



Comment utiliser le BNP à bon escient en pratique clinique ?

Mathilde Baudet - Groupe hospitalier Saint Louis Lariboisière - Paris
mathildebaudet@aphp.fr

Les peptides natriurétiques (PNs) (BNP, NTproBNP, proBNP) ont considérablement changé la prise en charge des insuffisants cardiaques depuis maintenant plus d'une décennie. Ces biomarqueurs, largement accessibles et d'interprétation facile, sont aujourd'hui en pratique clinique 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.

Les dernières recommandations européennes donnent une place prépondérante aux PNs comme outil diagnostique de première intention dans l'algorithme décisionnel du diagnostic d'insuffisance cardiaque. Cependant, leur utilisation comme marqueur pronostique reste confidentielle et comme outil de suivi et d'optimisation du traitement, toujours absente de ces recommandations¹.

Doser le BNP pour faire le diagnostic d'insuffisance cardiaque

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

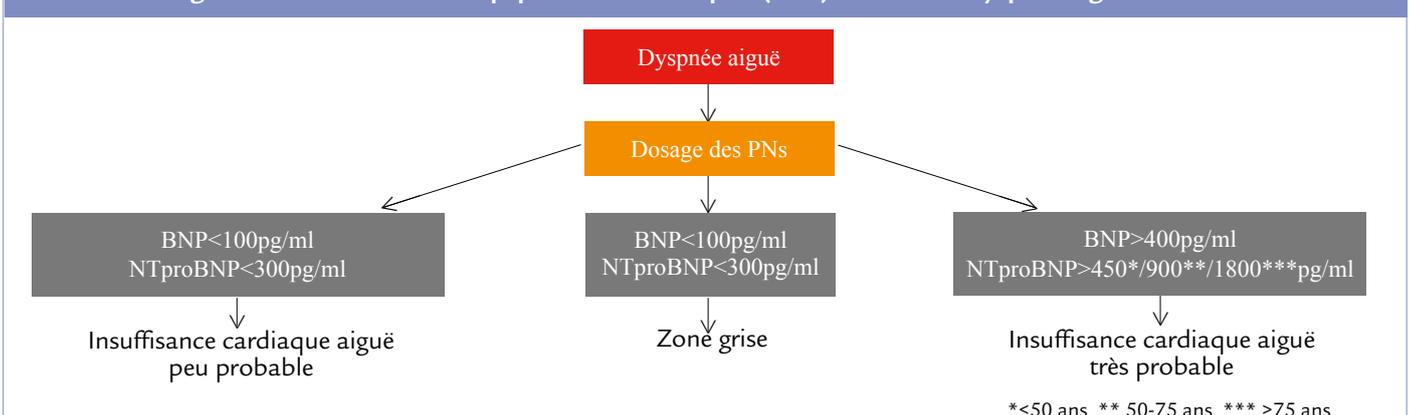
En cas de suspicion d'insuffisance cardiaque aiguë, l'utilisation en première intention des PNs fait partie intégrante de l'algorithme diagnostique de la Société Européenne de cardiologie. Le dosage des PNs en cas de dyspnée aiguë est une recommandation de classe IA selon les dernières guidelines européennes de 2016¹.

On retiendra que l'intérêt du dosage des taux circulants de PNs réside essentiellement dans sa valeur prédictive négative. En effet, 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 NTproBNP>450/900/1800pg/ml

selon l'âge est en faveur du diagnostic d'insuffisance cardiaque et qu'il existe entre les 2 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).

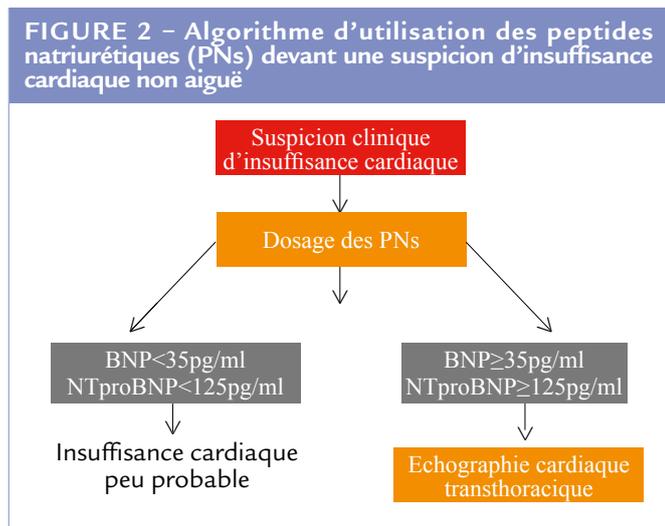
En cas de suspicion d'insuffisance cardiaque chronique, le dosage des taux circulants de PNs est également très utile. Comme pour les situations aiguës, son intérêt réside aussi dans sa valeur prédictive négative (94-98%). Les valeurs seuils retenues sont en revanche plus basses, inférieures à 35pg/ml 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 positif¹. Ainsi, chez des patients avec des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, un dosage de BNP >35pg/ml ou NTproBNP >125pg/ml devra faire réaliser une échographie cardiaque

