

PEPTIDES NATRIURÉTIQUES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

NGUYEN TRUNG ML (1), TRIDETTI J (1), ANCION A (1), OURY C (2), LANCELLOTTI P (3)

RÉSUMÉ : Le diagnostic d'insuffisance cardiaque peut parfois mettre en difficulté le clinicien tant les circonstances de présentation et les phénotypes de cette pathologie sont variés. L'identification et la validation de biomarqueurs sensibles et spécifiques à cette condition particulière font toujours l'objet d'une recherche intensive. Parmi eux, les peptides natriurétiques (ANP, BNP, NTproBNP) sont largement utilisés et validés comme marqueurs de l'insuffisance cardiaque. Leur usage approprié et leur interprétation correcte requièrent, toutefois, la connaissance de leurs indications, spécificités et limitations. La Société Européenne de Cardiologie a récemment publié des recommandations à cet égard. Cet article propose d'en résumer les lignes principales afin de faciliter l'utilisation des peptides natriurétiques en pratique clinique. Il aborde, aussi, leur utilisation dans le diagnostic étiologique des épanchements pleuraux.

MOTS-CLÉS : *Insuffisance cardiaque - Biomarqueurs - Peptides natriurétiques*

NATRIURETIC PEPTIDES IN HEART FAILURE

SUMMARY : The diagnosis of heart failure can sometimes be challenging for the clinician because presentation circumstances and heart failure phenotypes are varied. The identification and validation of sensitive and specific biomarkers for this condition are still a subject of intensive research. Among them, natriuretic peptides (ANP, BNP, NTproBNP) are widely used and validated as markers of heart failure. Their appropriate use and correct interpretation, however, require knowledge of their indications, specificities and limitations. The European Society of Cardiology has recently issued recommendations in this regard. This article summarizes them in order to facilitate the understanding and the use of natriuretic peptides in clinical practice. It also discusses their use in the etiological diagnosis of pleural effusions caused by heart failure.

KEYWORDS : *Heart failure - Biomarkers - Natriuretic peptides*

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) est définie comme un syndrome caractérisé par des symptômes typiques (dyspnée, oedème des membres inférieurs, fatigue) pouvant s'accompagner de signes cliniques (turgescence jugulaire, râles crépitants pulmonaires, oedème périphérique), causés par des anomalies cardiaques fonctionnelles et/ou structurelles, entraînant une diminution du débit cardiaque et/ou une élévation des pressions intracardiaques au repos ou à l'effort (1).

Malgré les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie, le diagnostic, la prise en charge et le traitement de l'IC, cette pathologie demeure un problème majeur en termes de santé publique. Les données actuelles estiment à 26 millions le nombre d'adultes atteints d'IC à travers le monde (2). En dépit d'une incidence en modeste diminution (probablement en lien avec l'amélioration de la prise en charge de l'infarctus du myocarde et l'émergence de nouveaux traitements de l'IC), le nombre absolu de nouveaux cas reste en augmentation et de nombreuses avancées restent encore à accomplir (3).

Le développement de biomarqueurs sensibles et spécifiques de l'IC est essentiel pour l'amélioration du diagnostic et du suivi, pour guider les décisions thérapeutiques, pour la stratification pronostique et l'élaboration de potentielles stratégies de dépistage.

Parmi eux, les peptides natriurétiques (NP) dont le «midregional proANP» (MR-proANP), le «B-type natriuretic peptide» (BNP), et le «N-terminal proBNP» (NT proBNP) sont largement utilisés et validés comme marqueurs de l'IC. Leur usage approprié et leur interprétation correcte requièrent, toutefois, la connaissance de leurs indications, spécificités et limitations. La Société Européenne de Cardiologie (ESC) a récemment publié des recommandations à cet égard et préconise un dosage des NP chez tout patient ayant des symptômes suggestifs d'une présentation nouvelle ou d'une aggravation d'IC (4). Cet article propose d'en résumer les lignes principales afin de faciliter l'utilisation des peptides natriurétiques en pratique clinique. Il aborde aussi leur utilisation dans le diagnostic étiologique des épanchements pleuraux.

