

Damien LOGEART¹

Insuffisance cardiaque et dosage du BNP en pratique clinique

RÉSUMÉ

Les peptides natriurétiques de type B comme le BNP, ainsi que le NT-proBNP, se sont imposés comme des biomarqueurs majeurs des pathologies cardiovasculaires, et notamment de l'insuffisance cardiaque. Chez le patient symptomatique, le dosage du BNP ou du NT-proBNP permet de réduire le taux d'imprécision diagnostique. Ces marqueurs constituent donc une aide complémentaire au jugement clinique. Ils présentent également un intérêt certain dans le cadre d'une stratification pronostique ainsi que dans le suivi et l'ajustement thérapeutique. A côté de ces atouts ils sont aussi caractérisés par des limites qui doivent être considérées et comprises afin de permettre leur utilisation de façon véritablement efficiente.

MOTS-CLÉS

Peptides natriurétiques, insuffisance cardiaque, diagnostic, pronostic

Heart failure and BNP assay in clinical practice

SUMMARY

B-Type natriuretic peptides like BNP, as well as NT-proBNP, have stood out as biomarkers of interest for cardiovascular pathologies and particularly heart failure. Testing the symptomatic patient with BNP or NT-proBNP enables to reduce the level of diagnostic imprecision. Thus those markers constitute a complementary help to clinical judgement, they also present a definite interest for prognosis stratification and therapeutic monitoring and adjustment. Beside these advantages, they are also characterized by some limits that one has to integrate and understand in order to use them in a truly efficient way.

KEYWORDS

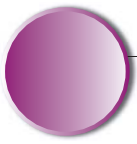
Natriuretic peptides, heart failure, diagnosis, prognosis

I - L'insuffisance cardiaque : rappels

L'insuffisance cardiaque (IC) est la résultante commune de la dégradation aiguë ou progressive du tissu ventriculaire quelle que soit la cause : infarctus, hypertension artérielle, diabète, valvulopathies... L'insuffisance cardiaque devient la principale pathologie cardiaque en raison de l'amélioration de la prise en charge initiale de ses causes classiques et du fait du vieillissement de la population. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique notamment à cause du nombre et de la durée des hospitalisations qu'elle entraîne. L'insuffisance cardiaque se définit classiquement par un ventricule incapable d'assurer un débit cardia-

que suffisant aux besoins de l'organisme et/ou de travailler à un niveau de pressions de remplissage normal. Il s'agit, en fait, plus d'une maladie d'organe que d'organe, car l'altération de la fonction ventriculaire gauche provoque nombre de dysfonctionnements, tels la stimulation de multiples systèmes hormonaux (catécholamines, système rénine-angiotensine, endothéline, système arginine vasopressine...), une sécrétion de cytokines, une insuffisance rénale, une dysfonction endothéliale diffuse, une cachexie musculaire..., concourant finalement à la création d'un véritable cercle vicieux. A côté de ces dysfonctionnements délétères, existent quelques systèmes de contre-régulation ; les peptides natriurétiques en constituent l'exemple type.

¹Département de Cardiologie – Hôpital Lariboisière – 10, rue Ambroise Paré, 75010 Paris – E-Mail : damien.logeart@lrh.aphp.fr

