

Faut-il traiter un taux élevé de BNP ? Apport et pièges du dosage des peptides natriurétiques de type B dans la prise en charge des dyspnées aiguës aux urgences

P. RAY MD, PhD.

Points essentiels

- Le BNP et le NT-proBNP sont des biomarqueurs performants de l'insuffisance cardiaque en urgence.
- De nombreuses autres causes sont associées à une augmentation du BNP, surtout chez les patients âgés et polypathologiques.
- Néanmoins, la prise en compte de la probabilité empirique pré-test d'insuffisance cardiaque permet d'améliorer l'apport diagnostique de ces 2 biomarqueurs.
- Une valeur ne doit pas décider isolément d'un traitement (diurétiques ou vasodilatateurs) sous réserve de complications potentielles iatrogènes délétères.

1. Pourquoi le NT-proBNP a-t-il sa place aux urgences ?

Dans les pays industrialisés, l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) touche 10 % de la population âgée de plus de 75 ans. En France, il existe environ 120 000 nouveaux cas par an. L'ICA est la première cause de dyspnée aiguë aux urgences et en pré-hospitalier et la première cause d'hospitalisation des sujets âgés. Son pronostic est sévère avec une mortalité hospitalière d'environ 10 % et proche de 25 % chez les sujets âgés de plus de 70 ans (1). Le diagnostic d'ICA ou d'OAPc (œdème pulmonaire cardiogénique) est parfois particulièrement chez les sujets âgés, obèses, porteurs de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ou lorsqu'il existe des sibilants (asthme cardiaque). Il est noté une incertitude dans le diagnostic

Correspondance : Service d'Accueil des Urgences de Tenon, Groupe Hospitalier Tenon - AP-HP, UPMC - Paris 6, 4 rue de la Chine, 75020 Paris; E-mail : patrick.ray@tnn.aphp.fr

étiologique de la dyspnée aux urgences dans environ 50 % des cas. Or, plus le diagnostic et le traitement de l'ICA sont adéquats et précoces, meilleur est le pronostic. Dans notre étude de plus de 500 sujets âgés dyspnéiques, lorsque le traitement de la cause de la dyspnée était débuté correctement dès les urgences (diurétiques et dérivés nitrés pour une ICA par exemple), la mortalité hospitalière était de 11 % *versus* 26 % en l'absence de traitement adéquat aux urgences et cela concernait un tiers des patients dyspnéiques (1). Il existait également une diminution de la durée d'hospitalisation et du taux d'admission en réanimation (25 % *versus* 40 %), lorsque le traitement de la cause de la dyspnée était approprié dès les urgences. Le *B-type natriuretic peptide* (BNP) et sa partie N-terminale (NT-proBNP) sont sécrétés par les myocytes ventriculaires, principalement lors de leur étirement. L'intérêt du NT-proBNP comme marqueurs non invasifs de l'ICA en urgence s'est développé lorsqu'un dosage rapide – utilisable même en préhospitalier – de ces marqueurs a été commercialisé.

