

• **Physiopathologie**

Les peptides natriurétiques (PNs) B sont synthétisés et stockés dans les **myocytes ventriculaires** sous forme de précurseurs (proBNP).

Leur synthèse et l'excrétion sont stimulées en situation :

- de **distension** de la paroi ventriculaire en réponse à une surcharge volémique,
- d'**hypoxie**,
- en réponse à des **stimuli hormonaux : Angiotensine, Catécholamines et Endothéline.**

Dans la circulation le proBNP se clive en Nt-proBNP, fragment inactif éliminé uniquement par le rein (demi-vie de 120min) et en BNP, fragment actif (demi-vie de 20min) dont l'action permet d'ajuster les pressions de remplissage du VG grâce à ses **propriétés vasodilatatrices, natriurétiques et de blocage du Système Rénine Angiotensine.**

• **Intérêt diagnostique dans l'insuffisance cardiaque :**

Ces biomarqueurs sont un outil majeur dans 3 situations :

- une **aide au diagnostic** d'une insuffisance cardiaque aussi bien aiguë que chronique chez des patients présentant une suspicion clinique,
- un **outil d'évaluation pronostique** en permettant de stratifier les patients les plus à risque de morbi-mortalité cardio vasculaire,
- un **élément de surveillance et d'optimisation du traitement**, en utilisant le dosage des taux circulants de PNs comme une cible thérapeutique (dans certains cas uniquement).

Les PNs font partis des outils de première intention pour confirmer le diagnostic d'insuffisance cardiaque :

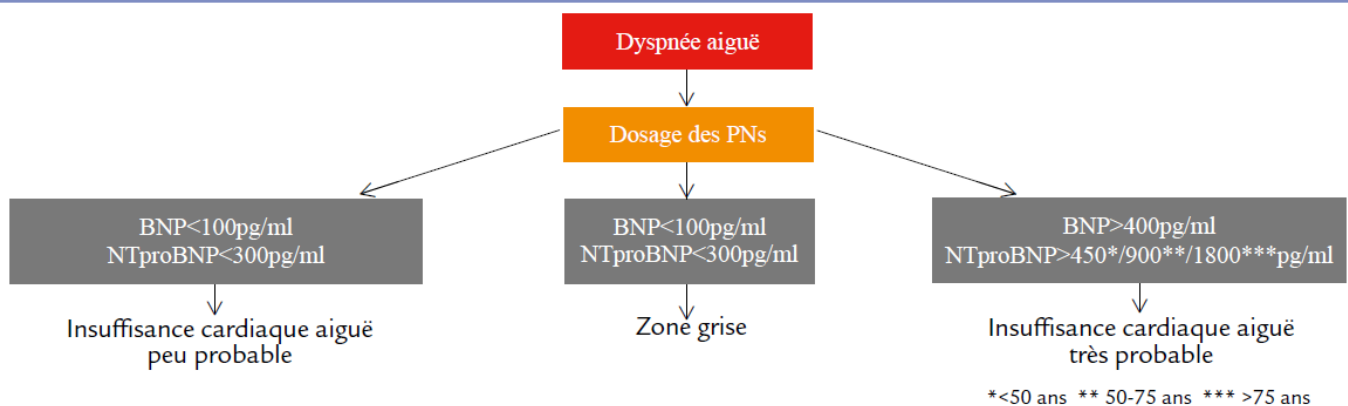
En cas de suspicion d'insuffisance cardiaque aiguë, l'utilisation en première intention des PNs fait partie intégrante de l'algorithme diagnostique de la Société Européenne de cardiologie (*le dosage des PNs en cas de dyspnée aiguë est une recommandation de classe IA selon les dernières guidelines européennes de 2016*).

On retiendra que l'intérêt du dosage des taux circulants de PNs réside essentiellement dans sa **valeur prédictive négative** (*un BNP<100pg/ml ou un NT-proBNP<300pg/ml élimine de façon fiable un épisode d'insuffisance cardiaque*).

Sa valeur prédictive positive est plus faible (66-67% selon les études). *On reconnaît qu'un BNP>400pg/ml ou un NT-proBNP>450/900/1800pg/ml selon l'âge est en faveur du diagnostic d'insuffisance cardiaque* et qu'il existe entre les deux une **zone grise** où l'interprétation de ces taux est plus complexe et d'autres examens et notamment une échographie cardiaque seront nécessaires pour appuyer le diagnostic d'insuffisance cardiaque.

(Figure 1)

FIGURE 1 – Algorithme d'utilisation des peptides natriurétiques (PNs) devant une dyspnée aiguë



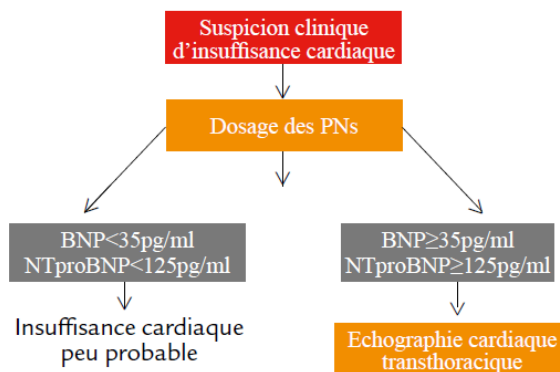
En cas de suspicion d'insuffisance cardiaque chronique, le dosage des taux circulants de PN est également très utile. Comme pour les situations aiguës, son intérêt réside aussi dans sa valeur prédictive négative (94- 98%). Les valeurs seuils retenues sont en revanche plus basses, inférieures à 35pg/ml pour le BNP et <125pg/ml pour le NT-proBNP.