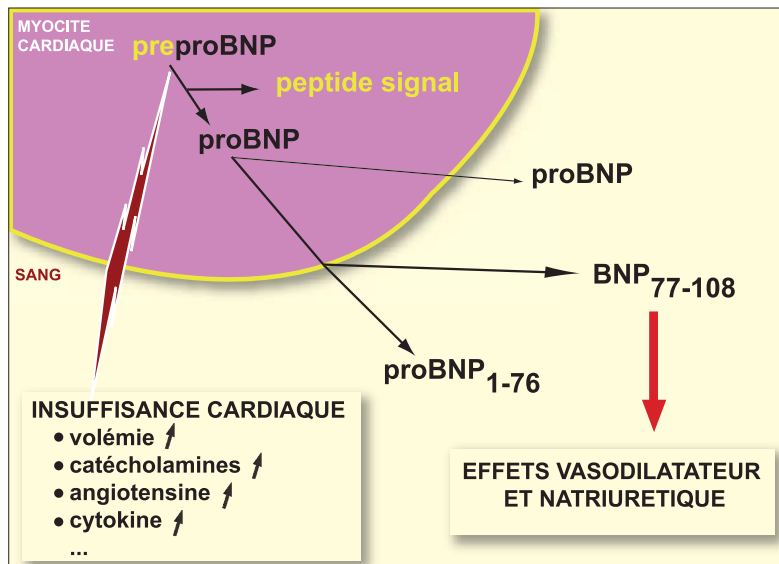


II - Les peptides natriurétiques

1. Nature et métabolisme

Les peptides natriurétiques forment une famille dont les deux principaux membres sont l'ANP (atrial natriuretic peptide) et le BNP (brain natriuretic peptide ou peptide natriurétique de type B pour Brain car l'ARNm correspondant fut historiquement identifié en premier lieu dans le cerveau du porc...). Ces peptides sont synthétisés essentiellement par les myocytes cardiaques (probablement aussi par les fibroblastes cardiaques) sous forme de précurseurs (figure 1). Le proANP est synthétisé en situation normale, essentiellement dans l'oreillette (également dans le ventricule dans l'insuffisance cardiaque), stocké dans des granules puis sécrété lors d'une mise en tension du tissu atrial. Le preproBNP est synthétisé essentiellement dans la paroi ventriculaire et sécrété sans stockage. Cette synthèse est très faible dans un cœur normal et ce n'est qu'en situation pathologique avec mise en tension anormale ou «distension» de la paroi ventriculaire que synthèse et sécrétion deviennent importantes. Dans des expériences sur cardiomyocytes isolés, il apparaît aussi clairement que divers stimuli hormonaux (angiotensine II, endothéline 1, catécholamines) et l'hypoxie stimulent sa sécrétion. Le preproBNP est transformé en proBNP par clivage d'un petit fragment de 26 acides aminés, et c'est lors de sa sécrétion dans la circulation que le proBNP (comme le proANP) est clivé par une furine en deux fragments : le fragment N terminal ou NT-proBNP¹⁻⁷⁶ inactif et le BNP⁷⁷⁻¹⁰⁸, doué d'une activité biologique. Du proBNP, non clivé, est également détecté dans la circulation. Les effets physiologiques du BNP (comme de l'ANP) sont essentiellement natriurétique et vasodilatateur, par le biais d'un récepteur NPR-A (natriuretic peptide receptor-A) et la voie du GMP cyclique. De plus, ils inhibent le système rénine-angiotensine-aldostérone. Ces propriétés

Figure 1
Synthèse et sécrétion du peptide natriurétique de type B.



sont donc «bénéfiques» au cours de l'insuffisance cardiaque. Un effet trophique cardiaque et vasculaire, dont l'importance est encore mal appréhendée chez l'Homme, existe aussi. Enfin, ces peptides sont épurés de la circulation par trois mécanismes : internalisation à l'intérieur des cellules par un récepteur NPR-C, dégradation par une endopeptidase neutre ancrée à la surface des cellules endothéliales, et élimination par voie rénale. Le NT-proBNP n'est pas dégradé par l'endopeptidase neutre et est uniquement éliminé par le rein. La demi-vie du BNP n'est que de 20 minutes contre 120 minutes pour le NT-proBNP. On notera également l'existence d'un peptide natriurétique de type C, synthétisé par l'endothélium et ayant une action auto/paracrine dont l'importance est mal connue, ainsi que celle du DNP (Dendroapsis natriuretic peptide) découvert en 1992 dans le venin du serpent *Dendroapsis angusticeps* puis chez l'Homme.

2. Des biomarqueurs d'intérêt

Les dosages du peptide natriurétique de type B (BNP) et du NT-proBNP présentent de nombreux atouts qui en font des biomarqueurs majeurs des pathologies cardiovasculaires, et notamment de l'insuffisance cardiaque. La pertinence de ce dosage est bien établie dans la stratification pronostique de l'insuffisance cardiaque chronique et dans le diagnostic étiologique d'une dyspnée sous réserve d'une utilisation et d'une interprétation rationnelles. D'autres applications, telles l'aide à la décision thérapeutique dans le suivi de l'insuffisance cardiaque chronique, sont en cours d'évaluation.

