UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

UNIVERSITE de LIMOGES
Section
Médecine
Pharmacie
S C D

Année 2009

These n° 345/1

BNP : REVUE DE LA LITTERATURE ET DEVENIR DE L'INSUFFISANT CARDIAQUE AU SORTIR DE L'HOPITAL

THESE

Pour le diplôme d'état de docteur en médecine

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 2009

par

Guillaume Chauffingeal

Né le 1er janvier 1979 à Brive la Gaillarde (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur VIROT Patrice	Président
Monsieur le Professeur MELLONI Boris	Juge
Monsieur le Professeur LACROIX Philippe	Juge
Monsieur le Professeur Associé BUISSON Jean Gabriel	Juge
Monsieur le Docteur FLEURANT Eric	Directeur de thèse

SCD UNIV.LIMOGES
D 035 194664 2

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

Monsieur le Professeur LASKAR Marc

Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DUDOGNON Pierre (Surnombre 31/08/2009)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE

MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET REVENTION
RIGAUD Michel (Surnombre 31/08/2010) (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE - CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE ET CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONFAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	PHYSIOLOGIE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE
BUISSON Jeab Gabriel	MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Isabelle	MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur VIROT Patrice
Cardiologie
Médecin des hôpitaux
Chef de service

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.
Au cours de nos études, nous avons pu apprécier votre enseignement théorique et pratique de qualité.
Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur FLEURANT Eric
Médecin des hôpitaux
Chef de service

Vous m'avez guidé dans la réalisation de ce travail. J'ai apprécié votre compétence et votre disponibilité.
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance

A nos juges,

Monsieur le Professeur LACROIX Philippe
Professeur des universités – Praticien hospitalier
Médecine vasculaire

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Vos qualités de praticien et d'enseignant donneront à vos critiques une valeur toute particulière. Soyez assuré de mon plus profond respect.

Monsieur le Professeur MELLONI Boris
Pneumologie
Chef de service

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse. La qualité de votre enseignement et votre disponibilité vous font apprécier des étudiants. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

Monsieur le Professeur BUISSON Jean-Gabriel
Médecine générale
Professeur associé à mi-temps

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Puisse la médecine générale prendre toute sa place et sa reconnaissance dans l'enseignement universitaire.

A mes parents,

Ce jour marque la fin de mes études. Soyez remerciés pour ces années d'encouragement et de soutien qui trouvent aujourd'hui leur aboutissement.

A mon frère,

Merci pour ton soutien, ta patience et ta présence

A tout mes amis,

Il n'est pas nécessaire de vous nommer, que vous soyez amis d'enfance, de fac ou d'ailleurs…

SOMMAIRE

Introduction

Chapitre premier : Revue de la littérature

A) Peptide natriurétique de type B

1) Historique
2) Structure et biosynthèse du BNP
3) Récepteurs
4) Catabolisme
5) Physiologie des peptides natriurétiques
6) Technique de dosage

B) Marqueur biologique

1) BNP vs ANP
2) Taux chez le sujet sain
3) Marqueur de l'insuffisance cardiaque
4) Test diagnostique efficace
5) BNP vs Nt-proBNP

C) Principales situations pathologiques majorant le BNP

1) Insuffisance rénale
2) Echographie cardiaque : FEVG et BNP
3) Insuffisance cardiaque chez l'enfant
4) Insuffisance cardiaque droite
5) Fibrillation auriculaire
6) Nécrose myocardique et angor
7) Hypertension artérielle essentielle
8) Valvulopathies
9) Activité physique

D) Utilisation pratique

1) Mortalité, Morbidité et Pronostic

2) BNP et thérapeutique

a) Variations du BNP induites par le traitement de l'insuffisance cardiaque

b) Monitoring ou comment surveiller les malades en fonction du BNP
c) Le BNP vu comme un médicament

3) Outil de dépistage

4) Aspects socio-économiques

E) Autres facteurs influençant le taux de BNP

1) à la baisse

a) Obésité
b) OAP flash et vu précocement
c) Tamponnade et constriction péricardique

2) remarques et situations particulières

a) Diabète
b) Dysthyroïdie
c) Sepsis
d) Cardiotoxicité des chimiothérapies
e) Autres

Synthèse des principaux facteurs influant sur le BNP

Chapitre second : Devenir du patient insuffisant cardiaque en fonction du taux de BNP à la sortie de l'hôpital

A) Méthodes

B) Résultats

1) population générale
- Age
- FEVG
- Durée de séjour
- Fonction rénale
- Répartition des patients en fonction de la classification NYHA
- Valeur moyenne du BNP en fonction de la classification NYHA

2) Synthése et taux de BNP

3) Mortalité, morbidité et survie
    - Mortalité à 1 an
    - Réhospitalisation dans l'année
    - Survie

4) Comparaison avec le travail de Logeart

C) Discussion

D) Limites

Chapitre dernier : Conclusion

Nota Bene :

Nous avons utilisé dans ce travail quelques sigles et abréviations dans le but d'alléger le texte.

La plupart correspondent à des termes médicaux usuels. Cependant, afin d'en faciliter la compréhension, nous dressons un lexique à la fin de cet ouvrage

INTRODUCTION

En tant qu'interne dans le service de cardiologie du centre hospitalier de Brive (Corrèze), j'ai été amené à prendre en charge avec les médecins du service de nombreux patients insuffisants cardiaques. Une fois l'épisode aigu passé, les patients retournent à leur domicile et le médecin traitant prend le relais pour le suivi et la surveillance. Pendant leur séjour à l'hôpital, Nous dosions plus ou moins fréquemment le peptide natriurétique de type B (BNP). Ce peptide, d'utilisation récente, permettrait d'évaluer le degré de sévérité de l'insuffisance cardiaque du patient. Il était convenu de dire que si celui-ci restait haut à la sortie, c'était de « mauvais augure » et que la probabilité de revoir rapidement le patient était élevée, ce qui se révelait vrai pour un certain nombre d'entre eux. J'ai aussi remarqué que les chiffres étaient assez hétérogènes voire parfois surprenants.
C'est à partir de ces constats que j'ai décidé de m'intéresser plus particulièrement à ce marqueur biologique : d'une part que savons nous actuellement de lui, et d'autre part, quelle valeur lui accorder à la sortie du patient de l'hôpital ?

Chapitre premier

REVUE DE LA LITTERATURE

A) Peptide natriuretique de type B

1) Historique

Jusqu'en 1960, on estima de manière générale que les changements de volémie produisaient des changements dans l'excrétion du sodium en modifiant le débit de filtration glomérulaire ou la concentration d'aldostérone dans le plasma. En fait, de nombreuses constatations montraient que cette conception ne rendait pas compte de la totalité des phénomènes observés. C'est ainsi qu'au cours de l'insuffisance rénale chronique, les malades conservent un bilan du sodium équilibré avec une filtration glomérulaire très basse et des concentrations d'aldostérone le plus souvent normales. En outre, Relman et Schwartz (1) firent l'intéressante observation que lorsque le volume des liquides extracellulaires est progressivement augmenté chez des sujets normaux par l'administration prolongée d'acétate de désoxycorticostérone, il y a d'abord une diminution de l'excrétion urinaire de sodium suivie par le retour à la normale. Ce phénomène connu sous le nom d'échappement suggérait l'intervention d'une hormone natriurétique en réponse à l'augmentation de la volémie.

En 1956, Henry et Pearce (2) mirent en évidence l'effet diurétique de la distension auriculaire chez le chien

Une étape décisive fut franchie avec une série d'expériences effectuées entre 1960 et 1970 essentiellement par le groupe de H. de Wardener (3) à Londres. Cet auteur et ses collègues démontrèrent d'abord que chez le chien recevant de grandes quantités d'un minéralocorticoïde, la 9alpha fluorohydrocortisone, et d'hormone antidiurétique, la perfusion de soluté salé physiologique provoquait une augmentation de l'excrétion urinaire du sodium même quand la filtration glomérulaire était diminuée par l'insufflation d'un ballon placé dans l'aorte thoracique. La conclusion était que, dans ces circonstances, la réabsorption tubulaire du sodium diminuait par un mécanisme autre que le changement de concentration d'un stéroïde antinatriurétique comme l'aldostérone.

Ce mécanisme cependant n'incluait pas forcément la sécrétion d'une hormone natriurétique. D'autres hypothèses étaient tout autant plausible tenant à la dilution du sang par le soluté salé physiologique, à l'augmentation de la pression hydrostatique intra rénale, et à l'intervention de l'innervation rénale. En effet, la dilution du sang abaisse la pression oncotique des protéines. Et l'on sait depuis Starling que cela diminue les transferts d'eau et freine la réabsorption du sodium de la lumière tubulaire vers les capillaires intra rénaux. De même, l'augmentation de la pression hydrostatique rénale s'oppose à la réabsorption du fluide tubulaire.

Pour résoudre ce problème, J. Bahlmann (4) dans le laboratoire de H. de Wardener refit les expériences de surcharge volémique en utilisant un liquide de perfusion en équilibre avec le sang. Deux protocoles furent suivis ; l'ensemble de ces expériences montrèrent alors que l'augmentation de la volémie élevait l'excrétion rénale du sodium indépendamment de la dilution du sang, d'une augmentation de la pression de perfusion ou d'un changement d'activité des nerfs rénaux.

En 1976, Marie et al (5) confirmèrent la présence dans les oreillettes cardiaques des mammifères de granules de sécrétion semblable à ceux observés dans les glandes endocrines. Ils confirmèrent également que ces granules étaient absents des ventricules et que leur distribution entre les deux oreillettes varie d'une espèce à l'autre. Ils attirèrent aussi l'attention sur la relation entre le nombre des granules de sécrétion et la surcharge ou la déplétion en sodium. Ils trouvèrent en effet que ce nombre varie en fonction inverse de l'apport en eau et en sodium, ce qui suggère que l'augmentation du volume extracellulaire entraîne la sécrétion et donc la moindre densité de ces granules spécifiques.

Quelques années plus tard, en 1981, De Bold et son équipe (6) firent les mêmes constatations. Ils montrèrent que l'injection au rat d'extrait de granules de tissu auriculaire de la même espèce entraînait une élévation importante de l'excrétion rénale de sodium, de potassium et d'eau sans changement de la filtration glomérulaire alors qu'un extrait ventriculaire de même poids n'avait aucun effet. Ces changements, immédiats et de durée brève, étaient associés à une chute de la pression artérielle. Cette même équipe montra que des fractions de l'extrait

auriculaire séparées par ultracentrifugation ont un pouvoir natriurétique lié à leur richesse en granules.

Ces premiers travaux eurent un grand retentissement et déclenchèrent une série d'études qui, en quelques années, aboutirent à la connaissance détaillée de l'hormone et de sa synthèse. Il est intéressant de noter que les premières conclusions étaient en partie fausses puisque les ventricules comme les oreillettes sécrètent aussi des peptides natriurétiques.

