J.P. MONASSIER, L. JACQUEMIN,
O. ROTH, J.Y. WIEDEMANN
Service de Cardiologie, Hôpital Emile Muller, MULHOUSE.

BNP et NT-proBNP

Les peptides natriurétiques constituent une famille de cinq molécules dont les effets sur le système cardiovasculaire associent diurèse, natriurèse, vasodilatation, inhibition du système rénine-angiotensine, prolifération des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales [1]. Le "Brain" Natriurétique Peptide (BNP) est une neurohormone sécrétée par les ventricules en réponse à une augmentation de la tension pariétale. Il est la conséquence du clivage du Pro-BNP, prohormone, qui aboutit au BNP et au NT-pro-BNP. Les deux sous-produits sont libérés dans la circulation, le premier étant biologiquement actif alors que le second est un résidu biologique inactif. Les deux fragments peuvent être dosés par des méthodes immunologiques.

Les résultats peuvent être obtenus en 30 minutes. Ils sont exprimés pour le BNP en pg/mL ou ng/L (voire en pmol/L avec 1 pg/mL = 0,286 pg/mL ou ng/L) et pour le NT-pro-BNP de la même manière mais avec une correspondance différente tenant compte du poids moléculaire : 1 pmol/L = 0,118 pg/mL ou ng/L.

La survenue d'une ischémie aiguë par occlusion d'une artère coronaire entraîne un trouble immédiat de la cinétique régionale, une atteinte de la relaxation du ventricule gauche et une augmentation de la tension pariétale dans le même territoire myocardique. Il est donc logique de penser que cette "insuffisance myocardique aiguë" soit à l'origine de la sécrétion de ces deux peptides. Néanmoins, on ne peut exclure que l'élévation de ces peptides circulatoires soit au moins en partie due à une diminution de leur dégradation [2] en raison du processus inflammatoire associé.

Il est toutefois certain aujourd'hui que l'ischémie myocardique aiguë est à l'origine d'une sécrétion des neurohormones cardiaques. Les travaux concernant ce thème ont surtout été orientés vers l'apport diagnostique [3] dans un premier temps, puis vers les aspects pronostiques [4].

Les concentrations basales sont plus élevées chez les patients âgés, les femmes, les insuffisants rénaux et les patients ayant un antécédent de cardiopathie [5].

APPORT DIAGNOSTIQUE DANS LES SCA NON ST+

Le dosage effectué dès l'admission du patient pour douleur thoracique alors que l'ECG ne met pas en évidence de sus-décalage de ST a été pratiqué chez 631 patients [3]. Il démontre que le taux initial de BNP est significativement plus élevé en cas de SCA avec élévation des marqueurs de cytolyse comparé aux SCA sans élévation de ces marqueurs et aux patients présentant des douleurs thoraciques extracardiaques. La valeur médiane est respectivement de 203,5 pg/mL, 77,9 pg/mL et 27,7 pg/mL. En considérant une valeur seuil de 100 pg/mL, la sensibilité de la mesure précoce de BNP pour le diagnostic des infarctus sans sus-décalage de ST est de 70,8 % alors qu'elle n'est que de 45,8 % et 50,7 % pour les CPK et la troponine. La valeur prédictive négative est très élevée (94,8 %).

Ainsi, le dosage du BNP ajoute en sensibilité et en valeur prédictive négative, mais est limité par une spécificité basse en raison d'autres pathologies qui peuvent aboutir à l'élévation de ce marqueur.

