

I Revues générales

Comment optimiser le traitement des patients insuffisants cardiaques grâce au suivi guidé par le NT-proBNP ?

RÉSUMÉ : L'utilisation des peptides natriurétiques BNP et NT-proBNP s'est largement développée ces dernières années. En tant que biomarqueurs diagnostiques et pronostiques, ils sont une aide complémentaire précieuse au jugement clinique du patient insuffisant cardiaque.

L'interprétation des taux est assujettie à un certain nombre de paramètres, en particulier l'âge et la fonction rénale du patient ainsi que le contexte clinique dans lequel ils sont dosés. Des taux inférieurs à 100 pg/mL pour le BNP et 1 000 pg/mL pour le NT-proBNP sont de bon pronostic et sont les valeurs retenues comme cible thérapeutique. À défaut d'atteindre ces valeurs, il est indispensable de veiller à ce que les taux de BNP/NT-proBNP ne remontent pas au décours d'une hospitalisation et baissent même progressivement grâce à l'optimisation thérapeutique telle que recommandée par la Société Européenne de Cardiologie.

Les études qui montrent un bénéfice de leur utilisation comme guide thérapeutique sont celles dans lesquelles l'optimisation thérapeutique était la meilleure.

L'utilisation du NT-proBNP sera probablement privilégiée dans les années à venir car, contrairement au BNP, il n'a pas de rôle physiologique dans l'insuffisance cardiaque.



F. BEAUVAIS
Service de Cardiologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Les peptides natriurétiques sont devenus incontournables dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC). Le rôle physiologique de ces hormones et la possibilité de doser certaines d'entre elles en font à la fois une cible thérapeutique et une aide complémentaire au jugement clinique (**tableau 1**). De nombreuses études confirment la valeur prédictive des taux de BNP et de NT-proBNP dans le diagnostic et la stratification pronostique de l'insuffisance cardiaque et le dosage de ces peptides est actuellement recommandé par les sociétés savantes pour le diagnostic et le pronostic de l'affection [1]. D'autres études montrent également l'intérêt de leur utilisation pour l'ajustement des thé-

rapeutiques recommandées. Pour toutes ces raisons, le dosage de ces peptides s'est largement répandu dans la pratique clinique. L'apparition de nouvelles molécules thérapeutiques ayant pour cible ces peptides pourrait cependant modifier notre pratique actuelle quant à l'interprétation des taux de BNP et de NT-proBNP.

Rôle physiologique des peptides natriurétiques de type B

Le *Brain natriuretic peptide* (BNP) a pour rôle physiologique majeur de contrebalancer les effets de l'augmentation des conditions de charge dans l'insuffisance cardiaque. Ce peptide (isolé

I Revues générales

Rôle physiologique	Rôle de biomarqueur
<p>Rôle physiologique du BNP</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Natriurétique ● Diurétique ● Vasodilatateur ● Autres propriétés sur l'hypertrophie, la prolifération, l'apoptose... <p>Pas de rôle physiologique du NT-proBNP</p>	<p>Aide au diagnostic</p> <p>Stratification pronostique</p> <p>Monitoring et guide d'optimisation thérapeutique</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Monitoring du patient ● Aide à l'optimisation des traitements recommandés* (doses et associations) tant que les valeurs cibles de peptides natriurétiques ne sont pas atteintes
* Traitements recommandés par les <i>Guidelines</i> ESC 2016.	

Tableau I : Peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque.

initialement dans l'encéphale de porc, d'où son nom) est principalement synthétisé par les myocytes des ventricules cardiaques, essentiellement le ventricule gauche. Cette synthèse, stimulée en réponse à une surcharge volémique ou à une augmentation de la pression intraventriculaire, est extemporanée. Lors de l'augmentation des conditions de charge le pré-proBNP intramyocytaire (134 AA) est clivé en proBNP (108 AA), lui-même clivé en NT-proBNP (1-76 AA) et en BNP (77-108 AA) qui sont libérés dans la circulation sanguine.