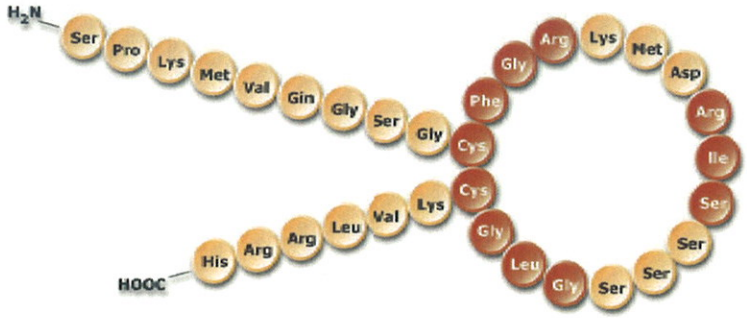
Il fut ensuite rapidement démontré que le facteur natriurétique était un polypeptide car son activité était supprimée par des enzymes protéolytiques. La purification et la connaissance de la structure de ce polypeptide furent obtenues par des travaux simultanés de quatre groupes internationaux différents dont l'équipe de De Bolt. Plusieurs peptides apparentés furent initialement décrits, différant par le nombre d'acides aminés et appelés facteurs auriculaires natriurétiques (ANF) I, II et III, atriopeptines I et II, cardionatrine I. Il apparut cependant rapidement qu'ils dérivaient tous du même précurseur et représentaient le résultat d'hydrolyses successives. En fin de compte, un peptide de 28 acides aminés décrit par Flynn et coll. (7) chez le rat fut considéré comme la molécule sécrétée dans le sang et baptisée atrial natriurétic peptide : ANP. Le même peptide, à l'exception d'une méthionine remplaçant une isoleucine, fut isolé de l'oreillette humaine. Ces 2 peptides sont natriurétiques et hypotenseurs comme les extraits auriculaires dont ils dérivent.

En 1988, un second membre de ce qui devenait alors une famille d'hormone polypeptidique natriurétique, était isolé dans le cerveau de porc par Sudoh et al (8) : il fut alors dénommé Brain Natriurétic Peptide ou peptide natriurétique de type B (BNP). Il est cependant très vite apparu que cette hormone était surtout produite par les ventricules cardiaques notamment le gauche (9).

D'autres peptides sont ensuite venus compléter cette famille mais semblent avoir un moindre intérêt : CNP (10), DNP (issu du venin de Mamba vert (=dendroaspis angusticeps) puis aussi retrouvé chez l'homme) (11) ...

2) Structure et Biosynthèse du BNP (12,13)

Le BNP est un peptide constitué de 32 acides aminés (aa) et ayant une masse moléculaire de 3.7 kDa. Sa demi-vie est d'environ 22 minutes (14).



Chez l'être humain, le BNP est produit majoritairement au niveau des ventricules cardiaques sous forme de précurseur.

Un premier précurseur de 134 aa est d'abord synthétisé par les cardiomyocytes puis dégradé in situ en pro-BNP de 108 aa. Un nouveau clivage par une endoprotéase permet alors de libérer dans le sang via les sinus coronaires (15) le métabolite actif : le BNP qui correspond à la partie carboxy-terminale.

On obtient ainsi un peptide circulaire de 32 aa, fermé par un pont disulfure entre 2 résidus cystéines. Cet anneau se révèle essentiel pour la fixation au récepteur et donc à l'activité biologique (16).

Un autre métabolite, est également sécrété dans le sang : le NT-proBNP. Il est constitué de 76 aa et n'a pas d'activité biologique connue.

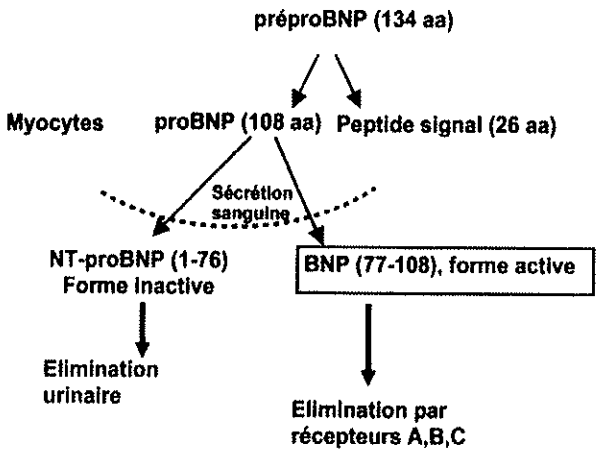
Il n'y a pas de stockage des précurseurs au niveau des cardiomyocytes dans des granules comme pour l'ANP. Il faut donc attendre le « stimulus » pour qu'une importante production de BNP ne voit le jour. Cela explique que l'élévation plasmatique ne soit détectable que 2 à 4 heures après le début de la défaillance.

Au niveau génétique (17), chez l'homme, le gène codant pour le BNP est situé sur la partie distale du bras court du chromosome 1(1q36.2), avec juste en amont, celui codant pour l'ANP. Il est constitué de 2 introns et de 3 exons.

Les cardiomyocytes qui synthétisent le BNP sont majoritairement localisés au niveau des ventricules (9) avec une production plus importante du coté gauche (sans doute en rapport avec la masse musculaire nettement supérieure du ventricule gauche(VG) (18).
Il existe cependant une synthèse extracardiaque localisée entre autre au niveau des surrénales, du cerveau, ou du tissu amniotique.

Enfin le BNP répond à la définition d'une hormone : messager chimique véhiculé par le sang qui agit à distance de son site de production par fixation sur des récepteurs spécifiques.

Schéma de synthèse du peptide natriurétique de type B d'après Mair et al (19)



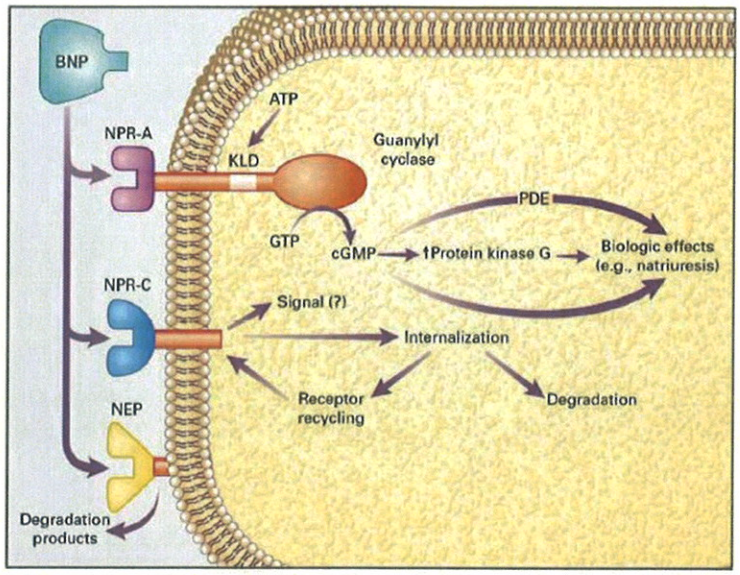
3) Récepteurs du BNP

A ce jour, 3 types de récepteurs pour les peptides natriurétiques ont été caractérisés (20). Ils différent par leurs structures, leurs voies de signalisation, leurs affinités pour le peptide ou encore leurs distributions tissulaires. (RQ : Selon les auteurs, leur nomenclature est variable).
2 sont liés à une activité guanylate cyclasique (NPR-A et NPR-B) tandis que le troisième : NPR-C également appelé récepteur de clairance (21) aurait lui une activité adénylate cyclase.

Ces 3 récepteurs sont des protéines intégrales, contenant un seul domaine transmembranaire, une extrémité aminoterminale extracellulaire site de liaison du peptide circulant, et enfin une extrémité carboxyterminale intracellulaire. Et si les domaines extracellulaires sont comparables, la structure intracellulaire est très différente.

Le récepteur de type C est très largement distribué et, de loin le plus abondant ; il compterait pour + de 90% des récepteurs situés dans le cortex rénal, les vaisseaux (endothélium et cellules musculaires lisses), le poumon ou encore le cœur. Il est aussi présent au niveau des glandes surrénales, l'hypophyse, le système nerveux central.
La liaison du peptide au récepteur entraine une internalisation du couple, et tandis que le récepteur est recyclé à la surface de la cellule, le peptide est lui hydrolysé dans des lysosomes (1ère voie de son catabolisme).A cela s'ajoute une activité adénylate cyclase dont la fonction n'est pas encore élucidée

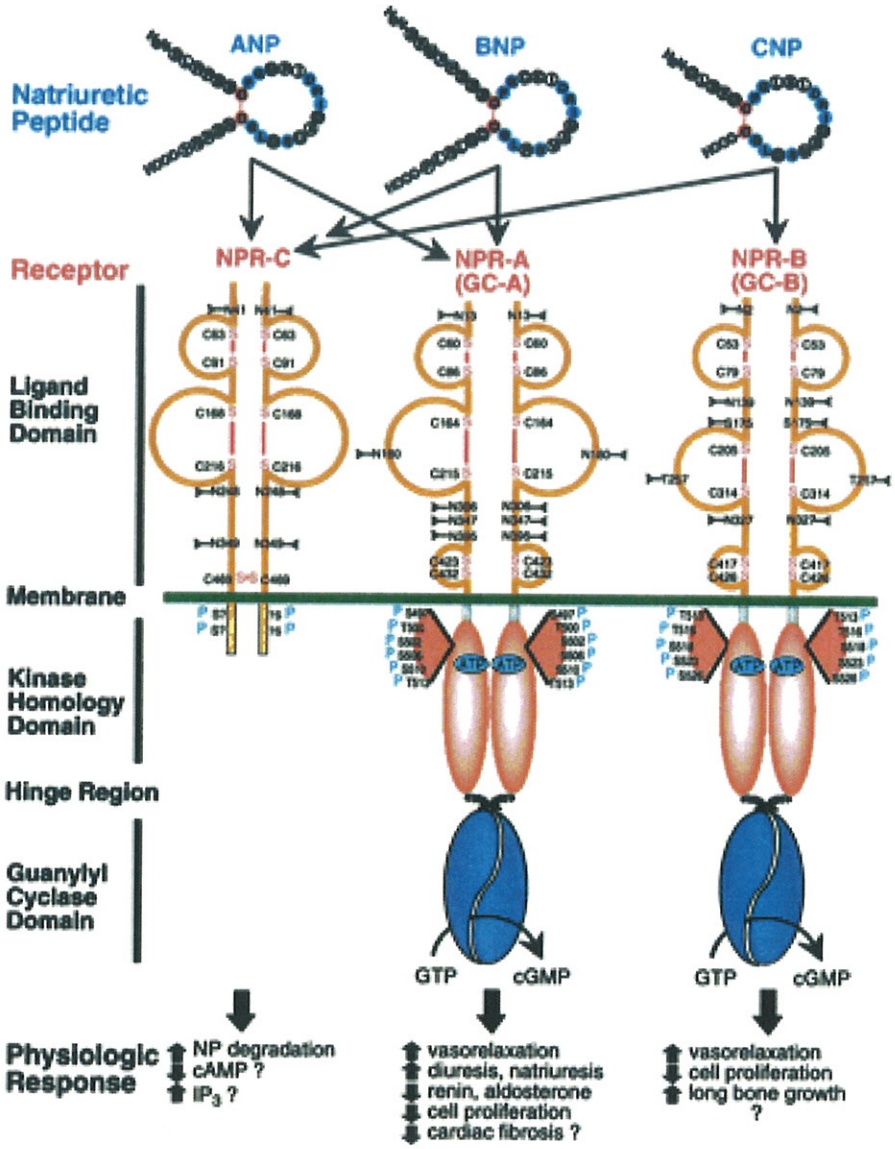
Le NPR-A propose à peu de chose près la même distribution dans l'organisme.
Comme pour le NPR-B, il découle de la fixation du peptide l'activation d'une cascade enzymatique marquée par la production intracellulaire de GMPc par une guanylate cyclase, aboutissant aux effets physiologiques.



Affinité des peptides pour leurs récepteurs d'après Suga (22)

Récepteur	Affinité des peptides
A	ANP ≥ BNP >> CNP
B	CNP > ANP ≥ BNP
C	ANP > CNP ≥ BNP

Récepteurs des peptides natriurétiques



4) Catabolisme

On peut distinguer trois mécanismes d'élimination :

- élimination du BNP par fixation sur des récepteurs membranaires sans activité guanylate cyclasique (Récepteur C), suivi d'une endocytose et d'une dégradation lysosomiale ;
- élimination également par dégradation enzymatique par une endopeptidase neutre, la NEP (principalement retrouvé dans les reins et les poumons)
- élimination par voie rénale, exclusive pour le Nt-proBNP.