PEPTIDES NATRIURETIQUES ET SCA ST+

Au cours de l'évolution d'un syndrome coronarien aigu ST+, le taux initial plasmatique de neurohormones cardiaques peut rester normal (artère occluse et absence de "lavage") ou s'élever. Dans cette seconde situation, la concentration plasma-

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

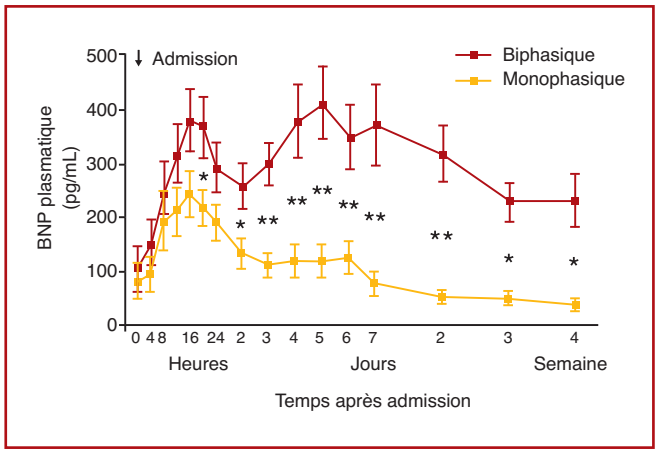

Fig. 1 : *Cinétique de libération du BNP au cours des SCA avec une courbe bimodale (en haut) et une courbe monomodale (en bas) (d'après [5]).*

tique de ces peptides suit deux types de courbes [6, 7]. Dans les deux cas, le taux de BNP augmente rapidement pour atteindre un pic vers la 24e heure, puis décroît progressivement au cours des jours suivants. Une partie des patients exprime une évolution ultérieure différente avec un second pic vers le 5e jour (courbe bimodale) (***fig. 1***).

La forme bimodale correspond aux infarctus les plus étendus, généralement antérieurs, avec une libération plus importante des marqueurs de cytolyse et une fraction d'éjection plus basse [7]. Cela tendrait à faire penser que ce second pic pourrait correspondre à la phase initiale du remodelage myocardique. Talwar [7] différencie nettement la cinétique de libération du NT-pro-BNP entre les infarctus antérieurs et inférieurs avec une courbe bimodale pour les premiers et plate pour les seconds (***fig. 2***).

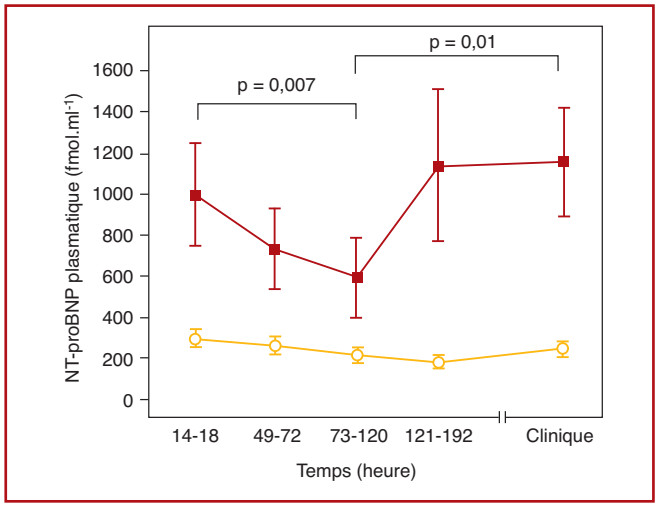

Fig. 2 : *Cinétique de libération du NT-pro-BNP. En haut : infarctus antérieurs avec un pic tardif ; en bas : infarctus inférieurs sans pic tardif (d'après [7]).*

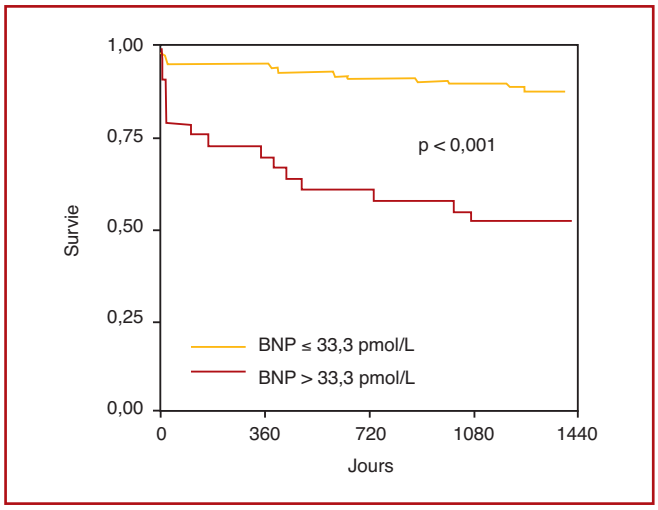

Fig. 3 : *Survie à long terme en fonction du taux de BNP précoce (d'après [18]).*