L'activité physiologique repose essentiellement sur le BNP, le NT-proBNP n'ayant pas de rôle biologiquement actif. Le BNP a pour effet d'entraîner une vasodilatation périphérique, une augmentation de la diurèse par augmentation de la filtration glomérulaire, un effet natriurétique par diminution de la réabsorption tubulaire du sodium et de participer à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et du système sympathique. En plus des effets vasodilatateurs et diurétiques, de nouvelles propriétés du BNP ne cessent d'être découvertes. Le BNP interagirait ainsi favorablement avec de nombreux mécanismes cardiovasculaires comme la prolifération, l'hypertrophie, l'angiogenèse, l'apoptose et l'inflammation. À noter que le clivage du proBNP peut être imparfait, libérant dans la circulation un peptide BNP physiologiquement moins efficace. Un

taux élevé de BNP dans l'insuffisance cardiaque ne traduit donc pas toujours une action physiologique bénéfique. La demi-vie du BNP est brève, environ 20 minutes, car il est rapidement dégradé *via* des récepteurs de clairance ou par la voie des endopeptidases neutres (néprilysine). La demi-vie du NT-proBNP est un peu plus longue, de 1 à 2 heures, et il n'est pas dégradé par la voie des endopeptidases neutres.

Dosage des peptides natriurétiques de type B: interprétation des biomarqueurs

En pratique clinique, il est possible de doser les taux de BNP et de NT-proBNP

et, de ce fait, de les utiliser comme des biomarqueurs des conditions de charge du ventricule gauche. Les valeurs de référence dépendent de la technique utilisée et du débit de filtration glomérulaire du patient. Elles augmentent avec l'âge et le genre féminin et diminuent paradoxalement quand l'indice de masse corporelle (IMC) augmente (diminution des taux de BNP et de NT-proBNP chez les obèses). Les taux sont également influencés par l'existence éventuelle de comorbidités associées, particulièrement les pathologies pulmonaires.

L'interprétation des valeurs observées dépend du contexte d'utilisation : diagnostic d'une insuffisance cardiaque méconnue chez un patient à risque et/ou symptomatique, diagnostic étiologique d'une dyspnée aiguë, stratification pronostique d'un patient insuffisant cardiaque stabilisé, évaluation de la progression de l'insuffisance cardiaque, aide à l'optimisation thérapeutique. Chez un patient insuffisant cardiaque ambulatoire, les seuils pronostiques de BNP ou de NT-proBNP pour la survenue d'événements secondaires ont été identifiés. Des valeurs seuils d'environ 125 pg/mL pour le BNP et 1 000 pg/mL pour le NT-proBNP [2] ont été proposées comme étant celles au-dessous desquelles le risque d'événements est significativement diminué (**fig. 1**).

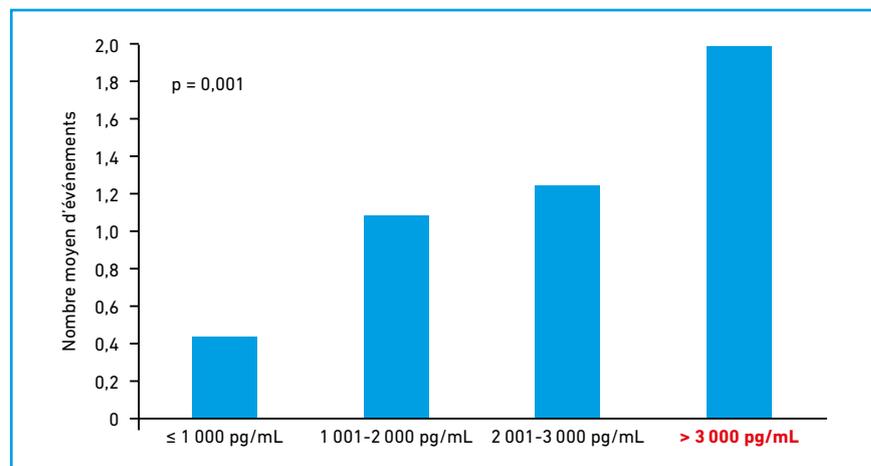


Fig. 1 : *The lower the better...* Événements en fonction du NT-proBNP dans l'étude PROTECT (d'après [2]).