Demi-vie du BNP : 20 minutes(14) Demi-vie du NT-proBNP : 120 minutes

5) Physiologie des peptides natriurétiques

L'insuffisance cardiaque (IC) est définie comme une incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant. Cependant la survenue de ces symptômes survient de façon tardive et correspond au dépassement des mécanismes compensateurs neuro-hormonaux que sont le système sympathique adrénergique et le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA). Leur but premier est de maintenir la pression de perfusion des organes périphériques en réponse à la baisse du débit mais ces mécanismes ayant des actions vaso-constrictives, ils exercent au final une action délétère aggravant secondairement l'insuffisance cardiaque.
Le BNP constitue donc un contre poids à ces mécanismes (23).
Il est synthétisé par le VG en réponse à des stimuli essentiellement mécaniques : distension du VG par expansion de volume ou augmentation de pression intra-cavitaire.
Mais il semble aussi y avoir un stimulus « ischémie » puisque il s'élève aussi au cours d'une nécrose myocardique et est stimulé par le SRAA.

Largué dans la circulation sanguine, il se fixe ensuite dans les organes cibles via ces récepteurs pour exercer ses divers effets.

Chez le sujet sain, il n'existe pas de rythme circadien du BNP d'après une étude l'ayant mesuré toutes les 3 heures pendant 24 heures (24). Il n'y a pas non plus d'influence posturale sur sa libération. En revanche il semble y avoir un profil de sécrétion pulsatile (25).

Au niveau rénal, le BNP a pour principal effet de diminuer la réabsorption du sodium (Na+) par le tubule collecteur médullaire terminal.
Il est, comme l'ANP, un antagoniste naturel du SRAA tant au niveau central que périphérique : il exerce un effet négatif sur la libération de rénine par les cellules juxta-glomérulaires, a une action inhibitrice sur la synthèse d'aldostérone et présente une action antagoniste de celle de l'hormone antidiurétique (ADH).
Au niveau des surrénales, on retrouve une baisse de la synthèse d'aldostérone.

Au niveau du système nerveux central, les peptides natriurétiques entraineraient une appétence moindre pour l'eau et le sel, et inhibent la synthèse d'ADH par l'hypothalamus. Il existe également une inhibition de la synthèse d'ACTH et du système nerveux sympathique.

Au niveau des vaisseaux, le BNP a une action vasodilatatrice en bloquant la vasoconstriction liée à l'angiotensine II, en diminuant l'activité sympathique des terminaisons catécholaminergiques (notamment noradrénalinergique), et en inhibant l'influx vagal provenant des barorécepteurs. Il faut également rapporter une baisse de la production d'endothéline par les cellules de l'endothélium vasculaire (un des plus puissants peptides vasoconstricteurs). Il s'y ajoute enfin une modification de la perméabilité endothéliale favorisant la fuite plasmatique vers le compartiment interstitiel, donc par définition la constitution d'œdème et une diminution du retour veineux. Tout ceci a pour finalité une diminution de la pré et de la post-charge cardiaque.

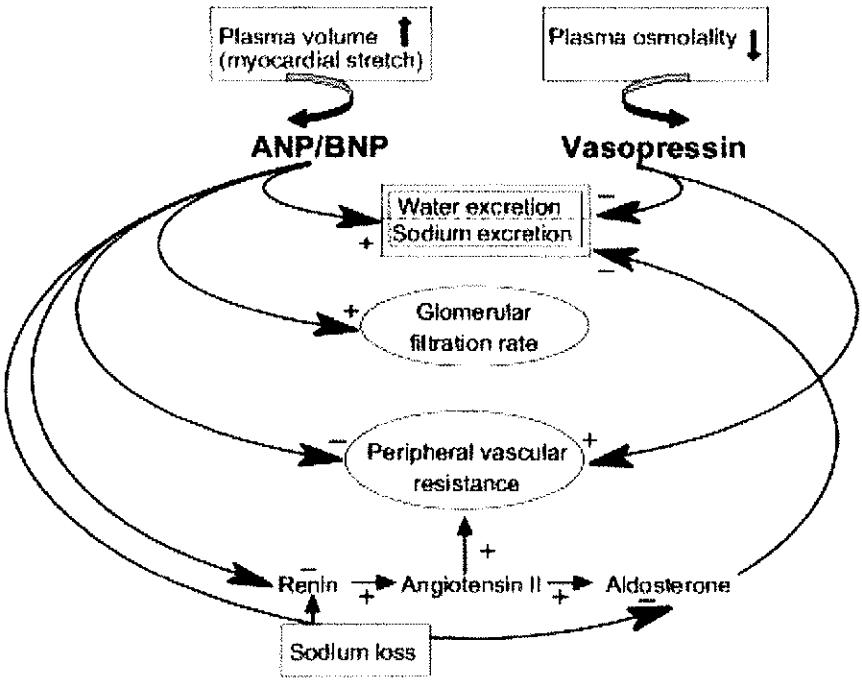
D'autres effets ont été rapportés :

- action protectrice contre le développement de la fibrose cardiaque (26)
- action dans la régulation de la lipolyse au niveau des adipocytes et implication dans le contrôle physiologique de la mobilisation des lipides chez l'homme pendant la pratique d'une activité physique (27).
- Action dans l'ostéogenèse (des expériences montrent une croissance exubérante du squelette chez les souris transgéniques sur-exprimant le gène du BNP)
- Propriétés anti-athéromateuses du BNP sur les cellules musculaires lisses et endothéliales vasculaires (28,29)
- Modification du phénotype pro-coagulant des cellules endothéliales + action au niveau des plaquettes (30)
- Régulation de la pression intraoculaire (31)

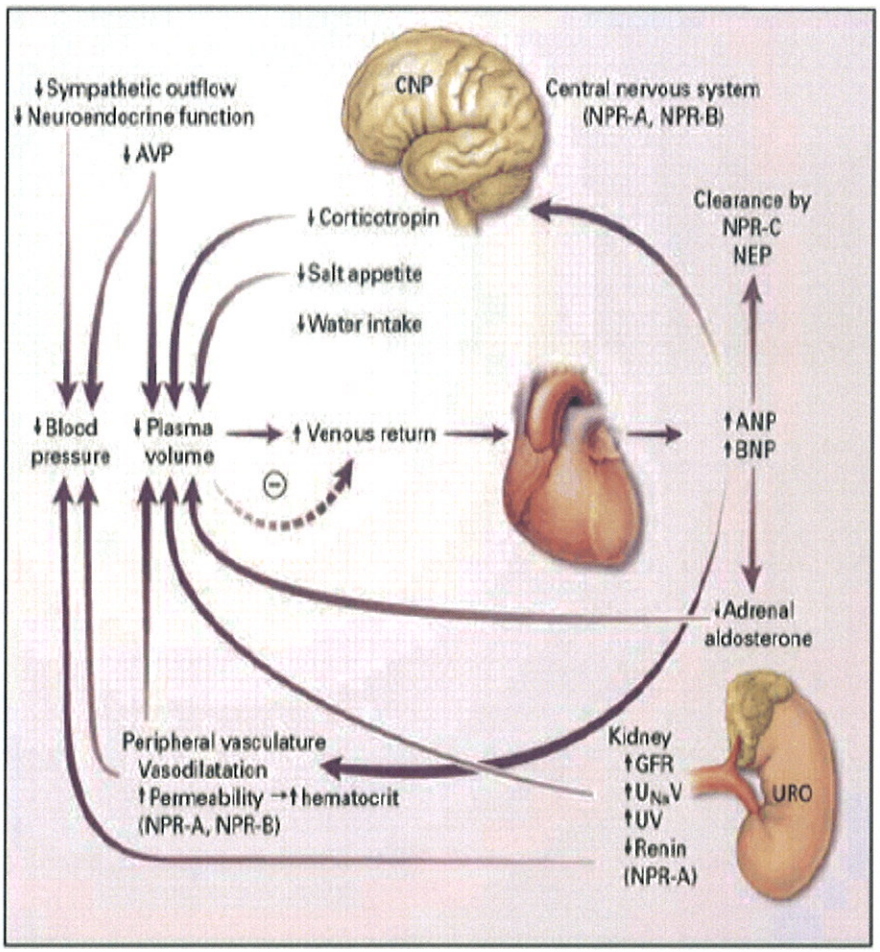
Ces hormones natriurétiques régulent donc la balance hydro sodée en :

- augmentant la diurèse ;
- augmentant la natriurèse ;
- augmentant la filtration glomérulaire et en diminuant la réabsorption sodée.

Conditions d'hypersécrétion et actions physiologiques du BNP d'après Mair et al (23)



Effets biologiques des peptides natriurétiques



Levin et al, New England Journal of Medecine, 1998 (12)

On a donc : - un effet « furosémide » : majoration diurèse et natriurèse

- un effet « nitré » : vasodilatation
- un effet « IEC » : blocage du SRAA

A noter qu'il semble y avoir un certain phénomène d'échappement lorsque le BNP est libéré en masse. Il pourrait être mis en relation avec l'apparition d'une résistance et/ou une insuffisance de production pour la situation observée.

6) Technique de dosage du BNP

Les techniques initiales de dosage du BNP étaient des méthodes dîtes « chaudes » radio-immunologiques. Longues (plusieurs heures), complexes (extractions multiples), couteuses (isotope radioactifs), elles ont été aujourd'hui remplacés par des techniques dîtes « froides ». Celles-ci reposent sur l'emploi de 2 anticorps dirigés contre 2 épitopes différents.
Le prélèvement est réalisé dans un tube EDTA. L'analyse peut se faire à partir de sang total ou de plasma et rend un résultat en environ 20 minutes ce qui rend ce dosage exploitable en médecine d'urgence contrairement aux anciennes méthodes.
Son coût est d'environ 20 à 30 euros le dosage.

Cette méthode dite froide, encore appelée méthode rapide (triageBNP® du laboratoire Biosite mais d'autres concurrents existent) n'a vu son développement à grande ampleur se faire que depuis la fin des années 1990. Cela explique sans doute que la plupart des études n'aient été réalisées que depuis cette date, l'ancienne technique ayant jusque là beaucoup (trop) de contraintes.
Cette technique recouvre en fait plusieurs méthodes d'indentification d'anticorps en fonction des laboratoires mais au final les résultats restent superposables.

Si le dosage n'est pas effectué dans les 4 heures qui suivent le prélèvement, celui-ci doit être conservé à -80°C et le dosage fait dans un délai de 21 jours.
Chez le sujet sain, le passage du décubitus dorsal à l'orthostatisme n'entraine pas de modification significative du taux du BNP.

La plupart des résultats sont rendus en pg/ml, mais certains le sont en pmol/l. Il faut donc faire attention aux unités employées. Conversion : 1 pg/ml pour 0.29 pmol/l.

Enfin certains travaux ont rapporté que lors du dosage du BNP, le proBNP (1-108) pouvait parfois être en partie comptabilisé pour du BNP, faussant ainsi un peu le résultat ; le même phénomène est observé avec le NT-proBNP.

B) Marqueur biologique

La dyspnée aigue étant un symptôme des plus courants et l'IC une maladie des plus endémique, notamment dans nos pays industrialisés (où cela concernerait plus de 20 millions d'individus avec une incidence toujours croissante (de l'ordre de 74/100000 par an après 60 ans en France)) ; l'intérêt d'un tel marqueur est vite devenu indispensable d'autant que le diagnostic est loin d'être toujours évident, avec de nombreuses erreurs source de traitements inadéquats (32).

