

BNP ET NT-PROBNP

DEFINITION

Le *Brain natriuretic peptide* (BNP) ou peptide natriurétique de type B, est un peptide initialement isolé à partir d'encéphale de porc (d'où son nom *Brain*), dont l'effet physiologique majeur est natriurétique. Il est principalement synthétisé par les myocytes des ventricules gauche (essentiellement) et droit du cœur, en réponse à une surcharge volumique ou à une augmentation de la pression ventriculaire (conditions de charge). Cette synthèse est extemporanée ; il n'est pas stocké.

Le BNP existe sous une forme de réserve, le préproBNP (134 AA) qui est clivé de façon équimoléculaire, en proBNP (108 aminoacides), lui-même clivé en NT-proBNP (N-Terminal proBNP) biologiquement inactif (1-76 aminoacides) et en BNP actif (77-108 AA) qui sont libérés dans la circulation. C'est sur cette base de production équimolaire du BNP et du NT-proBNP, que sont apparus les dosages de l'un ou de l'autre.

En réalité, la recherche de BNP chez des patients insuffisants cardiaques par des techniques de filtration sur gel, a permis de mettre en évidence une majorité de formes circulantes de haute masse moléculaire, principalement du proBNP, glycosylé. Le proBNP a une très faible activité biologique (l'efficacité du BNP est 6 à 7 fois supérieure) et il peut subir plusieurs modifications post-traductionnelles : o-glycosylation, protéolyse dans les parties N et C-terminales...

■ Formes plasmatiques circulantes BNP

- BNP1-32 : forme biologiquement active
- Peptides N-terminaux : NT-proBNP
- proBNP1-108 natif
- Modifications post traductionnelles (O-glycosylation)
- Formes tronquées N- et C-terminales du NT-proBNP
- Formes tronquées du BNP : BNP3-32 (-ser, -prol) et BNP7-32.

BIOPATHOLOGIE

Le BNP se fixe sur des récepteurs de type A sur l'endothélium vasculaire pour activer le GMPc et induire ses effets biologiques. Il a une demi-vie très brève dans la circulation, voisine de 20 min, et est rapidement dégradé *via* des récepteurs de clairance (de type C) ou des endopeptidases neutres au niveau de l'endothélium. Le NT-proBNP est éliminé dans tous les tissus où le débit sanguin est élevé ; sa demi-vie est de 1 à 2 heures.

Le rôle physiologique principal du BNP est de contrebalancer l'augmentation des pressions au niveau

cardiaque, par vasodilatation périphérique, augmentation de la filtration glomérulaire (action diurétique), diminution de la réabsorption du sodium au niveau des tubules rénaux (action natriurétique) et inhibition du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone. Ainsi, ses actions compensent en partie la surcharge volémique de l'insuffisance cardiaque (IC).

L'IC est une défaillance ventriculaire par trouble de la contraction du cœur (fonction systolique : éjection) ou de son remplissage (fonction diastolique : pression). Un trouble de la fonction systolique correspond à une incapacité du cœur à assurer le débit sanguin nécessaire pour couvrir les besoins en oxygène et en métabolites des organes : il se traduit par un bas débit cérébral (confusion), une fatigabilité musculaire, une dysfonction rénale (oligurie). Un trouble de la fonction diastolique entraîne une augmentation des pressions d'amont (mauvais retour sanguin vers le cœur), une dyspnée, voire un œdème aigu du poumon. L'échocardiographie permet l'étude du mécanisme. Le BNP est aussi un élément d'aide au diagnostic, dont l'interprétation dépend de l'analyse clinique permettant de dire, *a priori*, que la dyspnée est (ou non) d'origine cardiaque.

Le BNP est le premier marqueur biologique global de l'insuffisance cardiaque, diagnostique, pronostique et de suivi thérapeutique. NT-Pro BNP et BNP ont la même pertinence clinique.

INDICATIONS DU DOSAGE

■ INSUFFISANCE CARDIAQUE (I.C.)

- Diagnostic d'IC : orientation des patients se présentant au service d'accueil des urgences (SAU) avec une dyspnée aiguë qui peut être d'origine cardiaque, pulmonaire ou mixte.
- Stratification du risque avant la sortie de l'hôpital.
- Pronostic de l'IC.
- Suivi thérapeutique.

Recommandations de la Société européenne de cardiologie pour le diagnostic d'IC (2012)

En présence de signes cliniques évoquant une IC, il convient de rechercher le plus tôt possible la présence d'une cardiopathie par un ECG, une radiographie de thorax ou le dosage de peptides natriurétiques (BNP ou NT-pro-BNP). Si l'ECG et/ou le dosage de peptides natriurétiques est normal, une IC est peu probable ; s'il est anormal, une échocardiographie sera réalisée pour confirmer le diagnostic et des explorations complémentaires effectuées à la recherche de l'étiologie et de signes de gravité, pour guider le choix thérapeutique.