La discordance avec le travail précédent n'est qu'apparente, car les infarctus inférieurs subissent moins de remodelage que les antérieurs et cette étude vient plutôt confirmer que le second pic correspond probablement au début de phénomène de remodelage. Une concentration élevée de BNP ou de NT-pro-BNP 3 jours après le début des symptômes prédit un risque élevé de décès, d'insuffisance cardiaque et de remodelage ventriculaire [7-19], et ce jusqu'à 4 ans de suivi [19] (***fig. 3***).

Pour Richards [4], un taux de NT-pro-BNP supérieur ou égal à 160 pmol/L (1 356 pg/mL) entre J2 et J5 a une valeur prédictive positive de décès à 24 mois de 39 %, et un taux inférieur une valeur prédictive négative de 97 % (un seul patient en dessous de ce taux est décédé). Un taux inférieur à 145 pmol/L (1 230 pg/mL) a une valeur prédictive négative de 91 % quant à la survenue d'une insuffisance cardiaque. Des résultats identiques sont obtenus dans ce travail avec le BNP pour une valeur seuil de 30 pmol/L (105 pg/mL).

Talwar [7] confirme la corrélation étroite entre NT-pro-BNP dosé dans les mêmes délais et l'étendue de la dysfonction systolique segmentaire à distance et le risque de décès. Cette relation se confirme chez les patients traités par angioplastie primaire précoce [10]. Un taux de BNP initial supérieur à 99,2 pg/mL est le paramètre le plus prédictif d'événements cliniques à 7 mois [13]. Le taux maximum de NT-pro-BNP paraît en outre plus performant que celui de TnT mesuré à la 96e heure [11]. Associé au score de GRACE, il prédit puissamment le risque d'insuffisance cardiaque [12].

Chez les patients thrombolysés, un taux initial de BNP supérieur à 80 pg/mL prédit un risque élevé d'échec de la reperfu-

sion et un risque de décès supérieur [14]. Dans les études ASSENT [20], le taux initial de NT-pro-BNP et le degré de régression du sus-décalage de ST à 60 minutes sont les facteurs prédictifs les plus puissants de la mortalité à 1 an.

Le remodelage ventriculaire a été étudié de façon précise par Hole [15] en échocardiographie chez 71 patients suivis pendant 2 ans. 17 % des patients ont présenté un remodelage défini par une augmentation d'au moins 20 mL/m² du volume télédiastolique. Le peptide dosé était le Pro ANP au cours des 24 premières heures. Un taux de 1 420 pmol/L avait une sensibilité de 86 % et une spécificité de 85 %. Le même travail effectué en se basant sur les neurohormones actuellement dosées serait utile.

La mortalité à très long terme (5 ans) peut être prédite par le taux de BNP dosé 3 à 4 semaines après la phase aiguë. Suzuki [18] montre ainsi qu'une valeur inférieure à 180 pg/mL est un marqueur de faible risque de décès de cause cardiaque.

