

# LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA DÉCOMPENSATION CARDIAQUE

L. GABRIEL

Mots-clefs : BNP, insuffisance cardiaque, peptides natriurétiques

## RÉSUMÉ

L'insuffisance cardiaque est une pathologie très fréquente. Sa symptomatologie étant peu spécifique, le diagnostic en est parfois difficile. Les peptides natriurétiques, dont principalement le BNP, peuvent apporter une aide non seulement au diagnostic, mais également une valeur pronostique et un intérêt dans l'adaptation thérapeutique.

Correspondance :

Dr L. Gabriel

Cliniques universitaires de Mont-Godinne

Service de Cardiologie

Avenue G. Therasse 1

5530 Yvoir

## SUMMARY

Congestive heart failure is very frequent but its symptoms are often non specific; hence the diagnosis is sometimes difficult. Natriuretic peptides, and mainly BNP, may help for diagnosis and also for prognosis and therapeutic monitoring.

## INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie très fréquente dans les pays industrialisés. Sa prévalence varie de 0,5 à 2 % et augmente de façon importante avec l'âge (1). Cette pathologie est responsable de nombreuses hospitalisations et représente un coût élevé estimé à 1 à 2 % du budget total des soins de santé des pays développés (2). Son pronostic reste sombre malgré les nombreux traitements développés ces dernières années. En effet, la mortalité à 1 an pour des patients en IC sévère s'élève à 50 % (3).

Il est donc important de détecter au plus vite et de façon fiable tout épisode de décompensation cardiaque afin de le traiter rapidement et d'en limiter les conséquences.

Les peptides natriurétiques peuvent apporter une aide intéressante dans le diagnostic, le pronostic et le suivi de l'IC.

## PHYSIOLOGIE DES PEPTIDES NATRIURETIQUES

### DIFFÉRENTS MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'IC

Il existe 3 peptides natriurétiques : le peptide natriurétique auriculaire (ANP = « atrial natriuretic peptide ») synthétisé par les oreillettes, le peptide natriurétique cérébral (BNP = « brain natriuretic peptide ») essentiellement synthétisé par les cardiomyocytes ventriculaires, et le peptide natriurétique de type C (CNP = « C-type natriuretic

peptide ») produit surtout par les cellules endothéliales, ayant un effet vasodilatateur veineux puissant mais étant par contre peu natriurétique (4, 5). Le BNP et son fragment terminal inactif, le Nt-proBNP, sont les seuls marqueurs disponibles en routine clinique.

La défaillance ventriculaire gauche entraîne une cascade d'activation neurohumorale dont les médiateurs principaux sont les catécholamines, l'arginine-vasopressine, le système rénine-angiotensine-aldostérone et l'endothéline-1 qui peuvent également être utilisés comme marqueurs biologiques de l'IC. Néanmoins, leur intérêt en pratique est réduit notamment suite à l'utilisation thérapeutique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (6).

## RÉGULATION DU BNP

Le BNP est synthétisé par les cardiomyocytes en petite quantité sans stockage. L'augmentation de la tension pariétale par surcharge volémique et/ou tensionnelle entraîne rapidement une sécrétion accrue de BNP, ce qui en fait une «molécule d'urgence» idéale permettant de détecter précocement les épisodes de décompensation chez les patients présentant une insuffisance cardiaque stable (7).

Le Nt-proBNP qui est inactif a une plus longue demi-vie plasmatique que le BNP (60 à 120 min par rapport à 20 min). Son taux plasmatique est donc plus élevé que celui du BNP.

Enfin, la destruction du BNP dépend du récepteur natriurétique NPR-C d'une part et de l'endopeptidase neutre (NEP) d'autre part, contrairement au Nt-proBNP dont la clairance est rénale,

ce qui rend son interprétation plus difficile en cas d'insuffisance rénale (tableau I) (8-9).

## ACTION DU BNP

Au niveau rénal, le BNP augmente la filtration glomérulaire par vasodilatation des vaisseaux afférents et vasoconstriction des vaisseaux efférents (8, 10). De plus, il diminue la réabsorption de sodium au niveau du tube collecteur (11). Enfin, le BNP inhibe la sécrétion de la rénine, de l'angiotensine et de l'aldostérone.