Les taux sanguins de BNP et de NT-proBNP augmentent dans l'insuffisance cardiaque congestive et vont ainsi pouvoir être utilisés comme marqueur biologique. Plusieurs facteurs influent sur la synthèse et la sécrétion de BNP et de NT-proBNP tels la masse ventriculaire, le degré d'étirement de la paroi ventriculaire, l'angiotensine et les catécholamines. Ces taux sanguins sont donc corrélés à la sévérité de l'insuffisance cardiaque, notamment la sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche et l'augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche (1, 2). Récemment, de nouvelles techniques de dosage du BNP et du NT-proBNP ont permis de s'affranchir des méthodes radioimmunologiques longues et complexes employées par les équipes de recherche. Plusieurs méthodes ont été développées et commercialisées, utilisant des automates ou des kits unitaires ; elles sont fondées sur des techniques « sandwich » d'immuno-marquage permettant une mesure quantitative rapide à partir de plasma ou même de sang total. Ce développement technique a permis l'éclosion de ces dosages dans la pratique. Si les dosages du BNP et du NT-proBNP se sont développés, contrairement à l'ANP (qui, historiquement, fut pourtant le 1^{er} peptide natriurétique à être dosé), ceci est principalement lié à la mauvaise stabilité biologique de ce dernier et aussi à la supériorité du BNP/NT-proBNP en termes de corrélation avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque.

Insuffisance cardiaque et dosage du BNP en pratique clinique

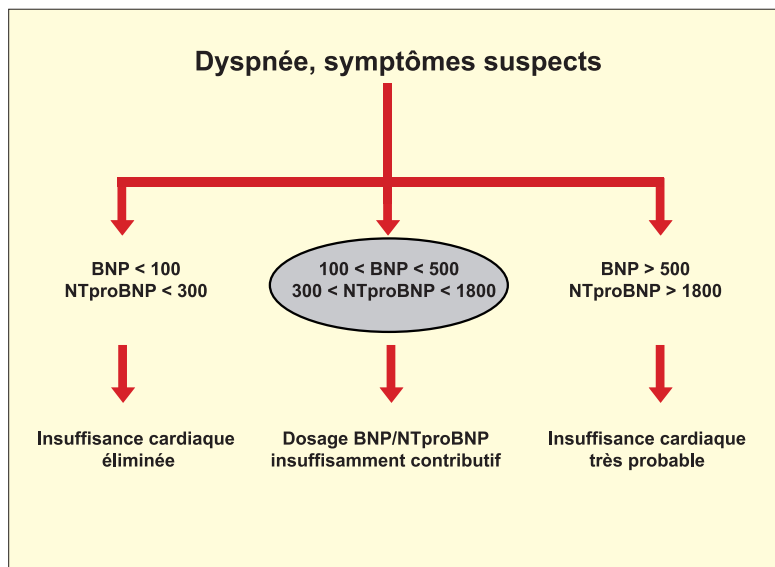


Figure 2
Algorithme pour l'utilisation du dosage du BNP et du NT-proBNP dans le diagnostic étiologique d'une symptomatologie suspecte d'insuffisance cardiaque.

III - Dosage des peptides natriurétiques

1. Aide au diagnostic chez le patient symptomatique

Au cours des dernières années, de nombreuses études ont validé et affiné la place de ce dosage dans la dyspnée aiguë ou subaiguë, contexte où les doutes et erreurs diagnostiques sont fréquents. Rappelons en effet que la dyspnée (symptôme cardinal de l'insuffisance cardiaque) est un symptôme banal, commun à diverses pathologies et dont l'analyse sémiologique est beaucoup plus difficile au lit d'un patient âgé que dans les manuels. L'intérêt du dosage des peptides natriurétiques s'impose ici de façon évidente : une dyspnée aiguë due à une insuffisance cardiaque gauche signifie une décompensation et donc une élévation (importante) des pressions de remplissage ventriculaires gauches, principal stimulus de synthèse de ces peptides. Le dosage du BNP ou du NT-proBNP permet de réduire le taux d'imprécision diagnostique. A titre d'exemple, l'étude princeps multinationale Breathing Not Pro-

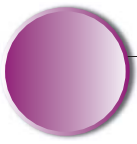
Tableau I
Facteurs interférant avec les taux plasmatiques de BNP et de NT-proBNP

Majoration des taux de BNP/NT-proBNP	Minoration des taux de BNP/NT-proBNP
Dysfonction ventriculaire gauche, augmentation de la volémie, hypertrophie ventriculaire gauche	Traitement de l'insuffisance cardiaque
Dysfonction ventriculaire droite (embolie pulmonaire, HTAP primitive)	Obésité
Vieillessement (> 75 ans) surtout chez les femmes	
Insuffisance rénale	
Inflammation sévère, sepsis	
Hypoxie	