Peptides natriurétiques de type B et ajustement thérapeutique

La plupart des traitements recommandés dans l'insuffisance cardiaque [1] sont associés à la diminution des taux de peptides natriurétiques et à un pronostic favorable. Cette diminution est observée avec les diurétiques de l'anse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2), les antagonistes de l'aldostérone (ARM) et, plus tardivement, avec les bêtabloquants, l'entraînement physique et la resynchronisation cardiaque. Cela semble moins simple avec les inhibiteurs de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine (ARNI) qui vont paradoxalement avoir tendance à augmenter les taux de BNP et diminuer les taux de NT-proBNP [3].

L'utilisation des taux de peptides natriurétiques, en permettant d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques et d'aider à l'optimisation thérapeutique des patients, apparaît donc attractive. Ces dosages requièrent un simple prélèvement sanguin désormais effectué et analysé en routine dans la plupart des laboratoires. Des dosages répétés

des peptides natriurétiques peuvent ainsi être effectués en même temps que d'autres biomarqueurs (fonction rénale et bilan hépatique essentiellement) et apporter des informations complémentaires aux données cliniques.

Plusieurs essais ont évalué l'intérêt de l'optimisation thérapeutique guidée par les peptides natriurétiques par rap-

port à la prise en charge "standard" [4]. Certains montrent un effet favorable de cette pratique, d'autres non (**tableau II**). L'analyse poolée de toutes ces études [5] indique cependant une réduction ajustée de la mortalité de 20 à 25 % lorsque la prise en charge est guidée par les biomarqueurs en plus de la prise en charge "standard" (**fig. 2**) : l'essentiel du bénéfice provient de doses thérapeutiques

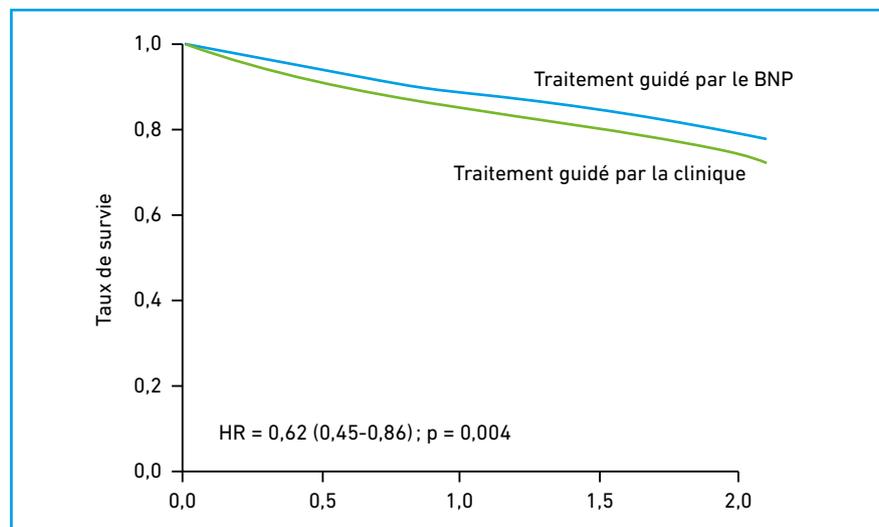


Fig. 2 : Méta-analyse. Effet du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique guidé par le BNP sur la mortalité globale et les hospitalisations (d'après [5]).

	Valeur cible des peptides natriurétiques	Taux de peptides natriurétiques diminué dans le bras biomarqueurs ?	Modifications thérapeutiques dans le bras biomarqueurs ?
STARBRITE	NP individuel à la sortie	Non	Oui
PRIMA	NP individuel à J15	Non	Non
SIGNAL-HF	Diminution NP > 50 %	Non	Non
UPSTEP	BNP < 150 / < 300 pg/mL (en fonction de l'âge)	?	Non
TIME-CHF	NT-proBNP < 400/800 pg/mL (en fonction de l'âge)	Non	Oui
BATTLESCARRED	NT-proBNP < 1 270 pg/mL	Non	Oui
Troughton et al.	NT-proBNP < 1 700 g/mL	Oui	Oui
STARS-BNP	BNP < 100 pg/mL	?	Oui
Vienna	NT-proBNP < 2 200 pg/mL	Oui	Oui
PROTECT	NT-proBNP < 1 000 pg/mL	Oui	Oui

Tableau II : Résultats hétérogènes des différents essais évaluant l'optimisation thérapeutique guidée par les peptides natriurétiques. Évaluation des critères cliniques et pronostiques (d'après [4]).

