

BIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Th. Muller

L'ANP (atrial natriuretic peptide) et le BNP (brain natriuretic peptide) sont sécrétés de façon prédominante par le cœur en réponse à un stress hémodynamique déclenché par une surcharge en volume ou pression. Le BNP ou le NT-proBNP (fragment N terminal du BNP) sont les biomarqueurs les plus populaires et constituent une aide pour conforter le jugement clinique. Ils présentent un intérêt pour la stadification, le pronostique, le monitoring thérapeutique. Ces biomarqueurs sont influencés par l'âge, la fonction rénale, le sexe et l'obésité.

INTRODUCTION

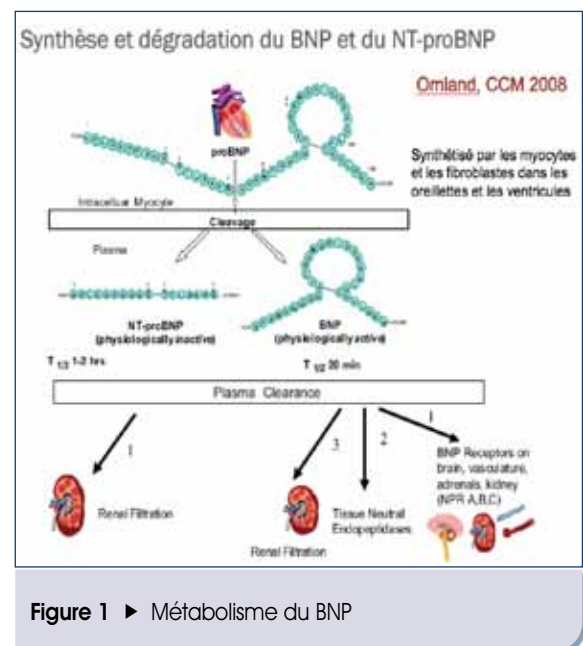
L'insuffisance cardiaque est associée avec un taux élevé de morbidité et de mortalité et est souvent difficile à diagnostiquer. Les symptômes sont non spécifiques et les signes cliniques typiques ne seront présents que chez un patient sur deux. L'insuffisance cardiaque ne concerne pas seulement le cœur mais entraîne également des dysfonctionnements nombreux tels la stimulation de multiples systèmes hormonaux (cathécolamines, système rénine-angiotensine, endothélines, système arginine vasopressine), la sécrétion des cytokines, l'insuffisance rénale, une cachexie musculaire, la dysfonction endothéliale. À côté de ces mécanismes qui contribuent à la création d'un cercle vicieux, l'on retrouve des systèmes de contre-régulation (1), les peptides natriurétiques en font partie.

LES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES

Structure et synthèse

Les peptides natriurétiques forment une famille dont les deux principaux membres sont l'ANP (atrial natriuretic peptide) et le BNP (brain natriuretic peptide). Le proANP est synthétisé principalement dans l'oreillette, stocké dans des granules et ensuite libéré lors d'une mise sous tension du tissu atrial. Le peptide natriurétique de type B a été isolé en 1988 dans le cerveau de porc d'où son nom : « *brain natriuretic*

tic peptide » puis dans les cardiomyocytes animaux et humains. Il est sécrété par les ventricules en réponse à une surcharge en volume ou en pression (2). Comme le peptide natriurétique de type A (ANP), le BNP entraîne des effets bénéfiques : vasodilatation, natriurèse, inhibition du système nerveux sympathique et du système rénine angiotensine. Les myocytes ventriculaires représentent la principale source de BNP circulant. Le stimulus principal de la synthèse et de la sécrétion du BNP est l'étirement des myocytes. Le BNP est synthétisé sous forme d'un précurseur inactif de 134 acides aminés (AA), le PréProBNP. Celui-ci est clivé en ProBNP (108 AA) et en un peptide signal (fig 1). Le ProBNP, lors d'une surcharge en volume ou en pression, est lui-même scindé en un peptide actif, le BNP (32 AA) et en un peptide inactif, le NT proBNP (76 AA). Le BNP a une demi-vie courte de l'ordre de 20 minutes, alors que le NT proBNP a une demi-vie plus longue (60 à 120 minutes). À l'inverse de l'ANP, le BNP est très peu stocké.



Son élimination se fait par endocytose, régulée par les récepteurs de type C et par protéolyse grâce à

une endopeptidase. La présence de Natriuretic peptide receptor de type C et de l'endopeptidase dans les tissus cibles (vaisseaux, cœur, rein, cerveau, etc.) suggère une action non seulement dans la dégradation du BNP, mais aussi de régulation de la concentration et des effets du BNP.