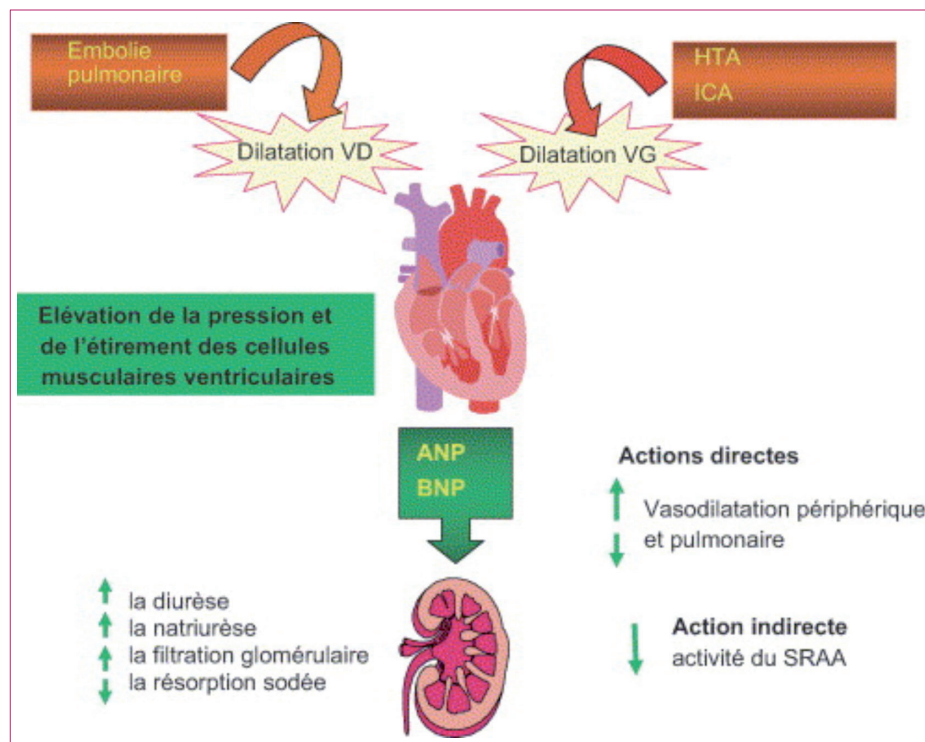
2. Physiologie des marqueurs natriurétiques peptides

La physiologie des facteurs natriurétiques peptides est schématiquement résumée dans les figures 1 et 2. Il existe quatre facteurs natriurétiques peptides (A, B, C, D ou urodilatine) qui ont tous un rôle plus ou moins important dans l'homéostasie du sodium et la régulation de la volémie. Schématiquement, le pré-proBNP est sécrété par les myocytes ventriculaires du ventricule gauche (VG) car le VG est beaucoup plus volumineux que le ventricule droit. Le rôle du BNP est de contrebalancer l'activation des hormones (endothéline) et cytokines pro-vasoconstrictrices et l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone lorsqu'il existe une mise en tension de la paroi (stress pariétal ou étirement des myocytes) du VG. Le BNP permet une relaxation vasculaire systémique et artérielle pulmonaire, diminue le taux d'angiotensine, d'aldostérone et d'endothéline-1, augmente la filtration glomérulaire et l'excrétion rénale du sodium et diminuerait la prolifération des muscles lisses vasculaires. Il a donc une action natriurétique, diurétique et vasodilatatrice (2, 3). Le NT-proBNP, sécrété en même temps que le BNP, est un peptide de 76 acides aminés, résultant du clivage du proBNP au niveau sanguin. À l'inverse du BNP (20 minutes), le NT-proBNP a une demi-vie plus longue (90 minutes) et n'a aucune activité physiologique. Dans le sang, ses concentrations sanguines sont cinq à dix fois plus importantes que le BNP. Il existerait également une sécrétion sanguine du proBNP (108 acides aminés), dont l'intérêt clinique est encore peu évalué, alors même que son importance dans les biais de mesure des 2 autres peptides est discutée.

Le NT-proBNP et le BNP s'élèvent avec l'âge, probablement secondairement à l'hypertrophie VG physiologique des sujets âgés. L'obésité diminuerait ses concentrations sanguines. Les taux sont augmentés chez la femme. En revanche, le diabète ne modifierait pas ses valeurs. Néanmoins, en dehors de l'âge avancé (> 75 ans), ni le poids, ni le sexe, ni une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine \geq 60 ml/min) ne modifieraient significativement les valeurs seuils de

NT-proBNP ou BNP. En revanche, comme pour le BNP, une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min) augmente la valeur-seuil du NT-proBNP et diminue la performance diagnostique de ce biomarqueur (4, 5). En dehors de l'ICA, de nombreuses pathologies sont responsables d'une élévation du BNP (voir ci-dessous).