Leur valeur prédictive positive, plus faible qu'en situation aiguë (44-57%) ne permet pas de retenir des valeurs seuils pour le diagnostic positif.

Ainsi, chez des patients avec des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, un dosage de BNP>35pg/ml ou NT-proBNP>125pg/ml devra faire réaliser une échographie cardiaque afin de rechercher des éléments en faveur du diagnostic.

Au contraire, des valeurs en deçà de ces seuils élimineront ce diagnostic (tout en ne méconnaissant pas les situations pouvant gêner l'interprétation de ces résultats). (Figure 2)

FIGURE 2 – Algorithme d'utilisation des peptides natriurétiques (PNs) devant une suspicion d'insuffisance cardiaque non aiguë



Nb : ces algorithmes sont valables quel que soit le type d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, modérément altérée ou préservée.

- **Stratification pronostique, suivi et adaptation thérapeutique**

Marqueur pronostique de l'insuffisance cardiaque le plus puissant avec la VO2.

Au décours d'un OAP la **cinétique de décroissance** est importante : un taux décroissant de plus de 30 % en quelques jours est associé à un bon pronostic.

Intérêt d'un dosage de sortie servant de référence.

Une fois le patient sorti et son état cardiovasculaire stabilisé, on admet qu'un taux de BNP<125pg/ml et de NT-proBNP<1000pg/ml est en faveur d'un plus faible risque d'évènements cardiovasculaires. Au contraire, Berger and al. nous ont montré que les patients avec un taux de NT-proBNP élevé à la sortie d'hospitalisation et qui ne diminue pas au cours de son suivi ambulatoire était à risque de réhospitalisations et de décès. Par contre, chez ces mêmes patients, une prise en charge intensive avec une optimisation des traitements rapprochée permettait non seulement de baisser les taux de NT-proBNP mais surtout de diminuer de moitié ces évènements cardiovasculaires par rapport à une prise en charge classique.

Un exemple : au décours d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque, un taux de BNP>700pg/ml correspond à un risque relatif de décès ou de ré-hospitalisation de 15 fois supérieur au risque d'un taux <350pg/ml.

Si le taux reste élevé, c'est un argument en faveur d'une **intensification du traitement médical**.

Son usage doit néanmoins être replacé dans l'arsenal décisionnel médical et rester exceptionnel en dehors d'une pratique spécialisée.

- **Les limites d'interprétation du dosage des peptides natriurétiques :**

L'interprétation du BNP et des autres peptides natriurétiques nécessite de connaître quelques situations pouvant augmenter ou diminuer ces taux. En effet, un âge élevé, l'existence d'une insuffisance rénale peuvent augmenter les taux des peptides natriurétiques. Au contraire, chez les patients obèses, ce taux peut être faussement bas. Certaines situations cliniques sont également à connaître. Chez un patient avec un tableau d'OAP flash, le dosage initial de PN pourra rester bas. Au contraire, au cours de certaines pathologies, les PN pourront être élevés sans diagnostic d'insuffisance cardiaque associé. (Tableau 1)

- L'arrivée sur le marché d'une nouvelle classe d'inhibiteur des récepteurs de la néprylisine (Entresto®) tend à compliquer l'interprétation des dosages. Dans l'étude **PARADIGM**, les taux de BNP chez les patients qui prenaient ce traitement restaient au moins transitoirement élevés, alors que les taux de NT-proBNP diminuaient en parallèle.
- Il existe une variabilité intra-individuelle des taux sanguins des PNs, nécessitant de considérer comme significatif une variation de 40-50% pour le BNP et 30% pour le NT-proBNP.
- Les valeurs seuils sont définies par des calculs de **probabilité établis dans le cadre d'une clinique évocatrice**. Il existe une zone de doute diagnostique qui ne permet pas de trancher et doit faire poursuivre les investigations complémentaires.
- Une dissociation entre la clinique et la biologie doit conduire à mettre en œuvre des investigations complémentaires (échocardiographie...).
- Le délai de sécrétion est de 2 à 4 h, les taux varient avec les modifications hémodynamiques.
- La demi-vie de 120min du Nt-proBNP rend inutiles des dosages rapprochés à moins de 24h d'intervalle.
- Il est recommandé qu'un patient donné soit suivi par une même technique.
- Il existe une très importante **amplitude des taux** (de 5 à 80 000pg/ml). L'évolution favorable de l'état d'un patient traité peut conduire à des chutes rapides et franches des taux (ex : de 5000 à 250pg/ml en quelques jours)

TABLEAU 1 – Facteurs confondants pour l'interprétation des taux circulants de NPs

Age avancé	Obésité
Insuffisance rénale	OAP flash
Insuffisance hépatique	
Pathologies neurologiques : AVC, hémorragies méningées	
HTAp	
Anémie	
Sepsis sévère	
Troubles endocriniens	

Nb : A noter qu'aujourd'hui les établissements comme le secteur ambulatoire s'accordent à ne doser qu'un seul et même indicateur : le **NT-pro BNP**.

● **Références**

* « Comment utiliser le BNP à bon escient en pratique clinique ? » Dr Mathilde Baudet – Groupe hospitalier Saint Louis Lariboisière – Paris in : cordiam juin/juillet 2017 p20/23 <http://www.e-cordiam.fr/wp-content/uploads/2017/07/cordiam-n17-baudet-1.pdf>

* Ponikowski, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. J. Heart Fail. 18, 891-975 (2016).

* Yancy, C. W. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J. Am. Coll. Cardiol. (2017). doi:10.1016/j.jacc.2017.04.025

* Troughton, R. W. et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heartfailure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. Eur. Heart J. 35, 1559-1567 (2014).