Au niveau cardiovasculaire, le BNP a un effet lusitrope et antifibrotique. Par ailleurs, il freine la libération des catécholamines, diminue la réactivité des barorécepteurs et le tonus sympathique au niveau du système nerveux central. Ces effets sur le système orthosympathique ont comme conséquence une vasodilatation (12).

## INTÉRÊT CLINIQUE DU DOSAGE DU BNP ET DU NT-PRO-BNP

### DANS LE DÉPISTAGE DE L'IC

L'intérêt d'un dépistage de l'IC à grande échelle au sein de la population générale est très limité hormis dans des populations ciblées à haut risque cardiovasculaire.

La prévalence de l'IC dans une population âgée de 25 à 74 ans est en effet faible : 3 % dont la moitié seulement est asymptomatique et pourrait être dépistée grâce au dosage du BNP. La prévalence de l'IC augmente à 12,1 % si l'on cible les patients de plus de 55 ans avec des antécédents de cardiopathie ischémique (13).

TABLEAU I  
COMPARAISON ENTRE LE BNP ET LE NT-PROBNP

	<b>BNP</b>	<b>Nt-proBNP</b>
Hormone active	Oui	Non
Temps de ½ vie	20 min	60-120 min
Mécanisme de clairance	NPR-C NEP	Clairance rénale
Reflète	Fonction cardiaque	Fonction rénale et cardiaque
Spécificité	76 %	78 %
Sensibilité	90 %	86 %
Valeur seuil	100 pg/ml	350 pg/ml

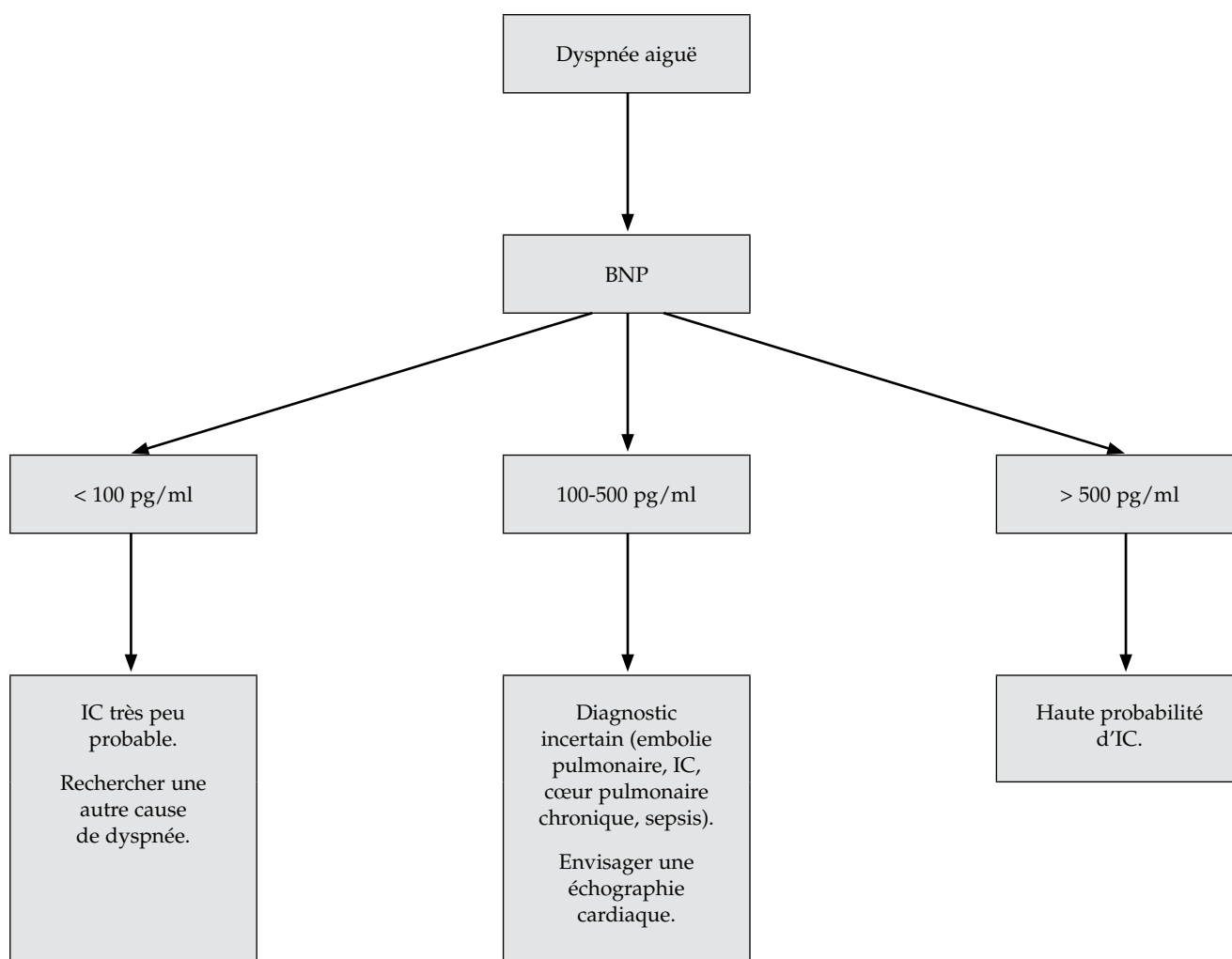
## DANS LE DIAGNOSTIC D'UNE DÉCOMPENSATION CARDIAQUE (DC)