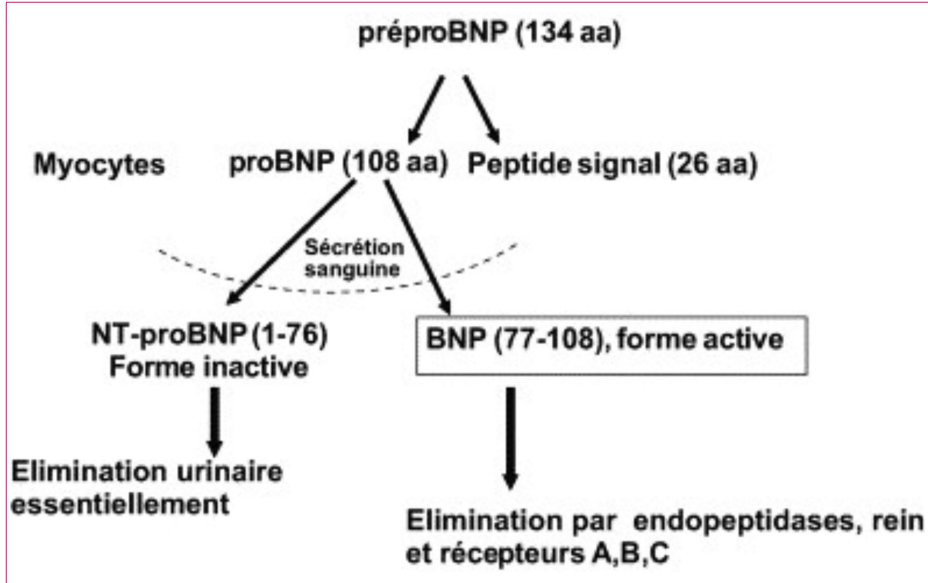
Figure 1 – Rôle physiologique des facteurs natriurétiques peptides A et B



3. NT-proBNP marqueur de l'insuffisance cardiaque dans la dyspnée aiguë

De nombreuses études ont démontré qu'il existait une corrélation entre divers indices de gravité (classification clinique, indices fonctionnelles ou scores échocardiographiques) d'insuffisance cardiaque et les concentrations de NT-proBNP (2, 3). Cependant, un taux élevé de NT-proBNP ou BNP ne permet pas de déterminer la cause de l'ICA. Schématiquement, de nombreuses études multicentriques ont démontré que le BNP et le NT-proBNP étaient des marqueurs diagnostiques très fiables d'ICA en urgence, avec des performances identiques. La sensibilité diagnostique est proche de 85 % et les valeurs prédictives supérieures à 90 % avec les valeurs-seuils définies par les industriels : exclusion du diagnostic d'ICA pour un taux de NT-proBNP inférieur à 300 pg/ml, quasi-certitude diagnostique pour une

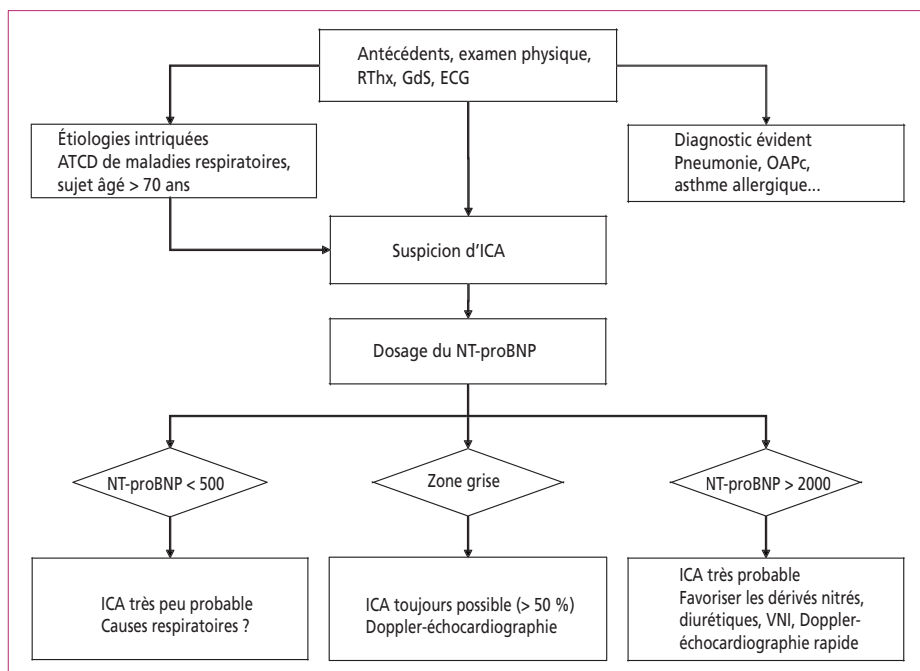
Figure 2 – Synthèse du *B*-type natriuretic peptide et du NT-proBNP



