted to assess the impact of neprilysin in the general setting of STEMI and its potential blockade.

Abbreviations

ACE: Angiotensin-converting enzyme; AT1: Angiotensin-II receptor type 1; BNP: Brain natriuretic peptide; EDV: End-diastolic volume; ESV: End-systolic volume; HF: Heart failure; hs-cTnI: High-sensitivity cardiac troponin I; LV: Left ventricular; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVR: Left ventricular remodeling; NTpro-BNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; pPCI: Primary percutaneous coronary intervention; RAAS: Renin-angiotensin-aldosterone system; STEMI : ST-elevation myocardial infarction

Acknowledgements

The authors would like to thank Quentin Dupas for his help regarding assays.

Authors' contributions

DL extracted and analyzed the data and drafted the manuscript. CM extracted the data and drafted the manuscript. AH and ES carried out echocardiography imaging and revised the manuscript. SA performed the assays and revised the manuscript. IEK extracted the data. AM revised the manuscript. PM participated in data analysis and revised the manuscript. FB designed the study, analysed the data and revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

None.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

Written informed consent was obtained from the patients. This non-interventional study complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 3, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, France). The protocol registration number is A14-D17-VOL.20.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

[1]Department of Cardiology, EA4650 Signalisation, Electrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique (SEILIRM), FHU REMOD-VHF, Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, 14000 Caen, France. [2]Department of Cardiology, Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, 14000 Caen, France. [3]Department of Clinical Physiology, INSERM Comete, Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, 14000 Caen, France. [4]Department of Biochemistry, EA4650 Signalisation,

Electrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique (SEILIRM), FHU REMOD-VHF, Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, 14000 Caen, France. [5]Department of Nuclear Medicine, EA4650 Signalisation, Electrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique (SEILIRM), GIP Cyceron, FHU REMOD-VHF, Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, 14000 Caen, France. [6]ACTION academic research group, Pitié Salpêtrière University Hospital, Paris, France.

Received: 23 January 2020 Accepted: 10 June 2020
Published online: 02 July 2020

References

1. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, Juillière Y, Donal E, Magne J, Sadoul N, Zannad F, Rossignol P, Girerd N. Prediction of left ventricular remodeling after a myocardial infarction: role of myocardial deformation: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016;11:e0168349.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40:87–165.
3. St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, Goldman S, Plappert T, Braunwald E, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Circulation. 2003;107:2577–82.
4. Dorn GW 2nd. Novel pharmacotherapies to abrogate postinfarction ventricular remodeling. Nat Rev Cardiol. 2009;6:283–91.
5. Palardy M, Ducharme A, O'Meara E. Inhibiting the renin-angiotensin system with ACE inhibitors or ARBs after MI. Curr Heart Fail Rep. 2007;4:190–7.
6. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Circulation 1998;97:2202–2212.
7. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, Warnica JW, Khrakovskaya M, Arnold JM, Schwartz Y, Velazquez EJ, Califf RM, McMurray JV, Pfeffer MA. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. Circulation. 2005;111:3411–9.
8. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39:119–77.
9. Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA, Johnston NR, Newby DE. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. Hypertension. 2004;44:913–8.
10. Wilkinson IB, McEniery CM, Bongaerts KH, MacCallum H, Webb DJ, Cockcroft JR. Adrenomedullin (ADM) in the human forearm vascular bed: effect of neutral endopeptidase inhibition and comparison with proadrenomedullin NH2-terminal 20 peptide (PAMP). Br J Clin Pharmacol. 2001;52:159–64.
11. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, Maahs S, Ksander G, Rigel DF, Jeng AY, Lin TH, Zheng W, Dole WP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). J Clin Pharmacol. 2010;50:401–14.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993–1004.
13. Martens P, Beliën H, Dupont M, Vandervoort P, Mullens W. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. Cardiovasc Ther. 2018;36:e12435.
14. Bernelin H, Mewton N, Si-Mohamed S, Croisille P, Rioufol G, Bonnefoy-Cudraz E, Douek P, Dufay N, Amaz C, Jossan C, Ovize M, Bochaton T. Neprilysin levels at the acute phase of ST-elevation myocardial infarction. Clin Cardiol. 2019;42:32–8.
15. Reddy YNV, Iyer SR, Scott CG, Rodeheffer RJ, Bailey K, Jenkins G, Batzler A, Redfield MM, Burnett JC Jr, Pereira NL. Soluble neprilysin in the general population: clinical determinants and its relationship to cardiovascular disease. J Am Heart Assoc. 2019;8:e012943.
16. Bacmeister L, Schwarzl M, Warnke S, Stoffers B, Blankenberg S, Westermann D, Lindner D. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure. Basic Res Cardiol. 2019;114:19.
17. Vardeny O, Tacheny T, Solomon SD. First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor in heart failure. Clin Pharmacol Ther. 2013;94:445–8.
18. Bayés-Genís A, Barallat J, Galán A, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Urrutia A, Lupón J. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 2015;65:657–65.
19. Bayés-Genís A, Barallat J, Pascual-Figal D, Nuñez J, Miñana G, Sánchez-Mas J, Galan A, Sanchis J, Zamora E, Pérez-Martínez MT, Lupón J. Prognostic value and kinetics of soluble neprilysin in acute heart failure. JACC Heart Fail. 2015;3:641–4.
20. Núñez J, Núñez E, Barallat J, Bodí V, Miñana G, Pastor MC, Sanchis J, Lupón J, Bayes-Genis A. Serum neprilysin and recurrent admissions in patients with heart failure. J Am Heart Assoc. 2017;6:e005712.
21. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2000;342:454–60.
22. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb Exp Pharmacol. 2009;191:341–66.
23. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Monitoring b-type natriuretic peptide in patients undergoing therapy with neprilysin inhibitors. An emerging challenge? Int J Cardiol. 2016;219:111–4.
24. Hole T, Hall C, Skaerpe T. N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts two-year remodelling in patients with acute transmural myocardial infarction. Eur Heart J. 2004;25:416–23.
25. Manhenke C, Ueland T, Jugdutt BI, Godang K, Aukrust P, Dickstein K, Ørn S. The relationship between markers of extracellular cardiac matrix turnover: infarct healing and left ventricular remodelling following primary PCI in patients with first-time STEMI. Eur Heart J. 2014;35:395–402.
26. Urbano-Moral JA, Lopez-Haldon JE, Fernandez M, Mancha F, Sanchez A, Rodriguez-Puras MJ, Villa M, Lopez-Pardo F, Diaz de la Llera L, Valle JI, Martinez A. Prognostic value of different serum biomarkers for left ventricular remodelling after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Heart. 2012;98:1153–9.
27. Vodovar N, Séronde MF, Laribi S, Gayat E, Lassus J, Januzzi JL Jr, Boukef R, Nouira S, Manivet P, Samuel JL, Logeart D, Cohen-Solal A, Richards AM, Launay JM, Mebazaa A, Network GREAT. Elevated plasma B-type natriuretic peptide concentrations directly inhibit circulating Neprilysin activity in heart failure. JACC Heart Fail. 2015;3:629–36.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse



VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : **2021**

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : **MACQUAIRE Clémence**

TITRE DE LA THESE **: Relation entre taux sériques de néprilysine et paramètres de volumes et de fonction cardiaque après un syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST.**

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :
Introduction: Le remodelage ventriculaire gauche est une complication fréquente après syndrome coronarien aigu (SCA) et est associé à une plus grande morbi-mortalité. L'inhibition de la néprilysine a montré une amélioration du pronostic des patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée.
Matériel et méthode: Soixante-huit patients hospitalisés pour SCA avec sus-décalage du segment ST ayant bénéficié d'une revascularisation ont été inclus. Le taux de néprilysine plasmatique est mesuré à la phase initiale. Tous ont eu une échocardiographie 3D à l'inclusion et durant le suivi (médiane de suivi = 7 mois). Nous avons comparé trois groupes : faible taux de néprilysine (< 125 pg/mL, n=38), taux moyen (126-450 pg/mL, n=15) et taux élevé (>450 pg/mL, n=15).
Résultats: L'âge moyen des patients est de 58.5±12.8 ans et 56 (82.4%) sont des hommes. La FEVG médiane est de 45.0±8.5%. A l'inclusion, le groupe taux élevé de néprilysine a tendance à présenter des volumes télédiastoliques VG plus faibles (p=0 ,07) mais une FEVG plus basse (46.4±8.3%, 47.1±8.1% and 39.1±6.9%, p<0.01). L'augmentation de la FEVG durant le suivi est plus importante dans ce même groupe (p=0.022 pour la variation relative de la FEVG et 6.6±7.3%, 3.6±9.0% et 11.3±8.4%, p=0.031 pour la variation absolue). Les groupes ont une FEVG similaire lors du suivi (53.0±8.9%, 50.6±9.7% et 50.4±9.9%, p=0.55).
Conclusion: Des taux élevés de néprilysine à la phase initiale du SCA sont associés à une sidération myocardique post SCA. Cela permettrait d'identifier les patients avec un potentiel de récupération durant le suivi.

MOTS CLES : Néprilysine, Syndrome coronarien aigu, Remodelage ventriculaire gauche

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS **: Relationship between serum neprilysin levels and cardiac volumes and function parameters after ST-elevation myocardial infarction.**

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :
Background: Left ventricular remodeling (LVR) following ST-elevation myocardial infarction (STEMI) is associated with poor outcome. Neprilysin inhibition leads to improved outcome in patients with altered left ventricular ejection fraction (LVEF).
Methods: We aimed to assess the association between serum levels of neprilysin and left ventricular (LV) volumes, function and LVR in STEMI patients with successful myocardial reperfusion and no clinical sign of HF. Sixty-eight patients were admitted for STEMI and had both plasma neprilysin measurement at baseline and 3D transthoracic echocardiogram at baseline and after a median follow-up of 7 months. We compared 3 groups: one group with a low-level of neprilysin (< 125 pg/mL, n=38) and the two others were defined as being below or above the median value of the remaining samples (126-450 pg/mL, n=15 and >450 pg/mL, n=15).
Results: Median age was 58.5±12.8 years and 56 (82.4%) were men. Median LVEF was 45.0±8.5%. At baseline there was a non-significant trend towards lower end-diastolic volume (p=0.07) but significantly lower LVEF in the high neprilysin group (46.4±8.3%, 47.1±8.1% and 39.1±6.9%, p < 0.01). At follow-up, the magnitude of LVEF increase was significantly more important in the high neprilysin group compared to the other groups (p=0.022 for relative change in LVEF and 6.6±7.3%, 3.6±9.0% and 11.3±8.4%, p=0.031 for absolute change in LVEF) resulting in similar LVEF levels at follow-up between all groups (53.0±8.9%, 50.6±9.7% and 50.4±9.9%, p=0.55).
Conclusions: Initial high neprilysin levels may identify patients with stunned myocardium early after STEMI, with a recovery of contractility at follow-up.

KEY WORDS : Neprilysin, Myocardial infarction, Left ventricular remodeling