perly (BNP Study) a inclus 1 586 patients dyspnéiques se présentant aux urgences (1) ; le seul dosage du BNP s'avérait plus précis que les scores cliniques classiques ! Un taux de BNP de 80 pg/mL avait une valeur prédictive négative de 96 % et un taux de 150 pg/mL avait une sensibilité et une spécificité de 85 %. L'analyse a posteriori de la combinaison de l'examen clinique et du dosage du BNP montrait que ce dernier réduisait le taux d'imprécision diagnostique de 74 %. Par ailleurs, l'utilisation de ces dosages à l'admission des patients dyspnéiques a montré un impact médico-économique positif : réduction du taux d'admission, de la durée de séjour et du coût total des soins (2). Au-delà des valeurs seuils statistiquement optimales, il faut insister sur la vraie place du dosage des facteurs natriurétiques : une aide pertinente se surajoutant, mais ne se substituant pas au jugement clinique lorsque celui-ci présente une incertitude.

Plusieurs limites méritent d'être soulignées. La plus importante est l'existence d'une zone « grise » (100 à 500 pg/mL pour le BNP, 300 à 1800 pg/mL pour le NT-proBNP), (figure 2) où le dosage ne permet pas de conclure sur l'origine de la dyspnée. Cette zone « grise » est d'autant plus importante qu'il semble qu'une grande partie des patients pour lesquels l'incertitude diagnostique clinique existe, présenteront des taux de BNP ou de NT-proBNP dans cette zone ! L'explication de l'existence de cette zone d'incertitude est liée à plusieurs facteurs interférant avec l'interprétation du dosage (tableau I) :

- La synthèse et la sécrétion des peptides natriurétiques de type B nécessitent un délai (probablement 2 à 4 heures) avant d'atteindre un taux anormal détectable. Ceci explique la possibilité de faux négatifs en cas d'œdèmes aigus du poumon (OAP) hypertensifs « flash ».
- Le BNP et le NT-proBNP sont aussi sécrétés par le ventricule droit. Ainsi, en cas d'embolie pulmonaire sévère, d'hypertension artérielle pulmonaire primitive ou d'emphysème décompensé, des taux de BNP entre 100 et 500 pg/mL ne sont pas rares, indépendamment de toute dysfonction ventriculaire gauche associée.
- Ces peptides sont éliminés en partie par le rein. En cas d'insuffisance rénale (clairance < 60 mL/min), les taux sanguins augmentent. Ceci n'annule pas la valeur diagnostique du dosage mais doit être pris en compte pour les valeurs seuils qui sont alors sensiblement supérieures. Cette interférence est plus marquée avec le NT-proBNP qui est uniquement éliminé par le rein.
- Les taux sanguins augmentent avec l'âge, notamment en raison de la dégradation progressive de la fonction rénale. Cette interaction est plus marquée chez les femmes pour des raisons qui n'ont pas encore été élucidées. Une étude a ainsi montré que plus de 25 % des femmes âgées de plus de 75 ans, indemnes de pathologies cardiovasculaires, présentaient des taux de BNP supérieurs à 100 pg/mL (3).
- Les taux varient avec les modifications hémodynamiques (notamment les pressions de remplissage) induites par le traitement. Ceci impose de prendre en compte le moment où a été effectué le dosage. Ainsi, le taux sanguin de BNP peut être normalisé 2 à 3 jours seulement après traitement d'une décompensation



modérée sur dysfonction ventriculaire gauche peu évoluée.

• Enfin, il faut noter que le seul facteur interférant négativement avec les taux de BNP et de NT-proBNP (en dehors du traitement) est l'obésité, mais ceci ne modifie pas ou peu la valeur diagnostique du dosage. Finalement, l'intérêt diagnostique du dosage réside essentiellement dans sa forte valeur prédictive négative avec un seuil de BNP de 100 pg/mL. Pour le NT-proBNP, le seuil d'exclusion est à 300 pg/mL en cas de dyspnée aiguë ; en ambulatoire pour les patients à facteurs de risque cardiovasculaire ou en dyspnée chronique, les seuils d'exclusion sont 125 pg/mL (pour un âge inférieur à 75 ans) et 450 pg/mL (pour un âge supérieur ou égal à 75 ans) Dans la zone « grise », il faut reprendre l'ensemble des données cliniques et ne pas hésiter à réaliser ou à demander un échocardiogramme Doppler au lit du patient en cas de doute diagnostique persistant.