valeur supérieure à 450 pg/ml pour un patient de moins de 50 ans, 900 pg/ml pour un patient âgé entre 50-75 ans et 1 800 pg/ml chez un sujet âgé de plus de 75 ans. Pour le BNP, la valeur d'exclusion est de 100 pg/ml et de 500 pg/ml comme valeur prédictive positive très forte. De plus, la valeur prédictive positive est d'autant plus forte que la valeur de BNP/NT-proBNP est élevée par rapport à la valeur-seuil.

L'utilisation du BNP ou du NT-proBNP permet probablement d'améliorer la prise en charge du patient. Ainsi, des travaux (études d'impact ou interventionnelles) ont montré que pour les patients consultant pour dyspnée, l'utilisation dès les urgences du dosage de NT-proBNP améliorerait leur devenir : en pratique, diminution de la durée de passage aux urgences et diminution de la ré-hospitalisation et des coûts associés. Dans un travail suisse (BASEL study), 227 patients de 70 ans en moyenne ont été pris en charge de façon usuelle et 225 patients bénéficiaient du dosage de BNP (Triage®) associé à des recommandations thérapeutiques en fonction des taux de BNP (l'algorithme proposé sur la figure est proche de celui utilisé dans ce travail) (6). Le BNP permettait de réduire de façon significative le pourcentage d'hospitalisation (75 % vs 85 %) notamment en soins intensifs, la durée d'hospitalisation (8 vs 11 jours) et les coûts d'hospitalisations (- 27 %), malheureusement sans modification de la mortalité (sauf dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 70 ans où la mortalité chutait significativement de 17 % à 9 %). D'autres études d'impact ne sont pas aussi enthousiasmantes. Néanmoins, le dosage est recommandé devant une suspicion d'ICA par l'European Society of Cardiology depuis 2007 (7-9).

Figure 3 – Algorithme décisionnel devant une dyspnée aiguë intégrant le dosage du NT-proBNP



4. Pourquoi faut-il parfois se méfier d'un taux élevé de NT-proBNP ?

Toutes les études initiales ont démontré qu'un taux élevé de NT-proBNP ou BNP permet de détecter la « part cardiaque » chez des patients dyspnéiques et cela est vrai pour un patient « natif » provenant des urgences. En réalité, en préhospitalier, la probabilité post-test (combinaison de la probabilité prétest empirique en fonction des caractéristiques cliniques et de la valeur du BNP) reste douteuse dans 30 %. De plus, il n'y avait aucune corrélation entre la probabilité prétest et la valeur de BNP dans cette étude française préhospitalière sur 200 patients. Ainsi, chez les patients âgés, plusieurs causes (presque 50 % des cas) de dyspnées sont possibles (pneumonie et ICA par exemple!) et les causes non cardiaques d'élévation du BNP ou NT-proBNP sont plus fréquentes.

La prévalence des comorbidités et la complexité des pathologies intriquées (patient déjà hospitalisé depuis plusieurs jours pour une autre pathologie, sepsis, ICA, insuffisance rénale, transfusion, injection lors de scanner itératifs, voire syndrome de détresse respiratoire aiguë, utilisation de catécholamines ou intubation et ventilation mécanique chez les patients de réanimation...) expliquent également les performances diagnostiques médiocres chez des patients déjà hospitalisés depuis plusieurs jours (en médecine ou en post-chirurgie). Ainsi, les

bonnes valeurs prédictives positives des études précédentes ne sont pas extrapolables aux patients déjà hospitalisés. Il n'est donc pas possible d'avoir la même confiance diagnostique dans un dosage de BNP ou NT-proBNP pour diagnostiquer une ICA chez un patient déjà hospitalisé dans un service de soins de suite depuis plusieurs semaines ou chez un patient âgé institutionnalisé depuis plusieurs mois.