Depuis sa découverte en 1988 (8), de très nombreuses études ont porté sur le BNP. Cela a permis de grandement accroître nos connaissances sur cette hormone mais il reste encore beaucoup à faire. Il existe notamment de nombreuses pistes autour de l'élaboration d'un médicament.

En premier lieu, s'est d'abord posée la question d'un usage pronostique du BNP. Comme nous l'avons déjà vu, sa sécrétion se fait principalement en réponse à l'étirement des cardiomyocytes (12) traduisant une augmentation des pressions de remplissage ventriculaire. Le BNP semble donc surtout sécrété lors de décompensation cardiaque, qu'elle soit d'origine ventriculaire (cardiomyopathie, infarctus), pré-ventriculaire (rétrécissement mitral) ou la conséquence d'une affection pulmonaire chronique (cœur pulmonaire chronique) ou encore rythmique (fibrillation auriculaire) (cas particulier de la tamponnade qui modifie la relation entre pression intracardiaque et tension pariétale des fibres myocardiques).
Donc le BNP est-il un bon marqueur de l'insuffisance cardiaque aigue (ICA) et peut-il être utilisé pour la différencier d'une autre pathologie ?

1) BNP vs ANP

Bien que les deux peptides aient quasiment les mêmes effets physiologiques, ils différent par leurs lieux de synthèse et de largage. L'ANP est en effet issu des cavités atriales et peut être libéré en réponse à des stimuli parfois mineurs comme un exercice physique intense. Lors d'études mesurant ANP, BNP, et leur fragment N-terminal, il a été conclu que le BNP et son fragment étaient plus discriminants pour identifier les patients en IC par dysfonction ventriculaire gauche (systolique ou diastolique) (33,34). C'est donc naturellement sur lui que la poursuite des investigations s'est faite. (A cela, s'ajoute des problèmes de stabilité dans le dosage de l'ANP)

2) Taux de BNP chez le sujet sain

Plusieurs chercheurs se sont penchés sur les taux circulants de BNP chez l'être humain mais les premières études se heurtaient aux différentes méthodes et à leur reproductivité (18).
En 2002, Redfield (35) s'intéressa à la relation entre le taux de BNP, l'âge, le sexe dans un panel de 746 personnes sans pathologie cardiaque, pulmonaire ou rénale.

Cette étude conclue à des différences :

1) en fonction de l'âge : croissance du taux de BNP avec l'âge.

2) en fonction du sexe : les femmes ont des taux supérieurs aux hommes (cette différence pourrait être en relation avec l'imprégnation en œstrogène : il a été remarqué que les femmes sous traitement substitutif avaient des taux encore plus élevés, il n'y aurait cependant pas d'influence du cycle menstruel (36)).

Age	Homme	Femme
45-54	4-40 pg/ml	8-73 pg/ml
55-64	5-52 pg/ml	10-93 pg/ml
65-74	7-67 pg/ml	13-120 pg/ml
75-83	9-86 pg/ml	16-155 pg/ml

Tableau issu du Journal du Collège de Cardiologie Américain, Redfield et al, 2002 (35)

Ce qui confirme le travail fait un peu plus tôt par Yamamoto pour les sujets âgés en état d'ICA (37).

Chez l'enfant, il y a peu de travaux. Il semble que la concentration plasmatique de BNP soit relativement élevée chez le nouveau-né avec une grande variabilité interindividuelle, puis décroisse rapidement durant la première semaine de vie. Au delà de 2 semaines de vie, il semble que l'on soit légèrement en dessous des concentrations retrouvées chez l'adulte. Enfin, il semble que la différence en fonction du sexe n'apparaisse qu'au cours de la deuxième décennie, plus précisément au moment de la puberté (38).

3) BNP : marqueur de l'insuffisance cardiaque ?

Bien que contestée pour son manque de précision clinique, la classification NYHA (mise au point par la New York Heart Association) reste la référence mondiale pour l'évaluation du degré de l'IC. Elle répartit les patients en 4 catégories :

Classe I : patient asymptomatique, gêne lors d'efforts exceptionnels

Classe II : gène modérée, pour des efforts importants

Classe III : gène ressentie lors d'efforts modérés, de la vie courante

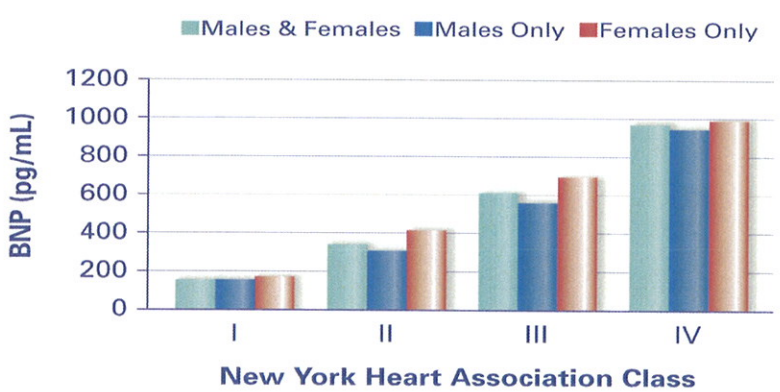
Classe IV : dyspnée au moindre effort ou au repos

Dans leurs recherches Wieczorek et al (39) divisèrent 1050 patients en 6 groupes : 1) sans pathologie cardiovasculaire, 2) hypertendus mais sans atteinte cardiaque, 3) NYHA I, 4) NYHA II, 5) NYHA III, 6) NYHA IV et mesura le taux moyen de BNP dans le sang.

Résultats groupe 1 et 2 : 9.29pg/ml (aucune différence statistique significative entre les 2 groupes) Groupe 3 : 83.1pg/ml, groupe 4 : 235 g/ml, groupe 5 : 459 g/ml et groupe 6 :1119pg/ml

Conclusion : le BNP est un marqueur de l'IC et son taux l'élève avec l'importance de la défaillance du cœur.

Maisel et al (40) retrouvèrent des résultats similaires sur une cohorte de 572 patients :



Plasma levels of B-type natriurétic peptide and New York Heart Association class of heart failure. Among the sample of 572 patients, 106 were class I; 143 class II ; 205 class III ; 118 class IV, From Maisel et al

Les taux moyens de BNP étaient respectivement de 152, 332, 590 et 960. Il en fut tiré la même conclusion : plus l'IC est grande, plus la concentration plasmatique de BNP augmente.

Dans une étude réalisée par Morrison et al (41) portant sur 321 personnes (randomisée et en aveugle) se présentant pour dyspnée aux urgences le taux moyen étaient de 758pg/ml chez les sujets diagnostiqués en IC alors qu'il se portait à 85 pg/ml pour les patients atteints de troubles pulmonaires. Le BNP évolue dans ce second groupe de 0 à 200 : 0 correspond à une crise d'asthme et 200 à une embolie pulmonaire.

4) Test diagnostique efficace

Dans « Breathing not properly »(42) publié en 2002 portant sur 1586 patients admis en urgences pour dyspnée aigue, Maisel et al ont mesuré la performance diagnostique du dosage rapide du BNP pour établir l'étiologie de la dyspnée (cardiaque versus autre origine). C'est la plus grosse série publiée à ce jour ; elle fut multicentrique (dont un centre en France), prospective, randomisée et réalisée en aveugle. Le diagnostic final était retenu par 2 experts cardiologues ignorant le résultat du dosage du BNP. Les auteurs ont établi que pour une valeur seuil de 100 pg/ml la sensibilité du test (définition : capacité de donner un résultat positif lorsque la maladie est présente) est de 90% et sa spécificité (capacité d'un test de donner un résultat négatif lorsque la maladie n'est pas présente.) de 76%, la combinaison des 2 offrant une précision diagnostique de 83% pour différencier une dyspnée « cardiaque » d'une autre. Ils ont également montré que le dosage du BNP seul offre une précision supérieure à celle de la clinique associée aux éléments para-cliniques habituels (qui serait de 74%) et que leur association n'offre pas de gain par rapport au seul dosage du BNP. A partir de 500 pg/ml la spécificité devient supérieure à 90%.

Certains auteurs extérieurs ont cependant fait remarquer qu'un seuil à 150 pg/ml eut présenté un meilleur couple spécificité/sensibilité ; mais qu'avec un taux de 100 pg/ml, ils ont sans doute voulu favoriser la sensibilité à la spécificité.
(Rq : Breathing not properly, outre des différences en fonction de l'âge, a aussi retrouvé des différences en fonction de groupes ethniques (bien que minimes), mais pas en fonction du sexe (43))

Plusieurs autres études ont retrouvé des chiffres parfois très similaires, parfois un peu différents, mais protocoles et seuils ne sont pas parfaitement superposables.

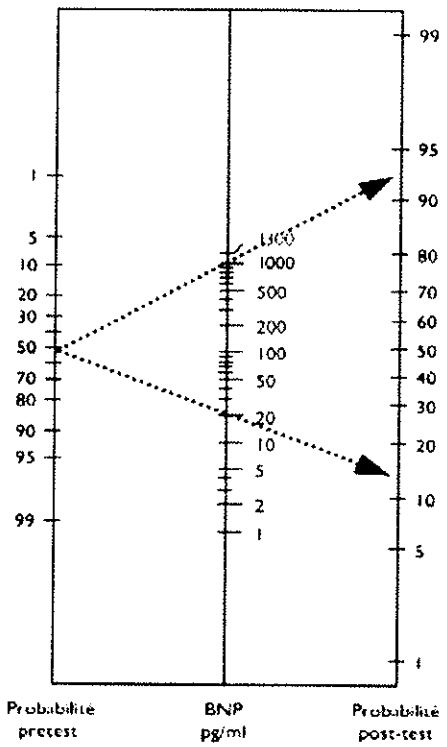
Résumé d'études ayant évalué la méthode triageBNP®, chez des patients se présentant aux urgences pour dyspnée, d'après Ray (44)

	Dao (2001) (45)	Morrison (2002) (41)	Maisel (2002) (42)	Jourdain (2002) (46)	Villacorta (2002) (47)	Logeart (2002) (48)	Ray (2003) (44)
n	250	321	1586	115	70	166	306
Âge	63	?	64	75	72	67	80
ICA+(%)	56	42	47	67	51	70	46
ICA-(%)	38	51	48	33	49	30	54
Seuil (pg/ml)	80	94	100	300	200	300	250
Sensibilité%	98	86	90	?	100	88	78
Spécificité%	92	98	76	?	97	87	90

ICA (Insuffisance cardiaque aigue), ICA+ : insuffisance cardiaque présente en %, ICA- : insuffisance cardiaque absente en %

Au final, ces travaux montrent que sensibilité et spécificité varient légèrement en fonction du sexe, de l'âge ou de l'ethnie d'origine. A tel point que certains chercheurs comme Redfield et Wang (49) se sont posé la question de faire varier les seuils de marquage en fonction de la population. Mais ils n'ont pas poursuivi sur cette voie car cela aurait engendré plus de contraintes et de résultats erronés que d'effets bénéfiques.

Il faut en effet toujours avoir à l'esprit ce que doit être un test diagnostique et ce que l'on en attend : être simple, reproductif et répondre clairement à la question posée. Le choix du ou des seuils est donc primordial ; l'augmentation de la sensibilité se faisant aux dépens de la spécificité et inversement.
De plus, la bonne interprétation d'un test diagnostique nécessite de prendre en compte la probabilité clinique à priori de la maladie.