PHYSIOLOGIE DES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES

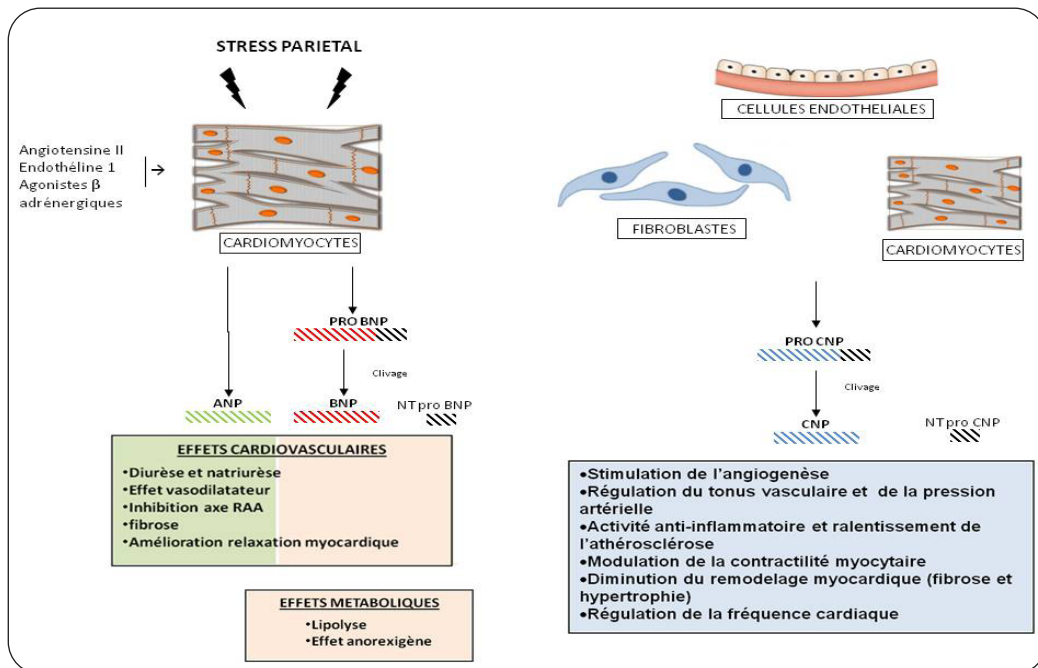
L'«atrial natriuretic peptide» (ANP) et le BNP sont des protéines produites par les cardiomyocytes respectivement auriculaires et ventriculaires, principalement en réponse au stress pariétal télédiastolique, conséquence d'une surcharge myocardique en volume ou en pression (Figure 1) (4-6). Il faut noter que le BNP a été,

(1) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

(2) FRS-FNRS, GIGA Cardiovasculaire, Université de Liège, Belgique.

(3) Université de Liège, Service de Cardiologie, GIGA cardiovasculaire, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Physiologie des peptides natriurétiques.



pour la première fois, isolé dans du tissu cérébral porcin d'où son appellation initiale de «brain natriuretic peptide» à laquelle on préfère désormais le terme «B-type natriuretic peptide», sa production étant, comme celle de l'ANP, exclusivement d'origine myocardique.

La synthèse du BNP débute par la production de pré-pro-BNP. Celui-ci est clivé en proBNP et lui-même en BNP, la partie biologiquement active, et en un fragment amino-terminal inactif, le NT-proBNP (6).

L'ANP et le BNP stimulent la diurèse et la natriurèse, entraînent une vasodilatation, ont des effets inhibiteurs sur l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (RAA), améliorent la relaxation myocardique, diminuent la fibrose cardiaque et jouent un rôle protecteur sur le plan cardiovasculaire en situations de stress telles que l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et l'hypertension sévère (4, 5). En plus de ces propriétés, le BNP est à l'origine d'effets métaboliques en stimulant la lipolyse, ce qui entraîne, secondairement, une majoration de la résistance à l'insuline. Il possède, en outre, un effet anorexigène (7).