Bien que la plupart des études aient été réalisées dans le contexte des services d'accueil des urgences et en milieu hospitalier, l'intérêt du dosage des facteurs natriurétiques semble identique en situation ambulatoire chez des patients symptomatiques. Il a été montré que l'intégration de ce dosage dans la démarche diagnostique au cabinet du médecin généraliste permettait d'améliorer significativement la justesse du diagnostic, essentiellement en évitant des diagnostics d'insuffisance cardiaque par excès. Ainsi, Le dosage du BNP / NT-ProBNP a été préconisé dans l'algorithme décisionnel de la Société Européenne de Cardiologie dès 2001 comme examen de première intention pour exclure le diagnostic d'IC (4).

Le dosage des peptides natriurétiques est également intéressant dans le dépistage de l'insuffisance cardiaque, chez des patients pas ou peu symptomatiques. Les limites précédemment décrites associées à des taux qui seront souvent très peu augmentés imposent néanmoins beaucoup de prudence dans l'interprétation des résultats pour un patient donné. A l'échelon individuel, l'intérêt est donc modeste sauf dans des populations très ciblées, relativement jeunes et sans comorbidité excessive car les valeurs discriminantes du dosage sont basses dans ce contexte de dépistage (< 30-50 pg/mL pour le BNP).

2. Stratification pronostique : un marqueur incontournable

Cette stratification a pour but de repérer les patients les plus gravement atteints requérant certaines thérapeutiques ou suivis spécifiques. Les moyens mis à disposition du médecin dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque deviennent nombreux, parfois très lourds et requièrent de cibler certaines populations à risque. Cette appréciation de la sévérité d'un patient donné à un moment donné fait donc partie de la pratique quotidienne. Comme pour le diagnostic, l'examen clinique peut être facilement mis en défaut dans cette application et divers scores cliniques, divers paramètres (biologie, échographie cardiaque, test d'effort...) apportent une aide. Parmi les très nombreux marqueurs pronostiques, le dosage du BNP ou du

NT-proBNP s'est imposé comme un outil de premier choix. Chez les patients ambulatoires, de nombreuses études ont montré qu'il s'agit du marqueur le plus puissant avec la mesure de la consommation en oxygène, mesure complexe et beaucoup moins disponible que le dosage du BNP. Dans toutes ces études multivariées, le dosage du BNP. « écrase » tous les paramètres cliniques mais aussi biologiques (y compris le dosage des catécholamines ou d'endothéline) et échographiques. La valeur seuil de BNP ou NT-proBNP a sensiblement évolué au fil des publications, concernant l'insuffisance cardiaque modérément à moyennement sévère, les dernières études soulignent un pronostic particulièrement péjoratif lorsque le taux de BNP est supérieur à 250 pg/mL (5).

3. Aide au suivi et à l'ajustement thérapeutique individuel

Il apparaît tentant à la lecture des données précédemment présentées de doser de façon répétée les taux de BNP chez un même patient, dans l'espoir d'affiner le suivi et de mieux ajuster sa prise en charge, la graduation de son traitement....

Au cours d'une hospitalisation pour décompensation (6), la cinétique de décroissance du BNP ou le taux de BNP obtenu avant la sortie du patient, constituent un marqueur pronostique très puissant du devenir à court terme des patients après leur sortie (risque relatif augmenté par 5 et 15 pour des taux de BNP situés dans une fourchette de 350 à 700 pg/mL et supérieurs à 700 pg/mL respectivement). Ce marqueur est d'autant plus pertinent qu'une évaluation fonctionnelle des patients hospitalisés et affaiblis est difficile. Au cours d'une hospitalisation pour décompensation, le dosage répété du BNP ou avant la sortie pourrait ainsi inciter le clinicien à renforcer le traitement ou le suivi immédiat chez les patients à haut risque, et à l'inverse, à autoriser une sortie plus rapide chez les autres.

L'utilité de répéter ces dosages au cours du suivi ambulatoire est également en cours d'évaluation. Des études préliminaires ont montré qu'un dosage répété, avec indication à majorer le traitement en cas de valeur supérieure à un seuil donné, avait pour conséquence un moindre taux d'événements cardiovasculaires, notamment de réhospitalisations. Ces résultats ont été confirmés plus récemment par l'étude randomisée multicentrique française STARS (7) où selon le même schéma que précédemment, le taux d'hospitalisation diminuait chez les patients pour lesquels un dosage de BNP était réalisé à chaque consultation avec une indication de majorer le traitement en cas de valeur supérieure à 100 pg/mL. Il est probable que l'utilité du dosage réside dans sa valeur incitative à majorer le traitement médicamenteux chez des patients a priori stables sur le plan clinique, et ainsi d'atteindre plus fréquemment des doses thérapeutiques optimales. Par exemple, les bêtabloqueurs et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont prescrits à doses progressives mais souvent insuffisantes pour différentes raisons (patient considéré comme stable souvent à tort, crainte des effets secondaires...). Ceci démontre à nouveau la puissante valeur pronostique du dosage

Insuffisance cardiaque et dosage du BNP en pratique clinique

au-delà de l'appréciation clinique.