Nomogramme diagnostique de l'insuffisance cardiaque proposé d'après McCullough (50) :

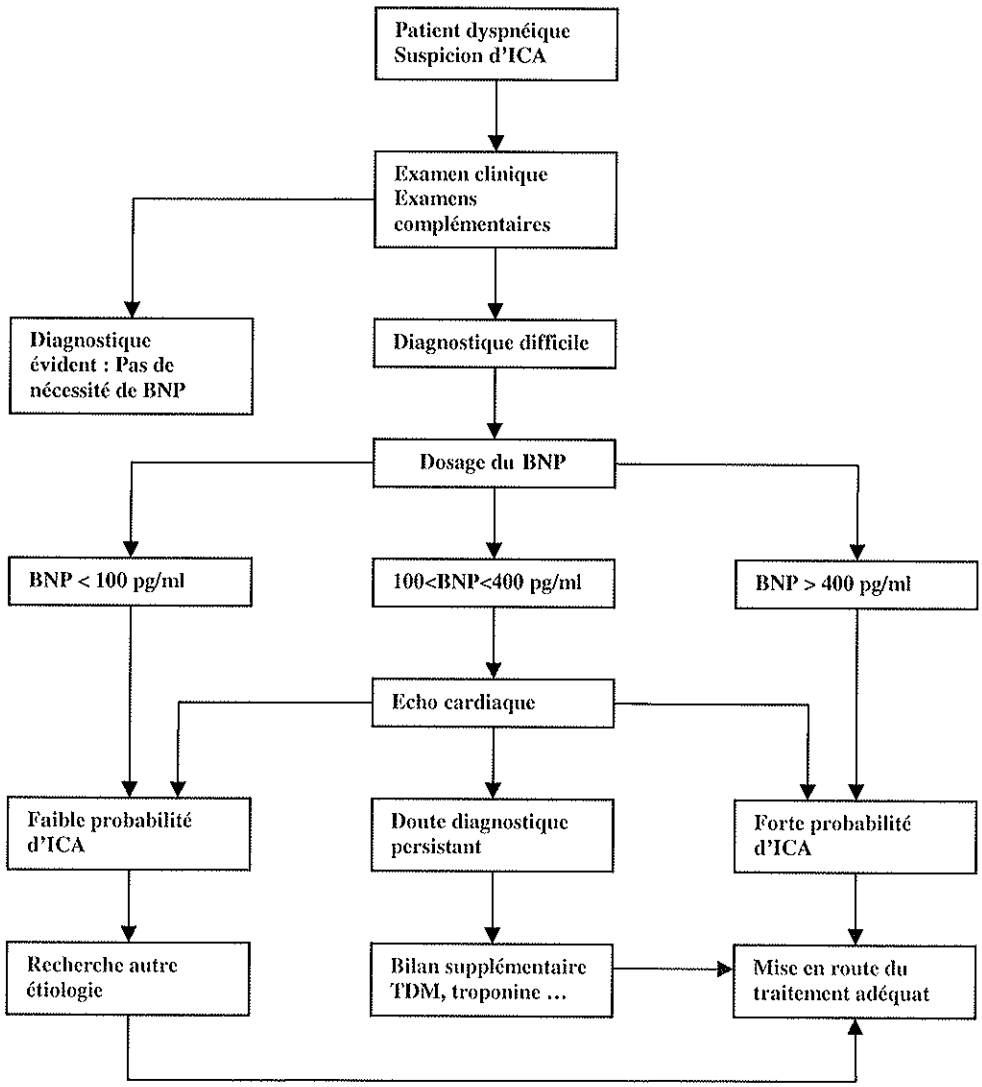
A partir de la probabilité initiale (basée sur la clinique et les examens complémentaires), le taux de BNP permet d'obtenir la probabilité à postériori de l'insuffisance cardiaque. Cela met en lumière que si la probabilité initiale est très forte, un fort taux de BNP ne changera pas le diagnostic et inversement. En revanche, un tel test prend tout son intérêt lorsqu'il y a un doute diagnostique, c'est-à-dire une probabilité de 30 à 70% lorsque les valeurs sont faibles ou très fortes. Le revers de la médaille de ce système, c'est que lorsqu'il y a doute au départ et que le résultat est dans une zone intermédiaire, on n'est pas beaucoup plus avancé. On est en « zone d'ombre ».

A la vue de ces différents éléments, s'est progressivement développé un algorithme décisionnel donnant la conduite à tenir devant une dyspnée pour une utilisation du dosage rapide aux urgences :

Lorsque l'insuffisance cardiaque est évidente ou au contraire exclue d'emblée (comme devant une crise d'asthme ou une fracture de côte), le dosage du BNP n'a

pas d'intérêt en pratique d'urgence. A l'opposé, il prend tout son sens lorsqu'il y a doute, comme chez un patient âgé bronchiteux chronique par exemple
Cet algorithme n'est cependant qu'une « tendance » qui n'a pas de « validité prouvée scientifiquement » mais se veut très pragmatique et le plus en phase avec l'état des connaissances actuelles. Reste à chacun à définir les valeurs de seuils : 80/400 pour Ray ou encore 100/500 pour Maisel (42). Les sociétés française et européenne de cardiologie retiennent le couple 100/400 (51).

L'utilisation du BNP fait donc dorénavant parti des recommandations de la société européenne de cardiologie depuis 2001 pour le diagnostic d'IC (51).



5) BNP vs NT-proBNP

Le NT-proBNP est libéré de façon équimolaire avec le BNP, mais contrairement à lui il n'est pas un métabolite actif. Il diffère également par une demi-vie 6 fois supérieure et un catabolisme quasi exclusivement rénal.
La communauté scientifique médicale s'est posé cependant les mêmes questions à son sujet : est-il un bon marqueur de l'insuffisance cardiaque ? A-t-il un intérêt supplémentaire par rapport au BNP ?
Son dosage n'ayant été tout à fait mis au point qu'un peu plus tardivement, nous n'avons obtenu des réponses que plus récemment.

L'étude PRIDE (52) est une enquête similaire à Breathing not properly sauf qu'elle observa seulement 600 patients dans un seul centre de Boston. Comme pour le BNP, Januzzi et ses collègues constatèrent une proportionnalité entre le taux de Nt-proBNP et l'importance de l'insuffisance cardiaque (NYHA), les taux étant juste plus élevés en rapport avec demi-vie et catabolisme.
Ainsi le taux moyen chez l'insuffisant cardiaque est de 4054 pg/ml contre 131 chez le sujet lambda. Il a par ailleurs été très remarqué que le NT-proBNP était beaucoup plus influencé par l'âge du patient que le BNP ; si bien que lors de la recherche des valeurs seuils d'exclusion / inclusion, il fallut établir plusieurs seuils correspondant à différents âges. Le seuil d'exclusion fut ainsi déterminé à 300 pg/ml quelque soit l'âge ; en revanche 2 seuils d'inclusion furent posés : 450 pg/ml pour les patients < 50 ans et 900 pour ceux >50 ans. Se posait la question d'une barre supplémentaire à 75 ans ; question qui trouvait sa réponse dans un autre travail avec un nouveau seuil à 1800 pg/ml. (A noter, que la encore, les taux apparaissent légèrement supérieurs chez la femme).
Enfin, comme pour le BNP, le dosage du NT-proBNP est apparu plus efficace pour diagnostiquer une défaillance cardiaque que le seul jugement du clinicien.

Marqueur	Seuil d'exclusion	Seuil d'inclusion
BNP	100pg/ml	400pg/ml
Nt-proBNP	300pg/ml	450pg/ml si <50ans 900pg/ml si entre 50 et 75ans 1800pg/ml si > 75ans

Il se pose alors la question : BNP ou Nt-proBNP ?
Ce sujet a été exploré à quelques reprises. Il en ressort qu'aucun des 2 dosages ne prend l'avantage sur l'autre : ils présentent une efficacité équivalente (53) à quelques nuances prés.
Il semble en effet que le Nt-proBNP soit un peu plus performant pour discerner les IC débutantes. En revanche le BNP semble devenir un peu plus discriminant lorsque la fonction rénale se dégrade, surtout lorsque la fonction cardiaque est elle-même fortement dégradée.

Il n'y a pas de conversion pouvant faire passer de l'un à l'autre ; il est donc fortement recommandé de conserver le même marqueur pour un patient.

Rq) Certains textes parlent du dosage du proBNP et non du NT-proBNP. Il s'agit là d'un abus de langage et seul ce dernier est effectivement dosé dans le sang (le proBNP, précurseur du BNP et du NT-proBNP comme nous l'avons vu dans le chapitre synthèse n'est pas présent dans le sang ou a des doses très faibles et ne fait pour l'instant pas l'objet d'un dosage de routine).

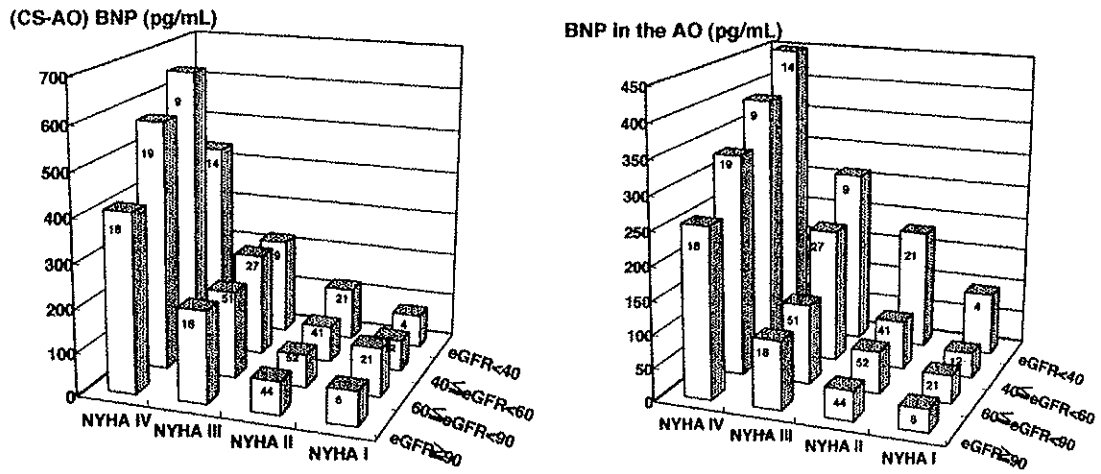
C) Principales situations pathologiques majorant le BNP

1) Insuffisance rénale

Le Nt-proBNP (54), mais également le BNP augmente avec la déficience rénale. Ceci est dû pour partie à la diminution de la clairance (cette voie de catabolisme est cependant la moins importante pour le BNP, contrairement au fragment Nt), et également à l'impact de la pathologie rénale sur le cœur et vice versa. On sait en effet que 40% des patients dialysés présentent une pathologie cardiovasculaire, notamment une IC et que plus d'un sur deux en décédera. Cependant des travaux montrent que le BNP est significativement plus élevé chez l'insuffisant rénal avec IC que chez le même insuffisant rénal mais sans IC (55). Un travail a retrouvé chez le dialysé, des taux de BNP plus élevés lorsqu'ils présentent une insuffisance coronarienne associée (56).

Le problème est alors d'établir de nouvelles valeurs seuil en fonction de la clairance.

Le taux de BNP ne semble pas être influencé par une insuffisance rénale tant que le débit de filtration glomérulaire reste supérieur à 60 ml/min (57) ; c'est du moins la conclusion d'un travail complémentaire à Breathing not properly publié dans le journal américain des maladies rénales par Mc Cullough. Ceci a été confirmé par les travaux de Tsutamoto et de ses collègues (58) : ils ont mesuré la production cardiaque de BNP (assimilée à la mesure dans les sinus coronaires) et les taux circulant chez 366 patients insuffisants rénaux et cardiaques à l'exclusion de patients dialysés. La fonction rénale était donnée par le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) selon la formule de Cockroft-Gault et l'insuffisance rénale définit par un DFGe $\leq$ 60ml/min. Leur conclusion établissait une corrélation significative entre l'DFGe et le taux plasmatique de BNP mais pas avec le taux intracardiaque. Autrement dit, la production de BNP par le cœur n'est pas influencé par l'insuffisance rénale mais uniquement par le degré de défaillance cardiaque alors que les taux plasmatiques croissent avec la sévérité de l'insuffisance rénale.