NB : Dans son rapport de novembre 2010, l'HAS précise que le dosage des peptides natriurétiques n'est pas indiqué en médecine ambulatoire. Il peut toutefois aider à orienter la démarche diagnostique si la clinique est atypique.

■ SYNDROMES CORONAIRES AIGUS

Stratification du risque de patients ayant fait un infarctus du myocarde étendu.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Pathologie suspectée ?

Traitements en cours ? Le nésirétide (rhBNP) augmente les concentrations plasmatiques de BNP mais ne modifie pas celles de NT-proBNP. Les autres traitements de l'insuffisance cardiaque peuvent abaisser le BNP et le NT-proBNP (gage d'efficacité thérapeutique).

METHODES DE DOSAGE

■ BNP

- Méthode de référence de type radio immunologique mais processus long et nécessité d'un laboratoire approprié ;
- Dosage rapide par immunofluorimétrie (obtention du résultat de BNP en 15 min au moyen d'un appareil portable de faible dimension) ;
- Techniques d'immunoanalyse automatisées d'apparition récente (2004) : plusieurs couples d'Ac utilisés.

■ NT-proBNP

Immunoanalyse automatisée : un seul couple d'Ac utilisé (2008-2009 : monoclonaux Roche, Siemens, bioMérieux). Toutes les méthodes analytiques sont globalement bien corrélées, mais, parfois, certaines valeurs sont très différentes. En fait, la standardisation des dosages reste difficile, compte tenu des nombreuses formes circulantes du BNP. La conséquence est qu'il est nécessaire d'utiliser la même trousse pour suivre un patient.

VALEURS DE REFERENCE

Elles dépendent de la technique utilisée, augmentent avec l'âge, dépendent du sexe (femme > homme), de l'index de masse corporelle (diminution de la concentration plasmatique de BNP chez les obèses) et du débit de filtration glomérulaire.

A titre indicatif :

N.B. : 1 ng/l = 0,29 pmol/l.

BNP (ng/l)	<45 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-74 ans	>75 ans
Homme	24	39	72	63	78
Femme	47	72	81	95	179
NT-pro BNP (ng/l)	<50 ans		50-65 ans		
Homme	84		194		
Femme	155		222		

NT proBNP chez l'enfant :

	NT-proBNP médian (ng/l)	Intervalle de référence 95 % (ng/l)
Garçons	38,7	5-742
Filles	70,8	
Filles 0-10 ans	173,8	21-1122
Filles 11-13 ans	118,5	11-1122
Filles 14-18 ans	61,1	6-1122

VALEURS PATHOLOGIQUES

■ INSUFFISANCE CARDIAQUE

■ Diagnostic

BNP et NT-proBNP sont utiles au diagnostic de l'insuffisance cardiaque (IC) chronique car ils ont une haute valeur prédictive négative (VPN) et donc une valeur d'exclusion du diagnostic d'IC. Leur valeur prédictive positive (VPP) est moindre : ils constituent, lorsqu'ils sont supérieurs au seuil (cf tableau), un indicateur à la consultation d'un spécialiste et à la réalisation d'une échographie cardiaque (recommandations de la société européenne de cardiologie 2012).

Le dosage de BNP ou de NT-proBNP est donc conseillé chez les patients chez qui une IC est suspectée et dont le diagnostic est incertain (symptômes atypiques) (HAS 2010).

Seuils à considérer pour le BNP et le NT-proBNP pour exclure ou confirmer une dyspnée aiguë d'origine cardiaque (ESC Guidelines 2012). VPN : valeur prédictive négative / VPP : valeur prédictive positive.

	Forte probabilité d'absence d'IC (VPN > 98 %)	Zone grise	Forte probabilité de présence d'IC (VPP > 90 %)
BNP (ng/L)	< 100	100 - 400	> 400
NT-proBNP (ng/L)	< 300	En fonction de l'âge 300-450 < 50 ans 300-900 > 50-75 ans 300-1800 > 75 ans	En fonction de l'âge > 450 < 50 ans > 900 > 50-75 ans > 1800 > 75 ans

Hors contexte aigu, la valeur seuil permettant d'exclure une IC est < 125 ng/l pour le NT-proBNP et < 35 ng/l pour le BNP (ESC Guidelines 2012).

Donc, le BNP/ NT-proBNP permet de conforter (ou d'infirmier) un diagnostic d'IC, mais pas d'en préciser le mécanisme (systolique ou diastolique). Il renvoie à toutes les formes IC, celles dont le problème est primitivement le cœur, mais aussi celles relevant d'un trouble pulmonaire capable de dilater le cœur, de faire augmenter ses pressions. Par exemple, une augmentation des pressions dans la partie droite du cœur en cas d'embolie pulmonaire (EP) entraîne la sécrétion de BNP/ NT-proBNP ; dans ce cas, l'augmentation du BNP/ NT-proBNP reflète une EP à haut risque.