Il est important de mentionner un troisième membre de la famille des peptides natriurétiques connu sous le nom de «C-type natriuretic peptide» (CNP). Le CNP est produit par les cellules endothéliales, les cardiomyocytes et les fibroblastes. Il exerce de nombreux effets

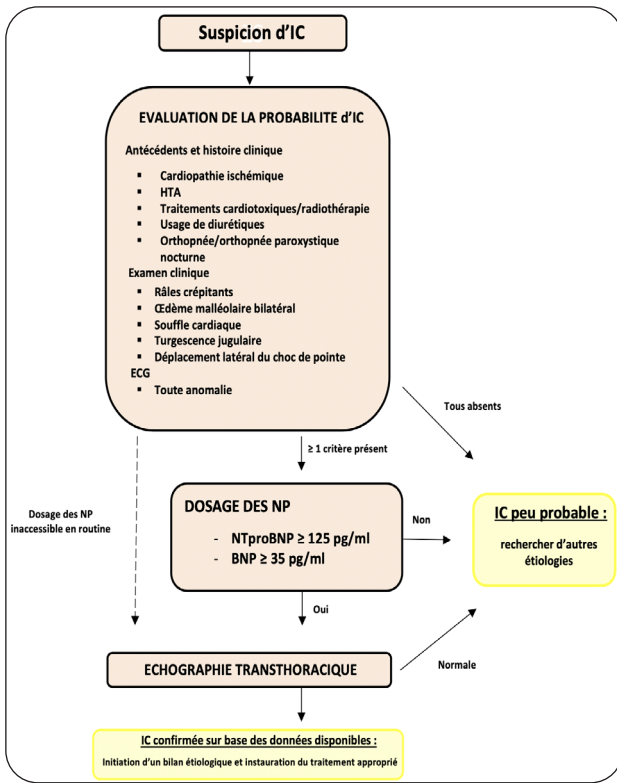
sur le système cardiovasculaire via l'activation des récepteurs NPR-B et NPR-C. Le CNP régule le tonus vasculaire et la pression artérielle, favorise l'angiogenèse, exerce une activité anti-inflammatoire et ralentit, par ce biais, le développement de l'athérosclérose, module la contractilité myocytaire, diminue le remodelage myocardique (fibrose et hypertrophie) et régule la fréquence cardiaque. Il représente une cible thérapeutique très intéressante faisant actuellement l'objet de nombreuses études (8).

RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE DE CARDIOLOGIE (4)

Selon les recommandations pratiques de l'ESC, un dosage de NP devrait être réalisé chez tout patient présentant des symptômes évocateurs d'IC *de novo* ou suspect de décompensation d'une IC connue. Les études montrent, en effet, que les NP ont une haute précision diagnostique dans cette indication et ce, d'autant plus lorsqu'ils sont combinés à une échographie cardiaque transthoracique (ETT) (Figure 2) (9).

Les NP sont des marqueurs quantitatifs de l'IC, ce qui signifie que de très faibles taux ont une haute valeur prédictive négative (VPN), ce qui permet donc d'exclure le diagnostic d'IC, et qu'une corrélation entre la symptomatologie et la présence d'une IC est d'autant plus probable que les taux de NP sont élevés.

Figure 2. Schéma décisionnel pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque à début non aigu (9).



Concernant les BNP, des concentrations inférieures à 100 pg/ml ont une excellente VPN pour exclure une IC aiguë tandis que des concentrations supérieures à 400 pg/ml ont une excellente valeur prédictive positive (VPP). Les concentrations de NT-pro BNP sont davantage influencées par l'âge et la fonction rénale. Il est tout de même admis que des concentrations inférieures à 300 pg/ml ont une haute VPN, quel que soit l'âge. Ces différents seuils («cut-offs») sont résumés dans le **Tableau I**.