(A) Interaction between New York Heart Association (NYHA) functional class and renal function on brain natriuretic peptide (BNP) secretion (transcardiac increase of BNP). (B) Interaction between NYHA functional class and renal function on plasma BNP. Median values and patients' numbers are shown.

D'après Tsutamoto et al, J. Am. Coll. Cardiol., jan 2006 (58)

En fonction des différents auteurs, les taux de BNP sont ainsi 2 à 4 fois plus élevés chez les patients ayant un DFGe < 60ml/min en comparaison avec ceux supérieurs à ce chiffre.

Il apparait donc indispensable de tenir compte d'une éventuelle insuffisance rénale dans l'interprétation du dosage du BNP. Mais alors quelles valeurs seuil faut-il utiliser ?

La question n'a pas encore de réponse franche, mais l'on commence à en avoir une petite idée :

Clairance de la créatine (ml/min/1.73m²)	Optimum cut points (Pg/ml)	AUROC
>90	70.7	0.91
89 - 60	104.3	0.90
59 - 30	201.2	0.81
30 - 15	225	0.86

D'après Mc Cullough, Am. J. Kidney Dis, 2003 (57)

Ce tableau a fait dire que la valeur seuil d'exclusion de 100pg/ml doit être portée à 200 pg/ml chez l'insuffisant rénal.

Il n'existe pas pour l'heure de tableau équivalent pour la valeur seuil d'inclusion ni de règle permettant de « traduire » le BNP en fonction du degré d'insuffisance rénale. Ceci est également valable pour le Nt pro-BNP.

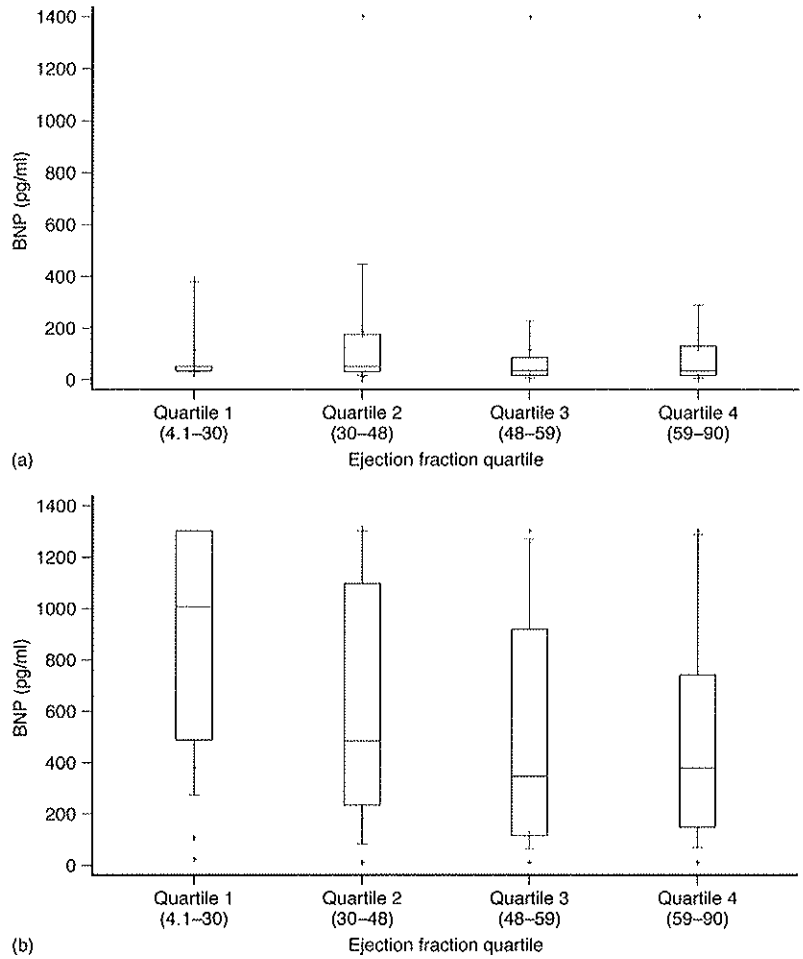
Enfin, le BNP, contrairement au NT-proBNP, semble être en grande partie éliminé lors des séances de dialyse ; il pourrait donc servir pour évaluer l'IC entre 2 séances (59). Les auteurs demandent cependant une confirmation par une étude à plus grande échelle avant de devenir totalement sûr de ce fait.

2) Echographie cardiaque : FEVG et BNP

Dés 1994, il a été démontré une corrélation inverse entre le BNP et la FEVG (60) et l'échographie-doppler cardiaque était jusqu'à l'avènement du BNP, l'examen majeur dans le diagnostic et le suivi de l'IC, faute de prétendant digne de ce nom. Mais c'est un examen qui est rarement obtenu en urgence et reste opérateur-dépendant ; de plus son interprétation n'est pas toujours aisée chez le patient âgé, l'obese ou l'emphysémateux. Alors le BNP a t-il totalement supplanté l'échographie ?

Le dosage rapide du BNP a été évalué par rapport à l'échocardiographie-doppler pour l'établissement du diagnostic positif d'IC. Steg a ainsi repris le contingent des patients de Breathing Not Properly ayant bénéficié d'une échocardiographie afin d'étudier les 2 marqueurs en parallèle (61).
Sur les 709 patients étudiés 492 furent considérés comme en ICA. Il faut cependant noter qu'ils étaient plus âgés, présentaient plus de facteurs de risques et d'antécédents d'IC et étaient parmi les plus atteints du panel de départ. Il faut aussi noter que l'échographie n'a pu être réalisée que plusieurs heures après l'admission et donc après le début du traitement.

Dans cette publication, on voit qu'en cas d'ICA, plus la FEVG est basse, plus le BNP est élevé, sans linéarité cependant. En revanche en dehors de l'épisode aigu, les taux restent plus ou moins stables.



Relation entre BNP et fraction d'éjection du VG (FEVG) chez le patient sans ICA (a) et avec ICA (b).
D'apres Steg, CHEST, 2005 (61)

Nous savions déjà depuis plusieurs années que l'échocardiographie n'était pas un examen ultra performant pour le diagnostic de l'IC. Ceci se confirme ici et voit le BNP prendre un net avantage dans cette optique. En effet, le BNP, pour un seuil de 100 pg/ml, présente une sensibilité et une spécificité de 89 et 73% alors que la FEVG présente un couple 70/77 si ≤50% et 50/93 si ≤40% donc des couples moins performants.

Ainsi la proportion de patients bien classés pour le BNP seul est de 67% tandis que l'échographie seule n'en classe correctement que 55%. En revanche, l'association des 2 permettrait d'atteindre le score de 82% de réussite, et leur association plus l'adjonction de la clinique et des autres examens para-cliniques celui de 97%.

Ils concluent donc que si la performance du BNP est supérieure à l'échographie seule (quelque soit la FEVG choisie), l'association des deux présente une valeur ajoutée sur l'emploi du seul BNP. Ils demandent donc une utilisation complémentaire des deux examens et ce d'autant que l'échocardiographie apporte d'autres informations et ne peut se réduire à la FEVG : cinétique pariétale, état des valves cardiaques, épaisseur des parois, volume des cavités, cordages.... L'échographie donne donc aussi des informations sur l'étiologie de l'IC, ce que ne peut faire le BNP. Elle reste donc indispensable (48,62).

Il n'est cependant pas possible de simplifier la fonction cardiaque à la seule variable FEVG. En effet, de nombreux patients se retrouve en état d'ICA patente alors que leur FEVG est ≥ à 40% voir 50%. On parle alors volontiers d'IC diastolique ; bien que beaucoup de cardiologues réfutent ce terme pour l'expression d'IC à FEVG conservée. Ce type d'IC est surtout constaté chez la personne âgée. Elle pourrait concerner 50% de la population (63). Le cœur y garde sa capacité à se contracter et à éjecter le sang mais la relaxation du muscle cardiaque (la diastole) ne se fait pas correctement, entraînant donc une anomalie du remplissage des cavités (64) (en rapport avec des modifications constitutionnelles de la paroi et des troubles du rythme type fibrillation ?).

Certains travaux se sont penchés sur la possibilité d'utiliser le BNP pour différentier ces 2 types d'IC en dehors d'épisode aigu (65) ou au cours de l'épisode aigu (66). On retrouvait alors un parallélisme entre le BNP et la sévérité de l'IC « diastolique » (plusieurs index enregistrés par l'échocardiographie avec mode couleur et doppler associés + clinique).
Cependant, les taux de BNP chez l'IC diastolique stable sont très bas : presque au niveau du sujet lambda. En effet, le taux moyen était de 76 pg/ml (65), 26% des patients avaient un taux inférieur à celui de la population normale et 65 autres % flirtaient avec 100 pg/ml. Pendant un épisode aigu les taux moyens sont au environ de 300 pg/ml soit dans la zone grise d'incertitude diagnostique. A la vue de ces

chiffres, il ne paraît donc pas possible en pratique d'utiliser le BNP dans cet optique ci.

Sur le plan échographique pur, si on a pu corréler le BNP avec la FEVG ou l'épaisseur pariétale du VG (67) (notamment en cas d'hypertension artérielle essentielle (68) ou du syndrome d'apnée du sommeil (69)), il semble que pour l'heure le paramètre le plus en adéquation avec le BNP soit la tension pariétale télé-diastolique du VG (70).

3) Insuffisance cardiaque chez l'enfant

Peu de travaux concernent l'enfant, le statut de mineur étant généralement un critère d'exclusion pour la très grande majorité des études. On l'a vu, en dehors des premières semaines de vie le taux de BNP de l'enfant est juste en dessous de celui de l'adulte (38).
Qu'en est-il des jeunes patients présentant une dyspnée aigüe : cardiopathies congénitales ... ou autre ?

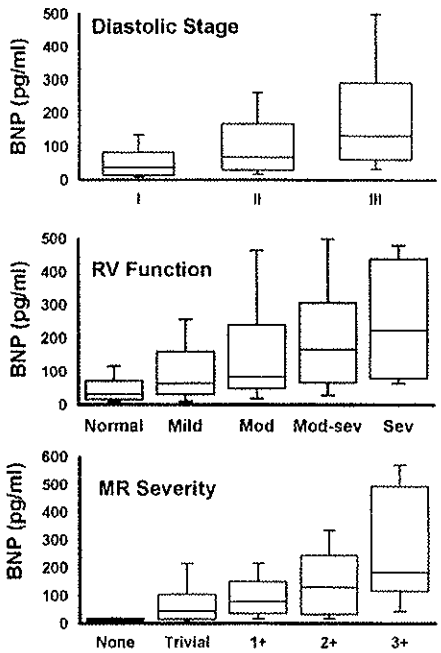
Sur une cohorte de 33 petits patients atteints d'une cardiopathie congénitale ou acquise, versus 70 petits patients présentant une pathologie pulmonaire ou infectieuse, le BNP s'élève à une moyenne de 3290 pg/ml en cas de troubles cardiaques contre 17.4 pg/ml pour les autres pathologies (71).
Dans un travail plus récent portant sur 288 enfants atteint de cardiopathies congénitales diverses, le BNP était corrélé à la (dys)fonction ventriculaire. Il y est également rappelé qu'un taux normal n'excluait nullement une atteinte cardiaque mais était plus en rapport avec un état cardiaque compensé stabilisé (72).

Le BNP peut donc être utilisé également chez l'enfant, mais peut être faudrait-il un plus ample travail pour préciser si les valeurs seuil doivent être les mêmes que celles de l'adulte.