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



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).

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



Doser le BNP pour stratifier le risque de morbi-mortalité des patients

Une fois le diagnostic d'insuffisance cardiaque posé, il est important d'identifier les patients les plus à risque d'évènements cardiovasculaires qui nécessiteront un suivi et une prise en charge plus rapprochée. Le dosage des PNs aux différents temps de la prise en charge d'un patient avec une insuffisance cardiaque, est un élément pronostic robuste et bien démontré dans la littérature². Ainsi, les patients hospitalisés pour un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë avec les taux de BNP plus élevés à l'admission, qu'à la sortie³ ou des patients avec une variation faible des taux de BNP au cours de l'hospitalisation sont les patients les plus à risque de réhospitalisations et de mortalité globale. **Cette année, les guidelines américaines recommandent en classe IIa la réalisation d'un NTproBNP à la sortie d'hospitalisation du patient pris en charge pour un épisode d'insuffisance cardiaque⁴.**

Une fois le patient sorti et son état cardiovasculaire stabilisé, on admet qu'un taux de BNP < 125pg/ml et de NTproBNP < 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 NTproBNP 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 NTproBNP mais surtout de diminuer de moitié ces évènements cardiovasculaires par rapport à une prise en charge classique⁵.

Doser le BNP pour surveiller et optimiser le traitement des patients insuffisants cardiaques

Les PNs de par leur simplicité d'utilisation, leur accessibilité ambulatoire et leur valeur pronostique apparaissent comme une aide précieuse pour guider le traitement des patients. De plus, l'utilisation des traitements recommandés dans l'insuffisance cardiaque, médicamenteux ou non, sont associés à une diminution des taux de PN et parallèlement de la morbi mortalité. Ces éléments ont poussé depuis plusieurs années, à l'utilisation des peptides natriurétiques comme cible thérapeutique dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

De nombreux essais randomisés avec un groupe contrôle et un groupe dont le traitement était optimisé sur des dosages réguliers de peptides natriurétiques ont vu le jour ces 10 dernières années. **Une récente méta analyse** a montré que la stratégie utilisant un dosage répété du BNP ou NTproBNP lors des consultations de suivi réduisait la mortalité toute cause de 38% (HR 0.62; 95% CI 0.45-0.86; p = 0.005) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 18% (HR 0.80 ; 95%CI 0.67-0.94); p 0.009). Ce bénéfice semblait encore plus marqué chez les patients les plus jeunes (<75ans) et dont le taux de BNP était élevé à l'inclusion⁵. L'essentiel du bénéfice de cette stratégie semble provenir en partie de doses thérapeutiques plus élevées obtenues dans la stratégie guidée par les PNs, les praticiens ayant un objectif thérapeutique plus ambitieux que la seule amélioration clinique.

Dans les études n'ayant pas montré de bénéfice clinique à la prise en charge guidée par les PNs, plusieurs éléments sont à retenir. Dans certaines études, les dosages de BNP n'étaient probablement pas assez fréquents. Dans d'autres études, il n'existait pas de différence significative en termes de traitement dans le groupe contrôle et le groupe « guidé » et dans la plupart des études les patients âgés de plus de 75 ans ne semblaient pas non plus bénéficier de cette prise en charge suggérant des causes de décompensations

multifactorielles difficilement contrôlables par le seul traitement cardiologique dans cette population fragile et polypathologique.

Du fait de ces résultats discordants, *ni les recommandations européennes de 2016 ni les américaines de 2017* ne retiennent le dosage des PN comme guide thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque. Cependant, que peut-on retenir des données de la littérature pour notre pratique clinique quotidienne ?