Chez les patients avec un diagnostic d'IC établi, il n'est pas recommandé de suivre les NP en routine. Cela n'est utile qu'en présence de symptômes évocateurs de décompensation cardiaque. Les taux de NP en situation d'équilibre étant plus élevés chez ces patients par rapport aux patients indemnes de cardiopathie, il est essentiel de connaître la valeur basale propre à chacun afin de pouvoir interpréter les dosages en situation suspecte de décompensation. Il est généralement admis qu'une variation de 100 % ou plus par rapport aux concentrations basales est évocatrice d'une déstabilisation de l'IC.

Il est important de garder à l'esprit que les taux de NP sont augmentés chez les patients critiques, comme en cas de choc, par exemple. Dans cette situation, une élévation des NP n'est

pas spécifique d'une cause cardiogénique, mais a, par contre, une valeur pronostique.

INTERPRÉTATION DES NP EN FONCTION DU CONTEXTE ET CAS PARTICULIERS (4)

Au-delà des recommandations générales, il convient d'apporter des précisions concernant l'interprétation des concentrations de NP en fonction du contexte, des caractéristiques du patient et de certains cas particuliers (**Tableau II**) (10).

ZONE GRISE

Les valeurs de NP situées en zone grise (c'est-à-dire entre 100 et 400 pg/ml pour le BNP) correspondent, le plus souvent, à des situations d'IC à fraction d'éjection préservée (HFpEF) ou modérément altérée (HFmEF). Dans ce cas, il convient aussi de rechercher des causes non cardiaques d'élévation des NP.

PATHOLOGIES PULMONAIRES

En cas de pneumopathie chronique associée à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et à une dysfonction ventriculaire droite, les taux de NP sont souvent situés dans la zone grise, voire au-delà. Chez ces patients, l'élévation des NP peut donc être la conséquence des répercussions de la pneumopathie sur le cœur droit, ou bien le reflet d'une cardiopathie surajoutée.

INSUFFISANCE RÉNALE

Environ un tiers des patients atteints d'IC ont aussi une insuffisance rénale (IR). L'élévation des NP, dans ce cas de figure, est multifactorielle. Elle serait davantage liée à une contre-régulation cardiaque, conséquence de l'IR elle-même, plutôt qu'à une diminution de la clairance rénale. En effet, seulement 25 % de l'élimination des NP est assurée par les reins. En cas de débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min, le cut-off doit être adapté pour les BNP à 200 pg/ml au lieu de 100 pg/ml. En dépit du fait que leurs concentrations soient davantage influencées par la fonction rénale par rapport aux BNP, il n'y a pas d'adaptation supplémentaire nécessaire pour les cut-offs de NT-proBNP, étant donné la forte corrélation entre l'âge et la fonction rénale.

DYSFONCTION DIASTOLIQUE

Comme le laisse supposer la relation entre le stress pariétal myocardique et la production de

Tableau I. Valeurs seuils (cut-offs) (pg/ml) pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque (IC) aiguë (4).

	NT-proBNP			BNP
	< 50 ans	50-75 ans	> 75 ans	
PRÉSENTATION AIGUË D'IC, DYSPNÉE AIGUË				
IC peu probable	< 300			< 100 (*)
Zone grise	300-450	300-900	300-1.800	100-400
IC probable	> 450	> 900	> 1.800	> 400
PRÉSENTATION PROGRESSIVE, SYMPTÔMES MODÉRÉS				
IC peu probable	< 125			< 35
Zone grise	125-600			35-150
IC probable	> 600			> 150
(*) < 200 en cas de GFR < 60 ml/min				

NP, la sévérité de la dysfonction diastolique est corrélée aux taux de BNP et de NT-proBNP.