4) Insuffisance cardiaque droite

Elle résulte souvent d'une pathologie pulmonaire chronique telle l'HTAP (primitive ou non) et BPCO vieillie ou aigue comme lors d'une embolie pulmonaire. On y retrouve aussi les conséquences d'une valvulopathie mitrale ou d'une pathologie hépatique telle une cirrhose avancée (par surcharge volémique avec ou sans hypo-protéinémie). Les atteintes des valves pulmonaire et tricuspide sont plus rares en dehors d'une endocardite.

Quelle qu'en soit l'étiologie exacte, plusieurs rapporteurs ont retrouvé une hausse du BNP chez les patients souffrant d'IC droite (73).



Box-plot depiction of plasma B-type natriuretic peptide (BNP) levels according to overall diastolic stage (upper panel; $p < 0.001$ for trend), right ventricular (RV) function (middle panel; $p < 0.001$ for trend), and mitral regurgitation (MR) severity (lower panel). The box defines the interquartile range with the median indicated by the crossbar. The error bars indicate the 5th and 95th percentiles.

Troughton et al ; JACC ; 2004 (65)

Troughton concluait dans sa parution que le BNP s'élevait avec la dysfonction ventriculaire droite et en cas d'insuffisance mitrale, mais que des patients avec une sévérité mineure de ces troubles pouvaient avoir un résultat « normal ».

D'autres travaux révèlent une élévation du BNP dans l'HTAP (74) et l'embolie pulmonaire (75), souvent en corrélation avec la hausse les pressions artérielles pulmonaires et des résistances pulmonaires. Cependant les séries de patients étudiés étaient relativement courtes, avec au mieux quelques dizaines de sujets, et des résultats parfois contradictoires. En effet des patients souffrant d'une embolie pulmonaire avec une évolution considérée comme bénigne ont pu avoir un BNP très élevé alors que d'autres ont présenté de graves complications voir un décès tandis que le taux initial de BNP avait été inférieur à 100 pg/ml (76).

Chez le patient cirrhotique, on retrouve souvent une perturbation de l'équilibre hydro-sodé avec une hypervolémie, une hyponatrémie de dilution, une hypoprotidémie. Il en résulte des syndromes hépatorénaux et hépato pulmonaires et une dysfonction cardiaque même s'il n'y a pas de franche traduction clinique (77).
A cela s'ajoute la cardiotoxicité de l'alcool. Quoi qu'il en soit, on constate une élévation du BNP chez le cirrhotique (78).

Quelle que soit l'étiologie de la dysfonction ventriculaire droite, les taux de BNP restent bien moindres que lors d'une décompensation cardiaque gauche (ou globale), souvent dans une fourchette de 200 à 400 pg/ml. Cela fait dire à quelques uns qu'il faut plutôt parler de facteurs aggravatifs. Cela semble excessif et demande de plus amples expertises.

5) Fibrillation Auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque de loin le plus fréquent. Sa prévalence augmente avec l'âge et elle est associée à une majoration du risque de mortalité.
Alors la FA influence t'elle le taux sanguin de BNP ?

La réponse semble devoir être positive selon plusieurs travaux récents. Il a ainsi été comparé une cohorte de 72 patients présentant une FA chronique à l'exclusion de toute autre pathologie cardiovasculaire à une cohorte « saine » équivalente (79). Le taux de BNP y était significativement plus élevé chez les patients atteints de FA : 131 pg/ml contre 49.
Une équipe japonaise (80) a étudié l'impact d'une FA paroxystique sur le BNP : elle montre que le taux de BNP s'élève lors de l'épisode paroxystique pour se normaliser avec sa fin. Le BNP dépassait la aussi une moyenne de 100 pg/ml. Il était également noté que plus de la moitié des FA étaient asymptomatiques, cela sans influence sur la modification du taux.
Le facteur FA a également été observé dans l'étude « Breathing not properly » (81) ; 292 patients présentaient alors une FA qu'elle soit chronique ou paroxystique. Le taux de BNP était significativement plus élevé chez lez patients sans IC alors qu'il n'y avait pas de différence majeure en cas d'IC avérée.
Remarque : le même travail a été fait avec « PRIDE » (82). Il aboutissait à une conclusion similaire : la FA majore le taux de NT-proBNP chez les patients dyspnéiques, et ce d'autant plus qu'il s'agit d'une ICA.

Ces différents travaux soulèvent la question de la valeur seuil d'exclusion : la barrière des 100 pg /ml étant régulièrement franchie du seul fait de la présence d'une FA, ne faut-il pas l'augmenter ?
Ils posent aussi la question des mécanismes physiopathologiques pour expliquer cette ascension du BNP. Pour l'instant sont évoqués pêle-mêle une libération de BNP par des granules atriaux ou encore l'influence de l'« instabilité hémodynamique auriculaire ». Mais on en reste encore au stade des supputations.

Au niveau thérapeutique, à ce jour, 2 axes sont usités. En fonction des paramètres du patient soit on respecte la FA en la ralentissant, soit on essaie de la réduire (qu'elle qu'en soit la méthode : médicamenteuse, cardioversion électrique, ablation par radiofréquence, ablation par le froid). Or on sait que le taux de réussite de la réduction à un an est d'environ 50%. Il s'est donc posé la question d'utiliser le BNP pour déterminer la bonne stratégie.

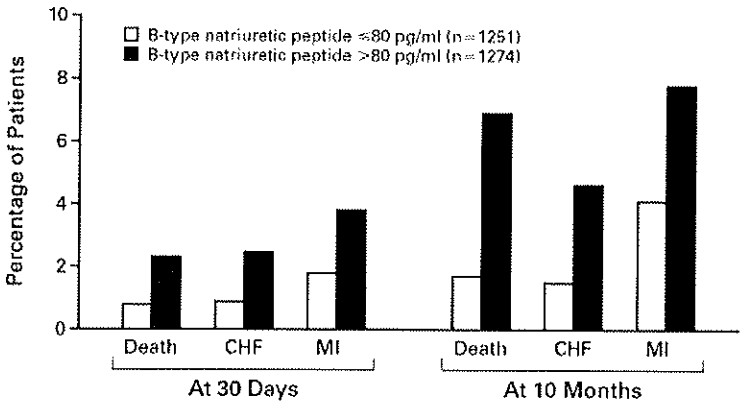
Un taux élevé de BNP avant cardioversion électrique a ainsi été associé à un taux élevé de récidive (83). De même une baisse importante est associée avec une réussite plus importante et une ré-ascension du taux avec une rechute (84). On peut en déduire que les patients au dessus de 250 à 300 pg/ml sont de mauvais candidats pour un choc électrique mais doivent-ils pour autant être écartés de ces outils thérapeutiques ? Pas de réponse pour l'heure.

Pour la méthode d'ablation par radiofréquence, les résultats sont assez similaires (85,86). On observe une nette diminution du BNP avec la régularisation du rythme cardiaque (avec une petite ré-ascension transitoire à J3). En revanche la relation entre le taux de BNP avant le geste et le risque de récidive n'a pas été mis en évidence. Ces différents travaux ne faisaient pas non plus de lien entre l'élévation du BNP et la durée de la fibrillation ou avec la fréquence de celle ci.

6) Nécrose myocardique et angor

Dès le début des années 90, les cardiologues ont constaté que le BNP était augmenté au cours d'épisodes d'ischémie myocardique sans pour autant qu'une IC y soit associée (87). La cinétique de la libération du BNP semblait alors se faire selon une courbe diphasique avec un premier pic vers la 16ième heure puis un second vers le 4ième jour avec des taux circulant jusqu'à 300/400 pg/ml. En fait, il semble que l'évolution du BNP puisse avoir deux formes : une bi-phasique pour les patients avec une ischémie importante et une monophasique pour les patients les moins atteints. L'existence du 2ième pic (celui du 4ième j) permettrait donc de différencier les patients les plus sévèrement atteints des autres et le peptide serait en cela un reflet du degré de la dysfonction myocardique engendrée.

Avec l'apparition de la méthode de dosage rapide, de nouveaux travaux ont vu le jour pour confirmer ces premières constatations. Au début des années 2000, une nouvelle grande étude portant sur plus de 2500 patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu retrouvait ces mêmes conclusions (88) : un premier pic durant le 1ier jour puis un second au 4ième jour avant stabilisation. L'importance de ce rebond serait alors fortement corrélée avec le risque de décès ou d'événements cardiovasculaires à 30 jours mais aussi à 10 mois. De même, les patients qui sont décédés ou qui ont souffert d'événements secondaires avaient un dosage moyen à J4 d'environ 150 pg/ml alors que les autres patients se trouvaient très majoritairement sous la barre des 80 pg/ml.
Cela a fait dire aux auteurs, qu'au delà de 80 pg/ml les patients avaient un risque de morbi-mortalité très augmenté à court comme à long terme, et ce qu'ils aient présenté un infarctus avec ou sans sus-décalage du segment ST ou encore une « simple » crise angineuse. Par conséquent ne faudrait-il pas avoir une stratégie thérapeutique encore plus agressive pour ces malades ?



The Incidence of Death, New or Progressive Congestive Heart Failure (CHF), and New or Recurrent Myocardial Infarction (MI) at 30 Days and 10 Months among Patients with B-Type Natriuretic Peptide Levels above or at or below the Prespecified Threshold of 80 pg per Milliliter.

D'après De Lemos, NEJM, 2001 (88)

Cette étude a également rappelé le fait que la concentration plasmatique du BNP à moyen et long terme augmentait avec l'importance des dégâts provoqués par l'ischémie (notamment matérialisé par la baisse de la FEVG et l'importance de (a)hypo-kinésie pariétale) et du remodelage (89) qui suit la nécrose. (Selon un modèle expérimental chez le mouton, ce sont les fibroblastes qui viennent « cicatriser » les dégâts qui synthétiseraient ce BNP, d'autres rapportent que ce sont les myocytes adjacents à la zone infarcie, sous l'effet de forces de cisaillement qui en sont responsables)

Chez le coronarien stable, on retrouve des conclusions très semblables (90) : hausse lorsque la FEVG baisse, et capacité à prédire le risque de surmortalité et morbidité, indépendamment de tout autre facteur. Le taux circulant du BNP y est environ 2 fois supérieur à celui de la même population sans coronaropathie (taux comparable à ceux observé chez l'IC chronique mais qui reste inférieur à un incident aigu qu'il s'agisse d'une nécrose ou d'une IC).

Lorsqu'on s'intéresse à la population des patients admis dans un centre de réhabilitation cardiaque après un infarctus (91), un dosage supérieur à 300 pg/ml s'avérait très fortement prédictif de la survenue d'événements cardiovasculaires. Cependant dés 100 pg/ml, on constate la survenue des premiers incidents tels que douleurs angineuses, souffle court .... Cela pourrait conduire à une modification du programme de réadaptation avec notamment une prolongation de la surveillance en centre et une intensification des exercices. Ceci ne signifie nullement pour autant qu'il faille réduire le travail des patients qui sont sous la barre des 100 pg/ml. Enfin, au regard de ces résultats, il faudrait énergiquement insister pour enrôler les patients au dessus de ce chiffre dans un programme de réadaptation cardiaque.

Il semble qu'une élévation de 20 pg/ml entre la douleur et le premier pic puisse permettre d'identifier une origine cardiaque de la douleur même en l'absence de modification du segment ST ou de la troponine (92). Cela reste cependant à confirmer par une plus grande étude.

Il faut également noter que la seule réalisation d'examens invasifs tels que la coronarographie puissent induire une hausse modérée et transitoire des peptides natriurétiques (93).