Chez les patients les plus à risque et en particulier le patient sortant d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec un taux de BNP élevé, des dosages répétés de BNP associés à une évaluation clinique peuvent être une aide précieuse pour optimiser le traitement. L'intérêt reste néanmoins plus nuancé chez les patients peu sévères ou chez les plus âgés.

Il n'existe pas de planification claire des moments de dosages idéaux car on ne connaît pas exactement non plus le temps nécessaire pour les PN pour atteindre un état d'équilibre. Cependant, un dosage couplé à chaque consultation paraît assez logique pour le suivi de ces patients. Cette programmation dépendra alors de la sévérité du tableau clinique du patient. L'objectif sera alors d'atteindre un taux de BNP <125pg/l ou un taux de NTproBNP <1000pg/l ; l'atteinte des valeurs cibles de PN peut prendre plusieurs semaines.

Il est clair que les dosages de PN ne peuvent se substituer à un examen clinique du patient qui évaluera les signes de congestion mais aussi de tolérance du traitement (hypotension artérielle, bradycardie...). Le dosage de PN vient alors en complément de la clinique.

Ainsi l'optimisation du traitement se fera selon 2 modalités. Si le BNP n'est pas aux valeurs cibles et que le patient présente toujours des signes congestifs, on privilégiera l'augmentation des doses de diurétiques de l'anse. Au contraire, si le patient ne présente plus de signes congestifs mais qu'il n'est toujours pas aux objectifs thérapeutiques, on optimisera l'utilisation des molécules recommandées dans l'insuffisance cardiaque et leur dose cible. En effet, une des forces mise en exergue dans les études du traitement guidé par les PN était une prise en charge plus agressive avec des doses d'IEC/ARAI, d'ARM ou de bêtabloquants plus souvent aux objectifs. Tant que les valeurs cibles de NP ne sont pas atteintes il faudra poursuivre l'escalade thérapeutique telle que recommandée dans les guidelines européennes. Lorsque ces cibles ne sont pas atteintes après plusieurs semaines malgré un traitement optimal, il faudra alors considérer le patient atteint d'une insuffisance cardiaque plus sévère, à

risque d'évènement cardiovasculaire et nécessitant un suivi plus rapproché.

|| Doser le BNP : les erreurs à connaître

L'interprétation du BNP et des autres peptides natriurétiques nécessite de connaître quelques situations pouvant augmenter ou diminuer ces taux². 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 élevées sans diagnostic d'insuffisance cardiaque associée (*tableau 1*)

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	

Récemment, l'arrivée sur le marché d'une nouvelle classe d'inhibiteur des récepteurs à l'angiotensine 2 et de la néprylisine risque de 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 NTproBNP diminuaient en parallèle. D'autres études sont attendues pour préciser l'utilité des différents types de peptides natriurétiques avec cette classe thérapeutique. Il est possible que d'autres biomarqueurs apportent une aide décisive dans ce contexte.

Enfin, il existe une variabilité intra individuelle des taux sanguins des PN, nécessitant de considérer comme significatif une variation de 40-50% pour le BNP et 30% pour le NTproBNP.

II Conclusion

L'intérêt du dosage des PN tout au long de la prise en charge du patient insuffisant cardiaque est bien établi. Fiable, facile d'interprétation et largement accessible en ambulatoire son intérêt ne se limite pas à sa valeur diagnostique. Sa valeur ajoutée pour identifier les patients les plus à risque et optimiser leur traitement est aujourd'hui bien démontrée. Utilisés à bon escient, ces dosages sont un outil précieux pour le cardiologue à condition de toujours les confronter à l'état clinique du patient et de connaître également les situations risquant de fausser son dosage.

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt avec le sujet traité.

RÉFÉRENCES

1. 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).
2. Chow, S. L. et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* CIR.000000000000490(2017). doi:10.1161/CIR.000000000000490
3. Logeart, D. et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43, 635–641 (2004).
4. 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
5. Berger, R. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 645–653 (2010).
6. Troughton, R. W. et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur. Heart J.* 35, 1559–1567 (2014).

XIX^e CONGRÈS FRANCOPHONE de CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

4 - 6 OCTOBRE 2017

CFCI PARIS

MARRIOTT RIVE GAUCHE

COMITÉ D'ORGANISATION Thierry CORCOS

Paul BARRAGAN

Farzin BEYGUI

Nicolas BOUDOU

Didier CARRIÉ

Guillaume CAYLA

René KONING

Michel PANSIERI

www.congres-cfci.com

Avec la participation du GFO

ORGANISATION
INTERNATIONALE DE
la francophonie