ARYTHMIE ATRIALE

Il est clairement établi que les taux de NP sont élevés en cas d'arythmie atriale comme la fibrillation auriculaire et le flutter atrial. Cette élévation n'est, cependant, pas toujours le reflet d'une insuffisance cardiaque surajoutée, mais celle-ci doit être considérée jusqu'à preuve du contraire.

ISCHÉMIE AIGUË

En cas de syndrome coronarien aigu (SCA), les NP ont une valeur prédictive sur la mortalité, mais ne semblent pas apporter d'informations diagnostiques. Il n'ont, pour l'instant, pas d'usage clair dans cette indication.

PATIENTS OBÈSES

Les concentrations de NP sont diminuées chez les patients obèses, qu'ils présentent une insuffisance cardiaque ou non. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore compris, mais il existe des influences réciproques entre les BNP et le tissu adipeux. En pratique, il paraît raisonnable de diminuer le cut-off diagnostique de 50 % chez les patients obèses, en gardant à l'esprit que les concentrations de NP diminuent linéairement avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle.

INSUFFISANCE CARDIAQUE DE CAUSE SITUÉE EN AMONT DU VENTRICULE GAUCHE

Lorsque l'IC est liée à une cause située en amont du ventricule gauche, comme en cas de sténose mitrale ou d'insuffisance mitrale aiguë, les taux de NP peuvent être initialement bas

Tableau II. Conditions associées à une augmentation des NP (10).

Insuffisance cardiaque aiguë et chronique, gauche et droite
Hypertrophie ventriculaire gauche
Fibrillation auriculaire
Embolie pulmonaire
Hypertension pulmonaire
Maladies inflammatoires cardiaques
Insuffisance rénale
Cirrhose avancée avec ascite
Anémie
Sepsis
Endocrinopathies (hyperaldostérionisme, maladie de Cushing, hyperthyroïdie)
Maladies neurologiques sévères (hémorragie sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme)

malgré la présence de symptômes sévères. Ceci s'explique par le faible stress pariétal au niveau ventriculaire gauche dans ces situations aiguës. En cas de valvulopathie mitrale chronique, la pérennisation des altérations hémodynamiques entraîne une élévation des taux de NP, y compris en cas de sténose mitrale.

Le même raisonnement s'applique pour les pathologies péricardiques telles que la tamponnade et la péricardite.

ŒDÈME PULMONAIRE AIGU

En cas de symptômes ayant débuté depuis moins d'une heure, les taux de NP peuvent être normaux dans l'oedème pulmonaire aigu, leur libération dépendant essentiellement d'une synthèse *de novo*.

PATIENTS TRAITÉS PAR SACUBITRIL/VALSARTAN

Il est préférable de se baser sur les dosages de NT-proBNP chez les patients traités par l'association sacubitril/valsartan puisque le sacubitril inhibe la dégradation du BNP et de l'ANP par la néprilysine. Ce mécanisme d'action entraîne, donc, une élévation des taux circulants de ces derniers.

MONITORING THÉRAPEUTIQUE

Les NP ont une demi-vie courte et pourraient, de ce fait, être utiles dans le suivi de la réponse thérapeutique dans l'IC. On ne sait pas, actuellement, s'il est licite de baser l'approche thérapeutique de l'IC sur l'évolution des taux de NP. Par contre, leur concentration à la sortie d'hospitalisation semble être un bon prédicteur de mortalité à un an et de risque de réhospitalisation.

Chez certains patients, on n'observe pas de diminution significative des concentrations de NP malgré le traitement. Il n'y a, actuellement, pas d'explication formelle, mais il semble qu'il s'agisse d'une population à risque plus élevé.

DOSAGE DES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES DANS LE LIQUIDE PLEURAL

Les épanchements pleuraux sont très fréquents en cas d'IC. Leur incidence serait de 46 %, dont 58 % bilatéraux, selon une récente étude rétrospective portant sur 3.245 patients atteints d'IC (11)

Le diagnostic différentiel d'épanchement pleural lié à une décompensation cardiaque ou à une autre cause se fait traditionnellement sur base de la combinaison de facteurs cliniques et de la présence de caractéristiques de transsudat à l'analyse du liquide de ponction pleurale selon les critères de Light. Sur base de ces critères, cependant, une proportion importante (25 à 30 %) d'épanchements pleuraux liés à une IC sont qualifiés, à tort, d'exsudat, surtout lorsque les patients ont reçu préalablement des traitements diurétiques (12).