Enfin, il est intéressant de noter que de plus en plus d'études thérapeutiques intègrent le dosage des peptides natriurétiques comme critère de jugement d'efficacité (« critères de substitution »).

IV - Quel dosage choisir ?

Les principaux industriels du secteur du diagnostic *in vitro* proposent des kits permettant de réaliser le dosage du BNP ou du NT-proBNP. Les kits de dosage du BNP se caractérisent, selon les industriels les proposant, par l'utilisation de couples d'anticorps différents, en revanche, ceux destinés au dosage du NT-proBNP mettent en œuvre des couples d'anticorps similaires dirigés contre les mêmes épitopes. Quoi qu'il en soit l'utilisation d'un seul panel d'anticorps ne garantit pas l'obtention de résultats identiques (8) et le praticien doit garder à l'esprit que quelle que soit la molécule utilisée, il n'existe pas de standardisation des dosages. Par conséquent, dans le cas du suivi d'un patient, le clinicien doit veiller à ce que la même technique soit utilisée au fil du temps. Les différences de valeurs obtenues avec les 2 peptides viennent essentiellement de leur différence de taille (le NT-proBNP contient 76 acides aminés contre 32 pour le BNP) et aussi de la demi-vie plus longue du NT-proBNP. La plupart des études analysant séparément ou comparativement ces deux dosages ont montré globalement une équivalence en terme de valeur clinique. Il existe néanmoins quelques différences au niveau clinique qui méritent d'être considérées et intégrées :

- Le NT-proBNP se caractérise par une élimination exclusivement rénale d'où une interaction plus marquée avec la fonction rénale, démontrée par plusieurs études. Rappelons concernant ce point que l'insuffisance cardiaque touche majoritairement des sujets âgés et s'accompagne d'une insuffisance rénale dans plus de 20% des cas. Les résultats d'une étude prospective menée par Ray et coll. sur 202 patients âgés de 65 ans et plus (âge moyen = 80 ± 9 ans) paraissent mettre en évidence une valeur diagnostique supérieure du BNP dans ce contexte particulier (9).

- Les valeurs seuils diagnostiques du NT-proBNP sont actuellement plus complexes que celles du BNP ; plusieurs seuils diagnostiques ont été proposés en fonction de l'âge (10), ce qui complique leur utilisation dans la routine, notamment dans un contexte d'urgence ou de consultation.

V - Conclusion

Les dosages du BNP et du NT-proBNP se sont imposés comme un outil incontournable, de première intention, dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Leur intérêt diagnostique réside principalement dans leur bonne valeur prédictive négative, notamment dans le contexte de l'urgence. Ils constituent également un des plus puissants marqueurs pronostiques tant au cours d'une décompensation que lors du suivi de l'insuffisance cardiaque chronique. Néanmoins, leur utilisation optimale nécessite aussi de connaître et de comprendre leur limites.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) MAISEL AS, *et al.* for the Breathing Not Properly multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 161-167.
- (2) MUELLER C., *et al.* Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 647-654.
- (3) REDFIELD M., *et al.* Plasma brain natriuretic peptide concentration : impact of age and gender. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, 976-82.
- (4) REMME WJ, SWEDBERG K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2001, 22(17),1527-1560.
- (5) DE GROOTE P., *et al.* B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43, 1584-1589.
- (6) LOGEART D., *et al.* Predischarge B-Type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of readmission after decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, 43, 635-641.
- (7) JOURDAIN P., *et al.* Benefit of BNP plasma levels for optimising therapy in patients with systolic heart failure : the STARS-BNP multicenter randomised study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, in press
- (8) DI SERIO F., *et al.* Analytical evaluation of the Dade Behring Dimension RxL automated N-Terminal proBNP (NT-proBNP) method and comparison with the Roche Elecsys 2010. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2005, 43(11), 1263-1273.
- (9) RAY P., *et al.* Comparison of brain natriuretic peptide and probrain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edem I patients aged 65 and older. *J. Amer. Geriatr. Society*, 2005, 53, 643-648.
- (10) JANUZZI JL, *et al.* The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur. Heart J.*, 2006, 27, 330-337.