Le dosage du BNP présente une aide au diagnostic différentiel d'une dyspnée, notamment chez des patients se présentant en salle d'urgence. Dans l'étude prospective de Maisel *et al.* (14) concernant 1.586 patients se présentant en salle d'urgence avec une dyspnée aiguë, le dosage du BNP permettait d'établir l'origine cardiaque de cette dyspnée. La valeur seuil de BNP retenue dans cette étude était de 100 pg/ml avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 76 %. On peut donc considérer que si le BNP est < 100 pg/ml chez un patient présentant une dyspnée aiguë, le diagnostic de DC est très peu probable (valeur prédictive négative de 90 %) et que si le BNP est > 500 pg/ml, le diagnostic de DC est hautement probable (valeur prédictive positive de 90 %) (15).

Si le BNP est entre 100 et 500 pg/ml, on se situe dans une zone grise où d'autres examens seront nécessaires afin d'établir un diagnostic. Une élévation modérée du BNP peut être liée à une IC diastolique (16), à une embolie pulmonaire (17), à un cœur pulmonaire chronique (18), ou encore à une insuffisance rénale (tableau II).

Par ailleurs, dans certaines situations cliniques, le dosage du BNP peut être normal malgré une insuffisance cardiaque. C'est le cas notamment lors d'un œdème pulmonaire «flash», ou lorsque le dosage du BNP est effectué moins de 1 à 2 heures après le début des symptômes, ou lors d'une IC survenant en amont du ventricule gauche (comme par exemple dans le cas d'une insuffisance mitrale aiguë sur rupture de cordage) ou encore chez les patients obèses ayant un BMI (body mass index) > 30 kg/m<sup>2</sup> (15).

TABLEAU II  
ALGORITHME DÉCISIONNEL



Globalement, le dosage du BNP en salle d'urgence permettrait de réduire le taux d'indécision quant au diagnostic d'une dyspnée aiguë, effectué uniquement sur base de l'évaluation clinique, de 74 % (43 % de diagnostic imprécis après évaluation clinique vs 11 % après évaluation clinique associée au dosage du BNP,  $p < 0,0001$ ) (19).

Notons également que le taux de BNP est corrélé à la sévérité clinique de l'IC évaluée par la classe NYHA (*New York Heart Association*) bien qu'il y ait une dispersion assez importante des valeurs (tableau III) (14).

NYHA	BNP (pg/ml)
I	244 ± 286
II	389 ± 374
III	640 ± 447
IV	817 ± 435

## DANS LE PRONOSTIC DE L'IC

Le dosage du BNP a également un intérêt pronostic comme en témoigne l'étude de Harrison et al. (20) qui a suivi pendant six mois 325 patients après une visite aux urgences pour dyspnée. Les patients avec un taux de BNP > 230 pg/ml avaient un risque relatif de mortalité d'IC de 24 fois supérieur à ceux qui avaient une BNP < 230 pg/ml et un risque de mortalité de cause cardiaque de 37,9 fois supérieur. La valeur pronostique du BNP a été confirmée sur un plus grand nombre de patients dans l'étude Val-HeFT (21).