De plus, il est classiquement admis que chez un patient insuffisant cardiaque chronique qui se présente avec une dyspnée aiguë, une augmentation de plus de 50 % du taux de base de NT-proBNP ou BNP serait un argument fort pour une ICA... encore faut-il connaître ce taux !!

5. Interprétation d'un taux élevé de BNP

Dans la situation clinique où le patient est dyspnéique avec un taux élevé de BNP, il persiste environ 10 % des cas où la dyspnée n'est pas liée à une ICA, mais pourrait être secondaire à une autre cause mimant une ICA telle que : embolie pulmonaire (EP), exacerbation de BPCO ou pneumonie sévère en particulier ou sepsis grave. Même si cela n'est pas formellement démontré – de la même façon que pour l'EP et le dosage des D-Dimères – repositionner la probabilité clinique (existe-t-il des facteurs de risque cardio-vasculaires, des crépitants ou des œdèmes des membres inférieurs, des opacités radiologiques ou une cardiomégalie) est toujours indispensable dans les situations d'interprétation difficiles. Comme indiqué sur le tableau ci-dessous, de nombreuses situations cliniques entraînent un taux élevé de BNP.

Tableau 1 – Circonstances cliniques avec variation du BNP (liste non exhaustive)

Pathologie	Concentration
Pathologies cardiaques : <ul style="list-style-type: none"> • insuffisance cardiaque • syndrome coronarien aigu • tachycardie supraventriculaire (ACFA) 	Forte augmentation Augmentation Augmentation
Pathologies pulmonaires : <ul style="list-style-type: none"> • embolie pulmonaire • BPCO • hypertension artérielle pulmonaire primitive • SDRA 	Normale ou Augmentation Normale ou Augmentation Normale ou Augmentation Normale ou Augmentation
Autres pathologies : <ul style="list-style-type: none"> • insuffisance hépatique avec ascite • insuffisance rénale (aiguë ou chronique) • choc septique • hémorragie méningée/AVC • anémie • obésité 	Augmentation Augmentation modérée ou importante Augmentation Normale ou Augmentation Normale ou Augmentation Normale ou Diminution

Deuxièmement, certains facteurs cliniques confondants se retrouvent parfois chez des patients – souvent âgés – dyspnéiques et peuvent tromper le clinicien : l'anémie (< 10 g/dl), le sepsis grave et la fibrillation auriculaire, insuffisance

rénale aiguë. Ces situations cliniques sont elles-mêmes pourvoyeuses de dyspnée, en particulier chez le patient âgé, et il est très difficile de confirmer une ICA ou pas dans ce cas-là. Tout urgentiste s'est déjà retrouvé dans une des situations décrites, sans vraiment savoir s'il faut administrer ou pas – et de façon empirique – un vasodilatateur et/ou un diurétique. Enfin, d'autres pathologies sont associées à une élévation des taux de NT-proBNP : l'accident vasculaire cérébral (ou hémorragie méningée), les états de choc. Parfois et c'est une erreur, un dosage de NT-proBNP est réalisé dans ces situations cliniques qui n'ont rien à voir cliniquement avec une dyspnée suspecte d'OAPc et le clinicien se pose la question de prescrire un vasodilatateur/diurétique dans l'hypothèse d'un OAPc associé, alors que ces deux médicaments sont dangereux chez un patient en sepsis grave ou ayant un AVC à la phase aiguë. En l'absence de signe de gravité et de nécessité d'un traitement urgent, il est parfois raisonnable et surtout prudent d'attendre de prescrire ces deux médicaments potentiellement délétères (hypotension et hypovolémie) et de chercher à approcher le diagnostic par d'autres moyens techniques (scanner thoracique, échographie-Doppler cardiaque).