I Revues générales

POINTS FORTS

- La plupart des traitements recommandés dans l'insuffisance cardiaque sont associés à une diminution des taux de peptides natriurétiques dans des délais variables.
- Les valeurs cibles des peptides natriurétiques sont à interpréter en fonction de la fonction rénale et des autres facteurs (âge, poids mais aussi comorbidités) :
 - BNP < 100 pg/mL (seuil non connu pour les patients sous ARNI) ;
 - NT-proBNP < 1 000 pg/mL.
- Toujours privilégier et majorer progressivement les traitements recommandés qui améliorent le pronostic : IEC/ARA2, ARM, ARNI, bêtabloquants.
- L'atteinte des objectifs peut prendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois.
- Les patients "répondeurs" aux traitements ont un meilleur pronostic.

plus élevées obtenues dans la stratégie guidée par les peptides natriurétiques, les praticiens ayant un objectif thérapeutique plus ambitieux que la seule amélioration clinique. C'est dans l'insuffisance cardiaque à FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) basse et chez les sujet d'âge < 75 ans que les résultats sont les plus probants.

Comme le souligne J.-L. Januzzi [6], plusieurs points sont à prendre en compte pour tirer tout le bénéfice d'une prise en charge guidée par les biomarqueurs :

- un taux cible des peptides natriurétiques bas doit être atteint ;
- la valeur pronostique du BNP ou du NT-proBNP doit être respectée ;
- diminuer les valeurs de BNP et de NT-proBNP peut nécessiter du temps et des efforts ;
- quand on utilise une thérapie guidée par les biomarqueurs, l'adjonction ou la titration des traitements devraient être basées sur une approche des traitements qui diminuent la morbi-mortalité [1] ;
- tous les patients ne répondent pas de façon égale à une prise en charge guidée par les biomarqueurs.

Les valeurs cibles de BNP et de NT-proBNP retenues pour guider la thérapeutique sont celles choisies comme valeurs cibles par les études qui ont réussi à démontrer l'intérêt des biomarqueurs dans cette stratégie (**fig. 1 et 2**). Des valeurs seuils d'environ 100 pg/mL pour le BNP et 1 000 pg/mL pour le NT-proBNP sont proposées. Il faut, bien sûr, adapter ces valeurs en fonction des différents paramètres décrits dans le chapitre précédent, en particulier la fonction rénale. Par exemple, la présence d'une insuffisance rénale chez une patiente insuffisante cardiaque âgée de plus de 75 ans doit certainement amener à proposer des valeurs cibles plus élevées.

L'optimisation des thérapeutiques doit toujours privilégier l'association des traitements ayant démontré leur efficacité sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque selon les recommandations actuelles (IEC, ARA 2, ARM, ARNI, bêtabloquants, activité physique adaptée) [1]. L'utilisation des diurétiques doit être considérée quand le patient est cliniquement congestif, quand les taux de peptides natriurétiques restent signi-

ficativement élevés et/ou quand ces taux augmentent significativement. Des variations de plus de 25 % pour le NT-proBNP et 40 % pour le BNP sont physiologiquement significatives.

Les dosages de peptides natriurétiques doivent être répétés pour "monitorer" un patient insuffisant cardiaque et ajuster au mieux les thérapeutiques. Actuellement, il n'y a pas de recommandation claire sur la planification idéale de ces dosages. On ne connaît pas exactement le temps qu'il faut pour que le BNP et le NT-proBNP atteignent un nouvel état d'équilibre après une modification thérapeutique. Ce que l'on sait actuellement, c'est que, lors d'un épisode aigu, il est important de connaître les taux de peptides natriurétiques à la sortie d'hospitalisation du patient, l'objectif étant par la suite que ces taux de peptides natriurétiques non seulement ne remontent pas mais diminuent progressivement. L'atteinte des valeurs cibles de peptides natriurétiques peut prendre des semaines, voire des mois. La diminution initiale des taux de peptides natriurétiques après une modification thérapeutique est essentiellement due à la vasodilatation et à la diminution de la volémie.