Par ailleurs, les modifications des valeurs de BNP sous traitement ont également une valeur pronostique comme l'ont montré notamment Cheng *et al.* (22) qui ont suivi à trente jours 72 patients admis en classe NYHA III-IV d'IC. Le taux de BNP avait en effet, sous traitement, augmenté en moyenne de 233 pg/ml chez les 22 patients réhospitalisés ou morts à trente jours, alors qu'il avait diminué en moyenne de 215 pg/ml chez ceux qui n'avaient présenté aucun événement.

## DANS LE SUIVI DE L'IC

Le dosage du BNP lors du suivi clinique des patients en IC stable permet également une

meilleure optimisation du traitement, ce qui s'accompagne d'une réduction d'événements.

L'étude récente STARS-BNP (23) portant sur 220 patients en IC (classe NYHA II et III) a en effet montré que les patients qui bénéficiaient d'un dosage de BNP tous les 3 mois, avec pour but d'arriver à un BNP < 100 pg/ml, recevaient des doses plus élevées d'IEC et de bêtabloquants que ceux pour lesquels la titration du traitement se faisait uniquement sur base clinique ( $p < 0,05$ ).

Par ailleurs, cela s'accompagnait d'une réduction significative du nombre de décès et d'hospitalisations liés à l'IC à 15 mois (24 % dans le groupe BNP vs 52 % dans le groupe contrôle,  $p < 0,001$ ).

## CONCLUSION

Le dosage de certains peptides natriurétiques, dont essentiellement le BNP (et son peptide inactif, le Nt-proBNP), a un intérêt dans le diagnostic, le pronostic et l'adaptation thérapeutique de l'IC. Malgré la facilité et la rapidité du dosage, son utilisation est toutefois quelque peu limitée en Belgique par un coût relativement élevé, par rapport à une échographie cardiaque qui apporte un diagnostic plus précis, et par l'absence de remboursement.



## RÉFÉRENCES

1. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A. *et al.*: Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in general population. *Eur Heart J.* 1999; **20** : 447-455.
2. Berry C, Murdoch DR, Mc Murray JJ: Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001; **3** : 283-291.
3. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I *et al.*: Importance of heart failure as cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J.* 1998; **19** : 1829-1835.
4. Rubin SA, Levin ER: Clinical review 53 : The endocrinology of vasoactive peptides : synthesis to function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; **78** : 6-10.
5. Bonow RO: New insights into the cardiac natriuretic peptides. *Circulation.* 1996; **93** : 1946-1950.
6. Selvais PL, Robert A, Rousseau L, Van Linden F, Ahn S, Van Beneden R *et al.* : Les marqueurs hormonaux de la décompensation cardiaque. *Louvain Med.* 2000; **119** : 8-14.
7. Yoshimura M, Yasue H, Okumura H, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M *et al.*: Different secretion patterns of atrial natriuretic peptides and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1993; **87** : 464-469.
8. Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998; **339** : 321-328.
9. Davidson NC, Struthers AD: Brain natriuretic peptides. *J Hypertens.* 1994; **12** : 329-336.

10. Weidmann P, Hasler L, Gnädinger MP, Lang RE, Uehlinger DE, Shaw S *et al.*: Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J Clin Invest.* 1986; **77**: 734-742.
11. Zeidel ML, Kikeri D, Silva P, Burrowes M, Brenner BM: Atrial natriuretic peptides inhibit conductive sodium uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. *J Clin Invest.* 1988; **82** : 1067-1074.
12. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH: B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet.* 2003; **362** : 316-322.
13. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE *et al.* : Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet.* 1998; **351** : 9-13.
14. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; **347** : 161-167.
15. Silver MA, Maisel AS, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Jr, Francis GS *et al.* : BNP consensus panel 2004 : a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular disease. *CHF.* 2004; **10** (5 suppl. 3) : 1-30.
16. Lubien E, De Maria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R *et al.*: Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation.* 2002; **105** : 595-601.
17. Yap LB: B-type natriuretic peptide and the right heart. *Heart Failure Reviews.* 2004; **9** : 99-105.
18. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A: Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol.* 2002; **39** : 202-209.
19. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Hermann HC, Steg PG *et al.*: B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnoses of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation.* 2002; **106**: 416-422.
20. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton D, Dao Q *et al.*: B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med.* 2002; **39** : 131-138.
21. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP *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** : 1278-1283.
22. Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N *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** : 386-391.
23. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E *et al.* : Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; **49** : 1733-1739.