Mécanisme d'action

Le BNP inhibe le tonus sympathique, le système rénine angiotensine et la synthèse de nombreux vasoconstricteurs : catécholamines, angiotensine II, aldostérone et endothéline 1. Ses effets vasodilatateurs induisent une baisse de la pression artérielle, en particulier en cas d'hypervolémie. Il augmente le débit de filtration glomérulaire et la natriurèse. Enfin, le BNP possède des propriétés antiprolifératives sur le myocyte et les cellules musculaires lisses. Il a été suggéré que le BNP pourrait aussi faire partie des médiateurs endogènes cytoprotecteurs libérés en cas d'ischémie myocardique (3).

Méthodes de dosage

La technique de référence pour le dosage du BNP est la méthode dite classique ou méthode « chaude », qui utilise un marqueur radioactif. C'est la méthode la plus ancienne et la plus lente, le résultat est disponible en 12 à 18 heures ce qui le rend peu utilisable en clinique. Des techniques rapides ont été développées permettant d'obtenir la concentration du BNP ou du NT-proBNP en moins de 30 minutes, ce qui les rend utilisables en temps réel pour la prise en charge des patients. Une valeur seuil de 100 pg/ml (Triage® BNP Test) actuellement recommandée par la FDA permet de distinguer les patients en Insuffisance cardiaque gauche des autres patients. Certains laboratoires ont choisi de développer le dosage du NT-proBNP en raison de sa grande stabilité (demi-vie plus longue), de l'absence de variations circadiennes et du fait qu'il est le reflet de la sécrétion de BNP. Dans l'ensemble, que ce soit avec le BNP ou le NT-proBNP, les résultats, en terme de diagnostic et pronostic, sont assez voisins

Aide au diagnostic

Le dosage du BNP a suscité un intérêt considérable, car il offre la possibilité de disposer d'un test simple, rapide et reproductible permettant d'aider au diagnostic étiologique d'une dyspnée sous réserve d'une utilisation rationnelle (4). L'étude multinationale Breathing Not Properly (BNP study) (5) a montré que le seul dosage du BNP se révélait 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 spécificité de 85 %. En ambulatoire, une concentration de NT-proBNP < 125 ng/L chez les sujets de moins de 75

ans et < 450 ng/L chez les sujets de plus de 75 ans permet d'écarter le diagnostic (Figure 2).

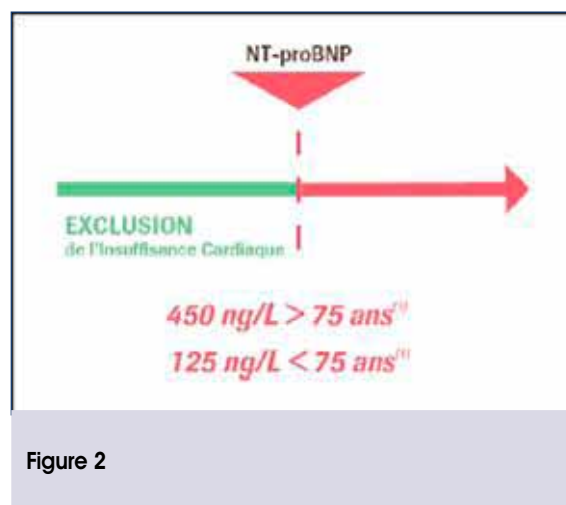


Figure 2

BNP et dysfonction systolique et diastolique

Le BNP permet de dépister une anomalie de la fonction ventriculaire gauche avec une bonne sensibilité et spécificité (7), mais ne peut faire la distinction entre dysfonction systolique ou diastolique. Par contre, en l'absence de dysfonction systolique, un taux élevé de BNP chez un patient avec des signes cliniques d'insuffisance cardiaque gauche est un argument en faveur d'une dysfonction diastolique (8).

BNP et Pronostic

Il s'est aussi révélé être un marqueur fiable de la sévérité et de la stratification pronostique de l'insuffisance cardiaque gauche (1,6). Il fait partie des examens proposés par l'ACC/AHA et l'ESC pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque gauche. La classification fonctionnelle de la NYHA est largement utilisée pour évaluer la symptomatologie et le pronostic de l'insuffisance cardiaque. De nombreuses études ont montré une bonne corrélation entre le BNP et la classification NYHA (fig 2). Bien qu'il existe des recouvrements importants entre les taux de BNP et les différentes classes, on peut conclure que plus le taux de BNP est élevé, plus l'insuffisance est sévère. Tous les mécanismes de la progression de l'insuffisance cardiaque ne sont pas encore élucidés, mais il est clair que le degré de l'activation neuro-hormonale joue un rôle important. Le degré de cette activation neuro-hormonale, reflété par le BNP, est proportionnel à la sévérité et au pronostic de l'insuffisance cardiaque. Chez les patients ambulatoires, de nombreuses études ont montré qu'il s'agit du marqueur le plus puissant avec la mesure de la consommation d'Oxygène. Dans une étude (9), le risque relatif de décès à 6 mois des patients, dont le BNP était supérieur à 230 pg/ml, était de 24. Le BNP est un facteur de risque indépendant