Richards [17] a étudié la part respective de l'élévation soit du BNP, soit du NT-pro-BNP (entre 24 et 96 heures) et de la fraction d'éjection isotopique (< ou > 40 %) entre J1 et J4. Il démontre que les deux peptides ont la même puissance pronostique avec des seuils de 30 pmol/L pour le BNP et 162 pmol/L pour le NT-pro-BNP. La fraction d'éjection garde bien entendu toute sa valeur prise isolément. Pour les patients avec FE basse, les peptides n'ajoutent rien quant à la prédiction des décès, mais sont prédictifs de la survenue d'insuffisance cardiaque ou de réinfarctus. Pour ceux à fraction d'éjection conservée, les peptides deviennent les meilleurs prédicteurs d'événements cliniques dont les décès, point majeur confirmé par une autre étude [16] dédiée uniquement à ce groupe spécifique de patients à FE supérieure à 40 % avec un dosage du peptide (ProANP) en fin d'hospitalisation. Enfin, il semble possible de prédire les patients à haut risque de mort subite, notamment ceux ayant un taux de BNP > 23 pmol/L (80 pg/mL) – valeur faible – avant la sortie de l'hôpital [21], et cela indépendamment de la fraction d'éjection. Il est intéressant de remarquer que les courbes divergent à partir de 2 ans (***fig. 4***) et ensuite se séparent rapidement.

L'élévation initiale du BNP dans les SCA non ST+ est également corrélée aux données angiographiques qui objectivent des sténoses plus serrées et une prédominance de sténoses IVA [22].

Les études concernant l'utilisation diagnostique et pronostique des peptides natriurétiques au cours des SCA n'en sont qu'à leurs débuts. Elles nécessitent une harmonisation des dosages, donc des valeurs de référence, afin de pouvoir être utilisées en clinique quotidienne. Il semble néanmoins que, sur le plan diagnostique, ces dosages associés à celui de Tn, voire de CRP, augmentent les valeurs prédictives pour permettre de rapporter ou non à une cause cardiaque un syndrome douloureux thoracique (cf. chapitre "approche multimarqueurs"). Ils ont, par ailleurs, une puissance pronostique qui paraît supérieure à celles des autres marqueurs car ils traduisent l'étendue de la souffrance myocardique. Il semble bien qu'aujourd'hui le dosage d'un peptide natriurétique à l'admission d'un patient suspect de SCA soit appelé à devenir systématique [23].

POINTS FORTS

- **Valeur prédictive négative des peptides natriurétiques dans le diagnostic des SCA ST-.**
- **Courbe bimodale de libération en cas d'infarctus étendu (antérieur).**
- **Peptides natriurétiques et pronostic vital.**
- **Valeur prédictive du risque d'insuffisance cardiaque.**
- **Valeur prédictive du risque de mort subite ?**

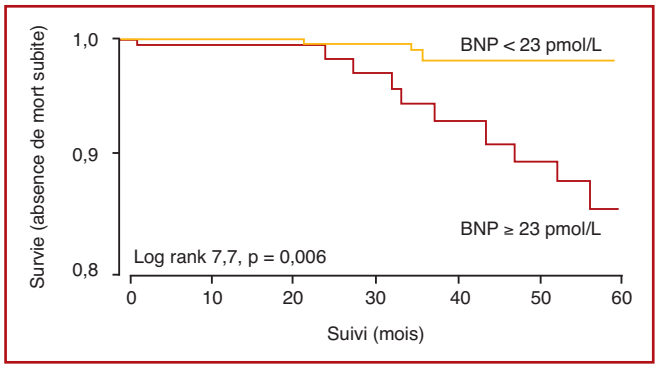

Fig. 4 : *Incidence des morts subites en fonction du BNP mesuré à J7 (d'après [20]).*

CONCLUSION

Les travaux déjà nombreux concernant le dosage des peptides natriurétiques cardiaques au cours des SCA n'en sont qu'à leurs débuts. Hormis les problèmes économiques que pose leur intégration systématique dans le bilan biologique d'admission, ils apparaissent comme des outils sensibles et spécifiques tant sur le plan diagnostique que pronostique. Leur place ne pourra qu'être croissante.

Bibliographie

1. Bonow RO. New insights into the cardiac natriuretic peptides. *Circulation*, 1996 ; 93 : 1946-50.

2. Rubinstein I, Hong D. Circulating natriuretic peptides : A biologic marker of tissue injury ? *Chest*, 1999 ; 115 : 7-8.