Le dosage des NP dans le liquide d'épanchement pleural peut être une aide diagnostique précieuse dans de tels cas. Parmi eux, les NTproBNP sont les plus étudiés. Ils sont préférés aux BNP car ils présentent une meilleure stabilité *in vitro* et une demi-vie plus longue (13). Deux méta-analyses rapportent une haute précision diagnostique des NTproBNP dans cette indication, avec une sensibilité et une spécificité de 94 % pour la première (14), et une sensibilité de 94 % et une spécificité de 91 % pour la seconde (15). Les cut-offs utilisés sont très variables selon les différentes études, mais il semble qu'une valeur supérieure ou égale à 1.500 pg/ml ait une très bonne valeur diagnostique (14). Il est important de signaler qu'il existe une haute corrélation entre les taux sanguins et pleuraux de NTproBNP pour le diagnostic d'IC. En cas de tableau clinique d'IC clair, une ponction pleurale à visée diagnostique n'est pas nécessaire. Celle-ci devrait toutefois être réalisée en cas de suspicion d'épanchement pleural d'origine mixte ou autre (infectieuse, néoplasique...) (14, 15).

CONCLUSION

Les NP sont des marqueurs quantitatifs de l'IC, reflet de la surcharge en pression et/ou en volume au sein des cavités cardiaques, libérés

en réponse au stress pariétal. Ils ont une valeur diagnostique validée dans l'IC et leurs fluctuations, lorsqu'elles sont interprétées de façon intégrée à la clinique, peuvent être une aide dans la pratique clinique. Il est cependant primordial de connaître leurs spécificités et limitations afin d'en faire un usage approprié et juste.

BIBLIOGRAPHIE

1. Task A, Members F, 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. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:891-975.
2. Sarhene M, Wang Y, Wei J, et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev* 2019;**24**:867-903.
3. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;**391**:572-80.
4. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:715-31.
5. Santhekadur PK, Kumar DP, Seneshaw M, et al. The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* 2017;**92**:826-35.
6. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art : using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;**10**:824-39.
7. Martin-dupan C, Golay A. Baisse paradoxale et effet métabolique du BNP chez les obèses. *Rev Med Suisse* 2017;**13**:660-3.
8. Moyes A, Hobbs A. C-type natriuretic peptide : a multifaceted paracrine regulator in the heart and vasculature. *Int J Mol Sci* 2019;**20**:2281-3003.
9. Ponikowski P, Voors A, Anker S, 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). *Eur heart J* 2016;**37**:2129-200.
10. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care : a position statement from the study group on biomarkers in cardiology of the ESC working group on acute cardiac care. *Eur heart J* 2012;**33**:2001-6.
11. Morales-Rull JL, Bielsa S, Conde-Martel A, et al. Pleural effusions in acute decompensated heart failure : prevalence and prognostic implications. *Eur J Intern Med* 2018;**52**:49-53.
12. Porcel JM. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases : a 2018 update. *Thorax* 2018;**73**:1-11.
13. Porcel JM, Martínez-Alonso M, Cao G, Biomarkers of heart failure in pleural fluid. *Chest* 2009;**136**:671-7.
14. Janda S, Swiston J. Diagnostic accuracy of pleural fluid NT-pro-BNP for pleural effusions of cardiac origin : a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2010;**10**:58-69.
15. Han ZJ, Wu XD, Cheng JJ, et al. Diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure in patients with pleural effusion : a systematic review and updated meta-analysis. *PLoS One* 2015;**10**:e0134376.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr P. Lancellotti, Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chuliege.be