D'une manière générale, les dyspnées associées à une maladie pulmonaire n'entraînent pas d'augmentation du

BNP/ NT-proBNP, sauf dans le cadre d'une EP et d'une décompensation, lorsque le niveau de gravité est tel qu'il entraîne une hypoxie.

Causes d'augmentation du BNP/NT-proBNP

- Insuffisance cardiaque aiguë et chronique
- Dysfonction ventriculaire gauche ou droite ou D sans insuffisance cardiaque aiguë
- Choc septique
- Syndrome coronarien aigu
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë
- Embolie pulmonaire
- Insuffisance rénale
- Cirrhose hépatique
- Hyperthyroïdisme
- Fibrillation auriculaire

Concentrations en BNP/NT-proBNP inférieures à celles attendues

- Obésité
- Œdème aigu du poumon « flash » (synthèse et non stockage du BNP)

■ Etablissement du pronostic de l'IC

Dans l'IC aiguë, le pronostic est associé à l'élévation du BNP ou du NT-proBNP. Une métaanalyse de Doust A *et al* (BMJ 2005 ;330 :625) incluant 19 études, montre qu'une augmentation de 100 ng/l du BNP correspond à une augmentation de 35 % du risque relatif de mortalité.

Dans l'IC aiguë et chronique, une augmentation du BNP ou du NT-proBNP est un facteur de risque de décès d'origine cardiovasculaire, de réhospitalisation pour cause cardiaque et de survenue d'un événement cardiovasculaire (mort subite, décompensation aiguë, fibrillation atriale).

Il est à noter que, compte tenu de la variation biologique importante des peptides natriurétiques, si l'on dispose d'une valeur mesurée chez le patient stable, seule sera considérée comme significative une augmentation de la concentration d'au moins 50 %.

■ Suivi et ajustement thérapeutique de l'IC

Le dosage des peptides natriurétiques n'est pas actuellement recommandé en suivi thérapeutique lorsqu'un traitement optimal a été mis en route. En revanche, il peut aider à orienter le diagnostic et le traitement lors du suivi, lorsque surviennent des symptômes atypiques pouvant suggérer une décompensation d'une IC chronique (HAS 2010).

■ BNP ET INFARCTUS DU MYOCARDE

Certains auteurs ont proposé d'utiliser le BNP dans le cadre de la stratification du risque de patients ayant fait un infarctus étendu. Certes, il s'agit d'un marqueur pronostique puissant, mais il n'y a pas de seuil

clairement défini. Il serait surtout intéressant lorsque la troponine est négative; s'il est élevé, un traitement invasif semble utile.

■ NT-PROBNP ET FIBRILLATION ATRIALE (FA)

Selon une sous-étude de l'étude RE-LY, chez les patients atteints d'une FA, l'élévation des concentrations plasmatiques du NT-proBNP (et de la troponine I) est fréquente et significativement associée à une augmentation de l'incidence des AVC et de la mortalité cardiovasculaire à long terme, ceci indépendamment des autres paramètres, notamment cliniques.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Logeart D. *Insuffisance cardiaque et dosage du BNP en pratique clinique*. Spectra Biologie 2007 ;157 :37-43.

■ Benoit Marie-Odile. *BNP et NT-proBNP: intérêt et applications en cardiologie*. Biologiste Infos, Avril 2006 ; 17 :31-39.

■ Maisel A, Mc Cord J, Nowak R, *et al*. *Bedside B-Type Natriuretic Peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly multinational study*. J Am Coll Cardiol 2003 ;41 :2010-7.

■ Januzzi J, Camargo C, Anwarudin S, *et al*. *The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study*. Am J Cardiol 2005;95:948-954.

■ Saenger AK, Dalenberg DA, Bryant SC, Grebe SK, Jaffe AS. *Pediatric brain natriuretic peptide concentrations vary with age and sex and appear to be modulated by testosterone*. Clin Chem 2009;55(10):1869-1875.

■ Utilisation des marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque chez l'adulte en médecine ambulatoire. Rapport de la HAS, février 2010.

■ Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire. Rapport de la HAS, juillet 2010.

■ Insuffisance cardiaque: les peptides natriurétiques en médecine ambulatoire. HAS « Bon usage des technologies de santé » Novembre 2010.

■ The Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*. Eur Heart J, 2012, doi:10.1093/eurheartj/ehs104.

■ Hijazi Z *et al*, *Cardiac Biomarkers Are Associated With an Increased Risk of Stroke and Death in Patients With Atrial Fibrillation: A Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Substudy*. Circulation. 2012; 125: 1605-1616.