3. Bassan R, Potsch A, Maisel A *et al*. B-type natriuretic peptide : a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J,* 2005 ; 26 : 234-40.

4. De Lemos JA, Morrow D, Bentley JH *et al*. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2001 ; 345 : 1014-21.

5. Richards AM, Nicholls G, Yandle TG *et al*. Plasma N-Terminal Pro-Brain natriuretic peptide and adrenomodullin : new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 1998 ; 97 : 1921-9.

6. Morita E, Yasue H, Yoshimura M *et al*. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation,* 1993 ; 88 : 82-91.

7. Talwar S, Squire IB, Downie PF *et al*. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction. Correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J,* 2000 ; 21 : 1514-21.

8. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1996 ; 27 : 1656-61.

9. Nilsson JC, Groenning BA, Nielsen G. Left ventricular remodelling in the first year after acute myocardial infarction and the predictive value of N-terminal probrain natriuretic peptide. *Am Heart J,* 2002 ; 143 : 696-702.

10. Szadkowska I, Goch JH, Polak L, Stepien H, Chizynski K. The relationship between early recanalization and serum NT-proBNP levels in patients with a first ST-segment elevation myocardial treated with primary coronary angioplasty. *Acta Cardiol*, 2007 ; 62 : 479-84.

11. Steen H, Futterer S, Merten C, Junger C, Katus HA, Giannitsis E. Relative role of NT-proBNP and cardiac troponin T at 96 hours for estimation of infarct size and left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson,* 2007 ; 9 : 749-58.

12. Sinclair H, Paterson M, Walker S, Beckett G, Fox KA. Predicting outcome in patients with acute coronary syndrome : evaluation of B-type natriuretic peptide and the global registry of acute coronary events (GRACE) risk score. *Scott Med J,* 2007 ; 52 : 8-13.

13. Kuklinska AM, Sobkowicz B, Mroczko B *et al*. Prognostic significance of the admission plasma B-type natriuretic peptide measurement in patients with first ST-elevation myocardial infarction in comparison with C-reactive protein and TIMI risk score. *Clin Chim Acta,* 2007 ; 382 : 106-11.

14. Mega JL, Morrow DA, de Lemos JA *et al*. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. An ENTIRE-TIMI 23 substudy. *J Am Coll Cardiol,* 2004 ; 44 : 335-9.

15. Hole T, Hall C, Skjaerpe T. N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts two-year remodelling in patients with acute transmural myocardial infarction. *Eur Heart J,* 2004 ; 25 : 416-23.

16. Otterstad JE, St John Sutton MG, Froeland GS, Holme I, Skjaerpe T, Hall C. Prognostic value of two-dimensional echocardiography and N-terminal proatrial natriuretic peptide following an acute myocardial infarction. Assessment of baseline values (2-7 days) and changes at 3 months in patients with preserved systolic function. *Eur Heart J,* 2002 ; 23 : 1011-20.

17. Richards AM, Nicholls G, Espimer EA *et al*. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 2003 ; 107 : 2786-92.

18. Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M *et al*. Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction. A long-term follow-up analysis. *Circulation*, 2004 ; 110 : 1387-91.

19. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VVS *et al*. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation,* 1996 ; 93 : 1963-9.

20. Bjorklund E, Jernberg T, Johanson P *et al*. ASSENT-2 and ASSENT-PLUS Study Groups. Admission N-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interaction with admission troponin T and ST segment resolution for early risk stratification in ST-elevation myocardial infarction. *Heart,* 2006 ; 92 : 735-40.

21. Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Huikuri HV. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol,* 2004 ; 43 : 757-6.

22. Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K *et al*. Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST- elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol,* 2004 ; 44 : 564-8.

23. Atwater BD, Milford-Beland S, Newby LK *et al*. Patterns and Implications of B-Type natriuretic peptide measurement in patients with non ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol,* 2007 ; 100 : 1727-33.