de mort subite chez les patients ayant une Insuffisance cardiaque et une Fraction d'éjection inférieure à 35 % (10). Enfin, sur un collectif de 4 300 patients, Anand a montré que le taux de BNP et son évolution au cours du traitement étaient de forts prédicteurs de la morbi-mortalité (11). Néanmoins, si le BNP se rapproche du cahier des charges d'un marqueur idéal, il reste à établir s'il peut à lui seul servir à optimiser la prise en charge des patients. Une stratification du risque utilisant plusieurs marqueurs cardiaques recouvrant des mécanismes physiopathologiques ou génétiques différents semble séduisante. L'équipe de Ishii a évalué l'intérêt pronostic du BNP et de la troponine T chez 100 patients en Insuffisance cardiaque après le début du traitement (12). La combinaison de ces deux marqueurs améliore la stratification du risque. Le pronostic est particulièrement défavorable lorsque le taux de BNP est supérieur à 250 pg/ml. Le taux de BNP est un prédicteur indépendant d'une augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche (13) (Figure 3).

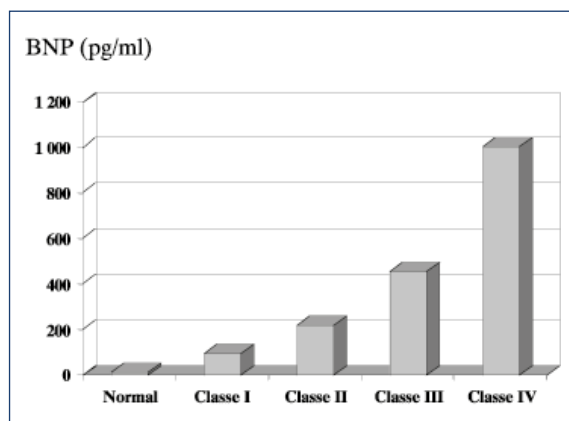


Figure 3 ► Concentration de BNP (exprimée en médiane) dans plusieurs groupes de patients : Normal : fonction ventriculaire normale ; insuffisance cardiaque, en fonction de la classe NYHA (de I à IV).

BNP et aide au traitement

En plus de ses implications pronostiques, le BNP semblerait être un marqueur intéressant de l'efficacité des traitements. En raison de sa courte demi-vie, son taux décroît au cours du traitement de l'Insuffisance cardiaque. Le dosage du BNP peut être un guide à la thérapeutique dans deux cadres différents. Tout d'abord dans le cadre d'une décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque chronique, ce marqueur est bien corrélé aux mesures hémodynamiques invasives et en particulier à la pression artérielle pulmonaire (14). Une étude a montré que sa diminution parallèlement à celle des pressions de remplissage permettrait de définir un groupe de patients dits « répondeurs » aux mesures thérapeutiques (diurétiques, vasodilatateurs et inotropes) et dont le

pronostic immédiat (mortalité) et à plus long terme (réadmission pour Insuffisance cardiaque aiguë) serait meilleur (9). Enfin, dans le cadre du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, plusieurs grandes études concernant les différentes classes thérapeutiques du traitement de l'Insuffisance cardiaque gauche tendent à prouver que les modifications de taux de BNP au cours du traitement sont associées à des modifications significatives de morbi-mortalité (16).

BNP et aide au diagnostic étiologique des dyspnées aux urgences

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche d'un patient consultant aux urgences pour une dyspnée aiguë est parfois difficile sans examen complémentaire. Depuis la commercialisation de trousse de dosage rapide de BNP, plusieurs équipes ont bien démontré que le BNP (valeur seuil à 100 pg/ml) en complément de l'examen clinique et radiologique permettait d'établir ou d'exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche en cas de dyspnée aiguë (17). Les valeurs seuils retrouvées dans ces études dépendent du kit de dosage utilisé. Une valeur NT ProBNP < 300 ng/L permet d'exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë avec une valeur prédictive négative de 98 %. Cette démarche d'exclusion est probablement la plus intéressante, car elle doit conduire à ne pas poursuivre les explorations cardiovasculaires. Pour confirmer l'existence d'une insuffisance cardiaque aiguë, ce seuil ne peut être retenu, car sa valeur prédictive serait trop faible. Il faut donc raisonner en utilisant deux seuils qui encadrent une « zone grise ». Le seuil inférieur est celui en deçà duquel l'insuffisance cardiaque est très peu probable ; le seuil supérieur est celui au-delà duquel l'insuffisance cardiaque est très probable. Entre ces deux seuils, le dosage du peptide ne permet pas de trancher avec un niveau de certitude suffisant. La valeur seuil supérieure est variable en fonction de l'âge du patient puisque, selon travail de Januzzi, elle évolue entre 450 ng/L avant 50 ans et 1800 ng/L après 75 ans (figure 3). Au-delà de cette valeur seuil supérieure, le diagnostic d'insuffisance cardiaque est très probable avec une valeur prédictive positive de 80 à 90% (Figure 4).