En revanche, il est vrai que certaines situations sont très difficiles. Un patient âgé vient aux urgences pour détresse respiratoire avec 38 °C de température et une radiographie (de mauvaise qualité) suggère des opacités alvéolaires plutôt bilatérales, avec une légère hyperleucocytose à 11 000 et un BNP à 1 000 pg/ml. Comment faire pour différencier une ICA, soit une pneumonie grave, soit même les deux en même temps ? Une pression artérielle élevée (> 140 mmHg de systolique) est fortement en faveur d'une ICA et nous suggérons de débiter alors les vasodilatateurs à petites doses (1 mg toutes les 5 minutes) dont les effets sont relativement réversibles et d'éviter les diurétiques pourvoyeur d'hypovolémie franche ; alors qu'une PA inférieure à 100 mmHg (spontanément) est fortement en faveur d'un sepsis associé (aux urgences, le choc cardiogénique est devenu beaucoup plus rare que les sepsis graves) et doit suspendre toute injection de diurétiques et au contraire favoriser l'administration d'un remplissage (là encore, un remplissage « doux » est nécessaire sous la forme de 250-500 de sérum physiologique sur 30 minutes, éventuellement répétées). Une autre situation difficile est la constatation chez un patient souvent âgé d'une d'anémie et d'une fibrillation auriculaire avec un BNP élevé. Souvent, la séquence chronologique a été anémie (chronique ou sub-aiguë) compliquée d'un passage en fibrillation auriculaire rapide elle-même conséquence d'une poussée d'ICA. Ces patients sont hypovolémiques et prescrire des diurétiques sans « réfléchir » aux mécanismes (la transfusion est probablement nécessaire, même lentement ; de même que le ralentissement de la fréquence cardiaque). Enfin, les insuffisances rénales aiguës des personnes âgées souvent hypovolémiques initialement et compliquées d'insuffisance rénale en partie organique (nécrose tubulaire aiguë) sont associées à des taux extrêmement élevées de NT-proBNP (mais aussi de BNP). Cependant, la part importante de déshydratation – au moins initialement – peut nécessiter à l'arrivée de réhydrater prudemment le patient et non d'administrer des diurétiques qui risque d'aggraver l'hypovolémie.

6. Conclusion

En pratique, le BNP ou NT-proBNP sont des excellents biomarqueurs de l'ICA gauche en situation d'urgence et peuvent améliorer la morbidité et les coûts des patients admis pour dyspnée aiguë. Il faut absolument intégrer ce dosage dans un algorithme décisionnel pragmatique associé à une prise en charge thérapeutique standardisée (figure 3). Néanmoins, un taux élevé de BNP ne doit pas entraîner *ipso facto* une prescription de vasodilatateur ou de diurétiques, sans repositionner la probabilité clinique au cœur de la prise en charge. Le dosage du NT-proBNP ne fait sûrement pas partie du bilan de « routine » de tout patient sévère ou compliqué aux urgences, car sinon les urgentistes vont tomber dans le syndrome BNPIte (comme la troponinite autrefois décrite, voir article du P^r Bonnefoy).

Références

1. Ray P., Birolleau S., Lefort Y. et al. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. Crit Care 2006 ; 10 : R82.
2. Januzzi J.L., van Kimmenade R., Lainchbury J. et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. Eur Heart J 2006 ; 27 : 330-7.
3. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M. et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002 ; 347 : 161-7.
4. Chenevier-Gobeaux C., Claessens Y.E., Voyer S., Desmoulins D., Ekindjian O.G. Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). Clin Chim Acta 2005 ; 361 : 167-75.
5. Ray P., Arthaud M., Birolleau S. et al. Comparison of brain natriuretic peptide and probrain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in patients aged 65 and older. J Am Geriatr Soc 2005 ; 53 : 643-8.
6. Mueller C., Scholer A., Laule-Kilian K. et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. N Engl J Med 2004 ; 350 : 647-54.
7. Moe G.W., Howlett J., Januzzi J.L., Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. Circulation 2007 ; 115 : 3103-10.
8. Trinquart L., Ray P., Riou B., Teixeira A. Natriuretic peptide testing in EDs for managing acute dyspnea: a meta-analysis. Am J Emerg Med 2011 ; 29 : 757-767.
9. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008 ; 10 : 933-89.