Les effets sur le remodelage, qui vont eux aussi agir sur les taux de peptides natriurétiques, sont beaucoup plus tardifs. Il faut donc prendre le temps nécessaire pour optimiser les traitements et toujours essayer d'atteindre les doses cibles des traitements recommandés. Tant que les valeurs cibles de peptides natriurétiques ne sont pas atteintes, il faut poursuivre l'escalade thérapeutique telle que recommandée [1]. Si les valeurs cibles de peptides natriurétiques sont atteintes, on peut considérer que le patient insuffisant cardiaque est contrôlé. Moins on arrive à se rapprocher des valeurs cibles malgré un traitement optimal bien conduit, plus on doit considérer son patient comme sévère et accentuer sa surveillance.

La surveillance d'un patient insuffisant cardiaque doit être régulière et le délai

entre deux consultations dépend de son état de gravité. Il est recommandé de voir au moins 2 fois par an les patients les moins sévères et de rapprocher les consultations quand l'état du patient est plus inquiétant. Il semble donc logique de proposer une surveillance identique des taux de peptides natriurétiques, c'est-à-dire de planifier les dosages en fonction de degré de sévérité. Une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit toujours aller de pair avec la surveillance des taux de BNP/NT-proBNP pour détecter une insuffisance rénale fonctionnelle par hypovolémie qui peut amener à freiner l'augmentation des doses des traitements. Tous ces paramètres biologiques sont, bien sûr, complémentaires à l'interrogatoire et à l'examen clinique : l'existence d'une hypotension symptomatique et/ou de signes congestifs cliniques doit toujours être recherchée pour adapter les thérapeutiques.

Quel peptide natriurétique de type B choisir ?

Jusqu'à présent, les taux de BNP et de NT-proBNP reflétaient tous les deux les conditions de charge du ventricule gauche et leur élévation était toujours péjorative. L'apparition d'un nouveau traitement dans la stratégie thérapeutique des patients insuffisants cardiaques, du fait même de son mécanisme d'action reposant justement sur l'inhibition de la dégradation du BNP par la néprilysine (sans action sur la

dégradation du NT-proBNP), risque de compliquer l'interprétation de ces taux. Il semblerait maintenant justifié de privilégier l'utilisation du NT-proBNP pour le monitoring d'un patient insuffisant cardiaque, que ce soit pour le diagnostic d'une décompensation, l'évaluation de son pronostic ou l'aide à l'optimisation thérapeutique.

Conclusion

L'intérêt des peptides natriurétiques dans le suivi du patient insuffisant cardiaque est démontré dans plusieurs études. L'utilisation de ces biomarqueurs, toujours en complément du suivi clinique des patients, améliore le pronostic car elle incite à une optimisation de la stratégie thérapeutique. L'aide indéniable de ces biomarqueurs, dans la pratique quotidienne de tous les cardiologues s'occupant de patients insuffisants cardiaques, confirme l'intérêt de leur utilisation. Il faut connaître les paramètres pouvant influencer les valeurs de référence et viser les valeurs cibles les plus basses possibles afin d'améliorer le pronostic du patient. L'utilisation du NT-proBNP sera probablement privilégiée dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *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 Heart J*, 2016;37:2129-2200.

2. JANUZZI JL, REHMANSU, MOHAMMED AA *et al.* Use of Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide to Guide Outpatient Therapy of Patients With Chronic Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:1881-1889.
3. PACKER M, McMURRAY JJ, DESAI AS *et al.* Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. *Circulation*, 2015;131:154-161.
4. JANUZZI JL. Use of Biomarkers to "Guide" Care in Chronic Heart Failure: What Have We Learned (So Far)? *J Card Fail*, 2011;17:622-625.
5. TROUGHTON RW, FRAMPTON CM, BRUNNER-LA ROCCA HP *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*, 2014;35:1559-1567.
6. JANUZZI JL. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: Review of available data and recommendations for use. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012;105:40-50.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.