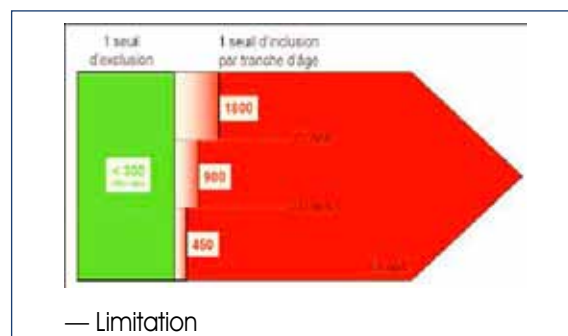


Figure 4

Une BNP dosée entre 100 et 500 pg/ml et une NT-proBNP entre 300 et 800 pg/ml peuvent d'être considérées dans des zones grises. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette incertitude. La BNP et la NT-proBNP sont sécrétées par le ventricule droit. La synthèse et leur sécrétion nécessitent un délai (2 à 4 heures) avant d'atteindre un taux anormal détectable, ce qui peut expliquer les faux négatifs en cas d'œdème hypertensif. Toutes situations cliniques tels une embolie pulmonaire, de l'hypertension pulmonaire primitive, l'emphysème décompensé peuvent entraîner une élévation de ces peptides sans dysfonction ventriculaire gauche associée. Les taux sanguins augmentent également en cas d'insuffisance rénale principalement pour la NT-proBNP qui est uniquement éliminée par le rein. Ceci n'annule pas la valeur diagnostique du dosage, mais doit être pris en compte pour les valeurs seuils qui sont sensiblement supérieures. Les taux sanguins augmentent avec l'âge notamment en raison de la dégradation de la fonction rénale. Les taux peuvent diminuer sous l'effet du traitement et être influencés par l'obésité.

CONCLUSIONS

Le dosage du BNP et du NT-proBNP permet un diagnostic d'exclusion de l'insuffisance cardiaque. Il donne une orientation de la cause d'une dyspnée aiguë.

Le dosage du BNP et du NT-proBNP donne une appréciation objective du stade l'insuffisance cardiaque et de son pronostic.

Adapter le traitement pour atteindre une valeur cible en BNP/NT-proBNP est une approche prometteuse, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires.

Il n'y a pas de données pour recommander l'utilisation du BNP dans le dépistage général de l'insuffisance cardiaque parmi des populations asymptomatiques et donc, le dosage du BNP ne doit pas être utilisé dans ce but.

RÉFÉRENCES

1. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, *et al.* Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001 ; 111 : 274-9.
2. Muders F, *et al.* Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997 ; 134 : 442-9.
3. D'Souza SP, Baxter GF. B Type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? *Heart* 2003 ; 89 : 707-9.
4. Maisel AS, *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 161-7.
5. McCullough, *et al.* B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002 ; 106 : 416-22
6. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, *et al.* Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001 ; 141 : 367-74.
7. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, *et al.* Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001 ; 111 : 274-9.
8. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, *et al.* Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002 ; 105 : 595-601.
9. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, *et al.* B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002 ; 39 : 131-8.
10. Berger R, Huelsman M, Strecker K, *et al.* B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002 ; 105 : 2392-7.
11. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, *et al.* Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003 ; 107 : 1278-83.
12. Ishii J, Cui W, Kitagawa F, *et al.* Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure. *Clin Chem* 2003 ; 49 : 2020-6.
13. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "white count" for congestive heart failure. *J Card Fail* 2001 ; 7 : 183-93.

RÉFÉRENCES

14. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, *et al.* A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001 ; 7 : 21-9.
15. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, *et al.* A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 386-91.
16. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, *et al.* Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000 ; 355 : 1126-30.
17. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 161-7.

ABSTRACT

Heart failure biology

Atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) are primarily secreted and released by the heart in response to cardiac hemodynamic stress mediated by volume and pressure overload. Of these, the BNP natriuretic or NT-proBNP (N-terminal fragment BNP) is the most popular biomarker, constituting a complementary aid to clinical judgment. These biomarkers provide usefulness in prognosis stratification, as well as therapeutic monitoring and adjustment. They do differ depending on age, renal function, gender, and obesity.

KEY WORDS

Natriuretic peptides, BNP, NTproBNP, Heart failure, diagnosis, prognosis

Correspondance :
Dr. THIERRY MULLER

Cliniques universitaires Saint-Luc
Pathologie cardiovasculaire
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : thierry.muller@uclouvain.be