En conclusion, on peut dire que le BNP n'est pas un marqueur diagnostique de l'ischémie myocardique (il n'a d'ailleurs jamais été évalué réellement en ce sens) mais un bon marqueur pronostic : son dosage au 4ième jour devrait donc être systématique et son élévation devrait faire porter une attention au patient encore plus marquée.

7) Hypertension artérielle essentielle

L'hypertension artérielle (HTA) est particulièrement répandue dans nos pays occidentaux et représente le principal facteur de risque cardiovasculaire avec l'usage de tabac et les dyslipidémies.
Alors quel impact a t'elle sur la concentration du BNP ?
La question a rapidement été tranchée, dés 1992 même : l'hypertension est associée a une élévation du BNP en rapport avec une augmentation de l'index de masse du VG (94,95). Cependant, il est difficile de tirer des enseignements précis de si petites cohortes de patients. A y regarder de plus prés, les taux circulants de BNP sont ici très bas. On peut même les considérer comme normaux (autour de 40 à 50 pg/ml en l'absence d'autre co-morbidité). En effet, la montée du BNP ne semble se produire que tardivement, plus exactement lorsque on constate l'existence d'une cardiomyopathie hypertensive (marquée entre autre par une hypertrophie du myocarde (96) et que celle-ci ne soit pas asymptomatique (97)). L'ancienneté de l'HTA ne joue non plus aucun rôle. Ces constatations sont également valables pour le NT-proBNP (98)

Chez ces patients hypertendus symptomatiques, lorsque on leur administre un traitement efficace, on constate une diminution du BNP parallèlement avec la baisse des chiffres tensionnels et de l'index de masse du VG (99,100) (les faisant passer de subnormaux à normaux).

Enfin, lors d'un essai expérimental, il a été administré du BNP humain à 7 patients hypertendus volontaires à des doses croissantes (101). Les auteurs n'on décrit qu'une baisse significative et progressive du volume télé-diastolique (et télé-systolique) du VG alors que le volume de sang éjecté, la pression artérielle et les résistances vasculaires périphériques n'étaient pas modifiés. Cela serait expliqué par un contrebalancement via le système nerveux sympathique. Ainsi le BNP diminuerait surtout la pré-charge cardiaque (du moins pour les doses employées au cours de ce travail).

Au final, on retiendra que la présence d'une HTA n'a aucun impact sur le taux plasmatique de BNP tant qu'elle n'engendre pas une dysfonction cardiaque ; c'est tout juste si le BNP peut servir au contrôle de l'efficacité de la mise en place d'un traitement. Mais est ce bien son rôle ? Il n'y a donc a priori aucun intérêt à utiliser le BNP dans le cadre de l'évaluation de l'HTA et de son traitement.

8) Valvulopathies

Après les atteintes ischémiques, les répercussions de l'hypertension et les troubles du rythme cardiaque, les valvulopathies sont des maladies cardiaques fréquentes et ayant une importante répercussion sur le fonctionnement du cœur. Deux valves sont plus particulièrement impliquées : celles du cœur gauche, à savoir les valves mitrale et aortique.

Le BNP semble s'élever avec la sévérité d'une insuffisance mitrale (IM), notamment lorsqu'on compare les patients symptomatiques à ceux qui ne le sont pas encore (102), et même lorsque la FEGV est considérée comme préservée. (Rq : le taux moyen du BNP était de 25 pg/ml chez les patients asymptomatiques contre 59 pg/ml chez les symptomatiques et 18.5 pg/ml pour la population saine)
Il semble aussi qu'un haut niveau de BNP soit associé à un fort risque de décès (103) pour ces patients porteurs d'une IM. Enfin le BNP évaluerait mieux l'importance de l'IM et ses conséquences que ne le ferait l'échographie.
Le rétrécissement mitral aurait un impact moindre sur le BNP (104).

Concernant la valve aortique, on peut mettre en parallèle les chiffres obtenus en cas de rétrécissement aortique (RAo) avec ceux obtenus en cas d'insuffisance mitrale et en déduire les mêmes conclusions (105). Le même comparatif peut être établi entre l'insuffisance aortique et le rétrécissement mitral : il en découle une augmentation plus modérée par rapport aux autres valvulopathies.

Quoi qu'il en soit, en dehors d'une IC décompensée, les taux circulants du BNP restent très majoritairement sous la barre des 100 pg/ml, tout en étant supérieurs à ceux de la population lambda à âge et sexe égaux.

9) BNP et activité physique

L'exercice physique augmente transitoirement le taux de BNP plasmatique, jusqu'a une à deux heures après sa fin, du moins chez la personne en parfaite santé (106) (passant de 20/30 à 40/50 pg/ml). Chez le patient en IC, il se majore plus et met plus de temps à retrouver son niveau initial. Cela est d'autant plus vrai que le patient a une classe NYHA haute (107). Mais avec un niveau IV, on court rarement le marathon ou le tour de France ! L'intérêt résiderait plutôt ici en la possibilité de séparer les sportifs avec une « simple » hypertrophie pariétale d'adaptation à l'effort, de ceux présentant une hypertrophie pathologique associée à des dommages secondaires au surentraînement.

Chez les patients « cardiaques » qui pratiquent une activité physique régulière comme on ne cesse de le conseiller, un ralentissement du retour à l'état antérieur serait en faveur d'une dégradation de leur état cardiaque.

Dans un cas comme dans l'autre, il faudrait pousser plus loin les investigations et considérer le sujet comme au moins en classe NYHA 1 (107,108).

Le dosage du BNP après un exercice physique pourrait ainsi constituer un moyen de surveillance cardiologique chez les sportifs de haut niveau où les décès par mort subite liés à une hypertrophie myocardique obstructive sont de plus en plus fréquents et médiatisés.

D) Utilisation pratique

1) Mortalité, morbidité et pronostic

Nous avons commencé à l'entrevoir : le BNP peut servir d'évaluation du risque de mortalité ou de récidive. De l'angor stable à l'infarctus (88,90-91), les risques de récidive et de mort subite se majorent avec la concentration du peptide ; idem pour les valvulopathies notamment IM et RAo (103,105).

Mais quand est-il plus généralement pour la population des IC ? De très nombreux travaux évoquent cet aspect de l'utilisation du peptide. Mais il y a beaucoup de variations dans les méthodologies de tests (inclusion/exclusion, seuil,....), dans les dosages appliqués, dans les tests statistiques... Une méta-analyse (109) a tenté de répondre à cette question en relisant les différentes parutions sur une période allant de 1994 à 2004. Au final, ce ne sont pas moins de 19 études qui ont été retenues dans ce travail. Plusieurs enseignements en étaient retirés :

1) majoration de 35% du risque relatif de décès par tranche de 100 pg/ml chez les patients en état d'IC

2) risque relatif de mort subite supérieur à 2 dés que le BNP ≥ 97 pg/ml

3) majoration du risque de récidive ou de survenue d'incidents cardiovasculaires avec la hausse du BNP

4) chez le patient asymptomatique, le risque relatif de décès apparait doublé dés que le BNP devient supérieur à 20/25 pg/ml !!!

5) le taux de BNP après mise en place d'un traitement a plus de valeur que celui avant, et l'absence d'amélioration est un facteur péjoratif

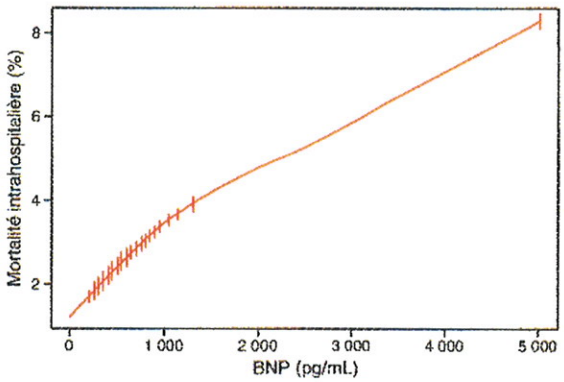
6) le dosage du BNP apparait comme l'un des marqueurs les plus fiables, si ce n'est le plus fiable, en matière de prédiction des risques de morbi-mortalité en comparaison aux marqueurs usuels que sont la classification NYHA, la clairance de la créatine, la FEVG, l'âge, une fréquence cardiaque haute, une pression systolique basse ....

Cela amène a plusieurs réflexions : Quelle attitude avoir vis-à-vis des patients selon leur taux de BNP ? Quel seuil faut-il retenir pour évoquer l'IC dans la mesure

où l'on constate que les risques de décès apparaissent comme important alors que le résultat est considéré comme normal ? Quand mettre en route un traitement et lequel ? Autre question en suspens : ces travaux concernent avant tout l'IC systolique, cependant le versant diastolique pourrait représenter 20 à 50 % des patients. Qu'en est-il exactement pour ces malades ? Plusieurs travaux sont en cours pour en avoir une meilleure approche.

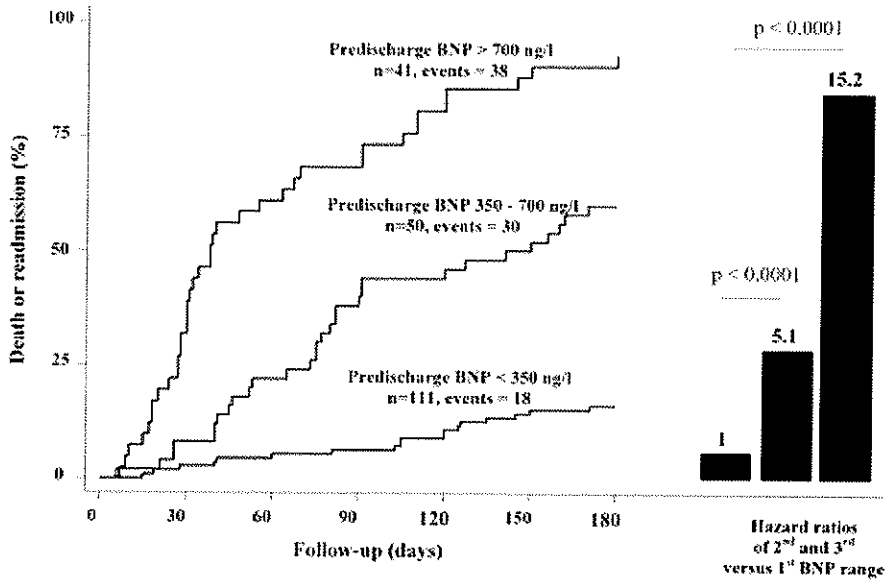
Enfin quelle valeur faut-il accorder au dosage fait à l'admission et à celui mesuré à la sortie ?

La mortalité hospitalière augmente « logiquement » avec le taux de BNP fait à l'admission (110) et quelle que soit la FEVG



D'apres Fonarow et le registre ADHERE, J Am Coll Cardiol, 2007 (110)

De la même manière, le taux à la sortie de l'hôpital est lui aussi prédictif du risque de décès ou de rechute (111) : facteur x5 pour 350≤BNP≤700 et facteur x15 lorsque BNP>700 par rapport à un BNP<350. A partir de 350 pg/ml le BNP permettrait d'identifier 80% des patients qui vont malheureusement décéder ou être de nouveau hospitalisés dans les 6 mois (sensibilité de 80% et spécificité de 88%) ; il y aurait même jusqu'à 23% d'événements cardiovasculaires dès le premier mois (93 et 31% lorsque BNP>700). Enfin, ce travail met aussi en lumière une supériorité du BNP de sortie sur celui fait à l'admission ou sur la baisse entre les deux (109,111).



Kaplan-Meier curves showing the cumulative incidence of death or re-admission according to predischarge B-type natriuretic peptide (BNP) ranges (<350, 350 to 700, >700 ng/l) in the whole population; $p < 0.001$ for the trend among BNP ranges. On the **right**, hazard ratios are shown for each BNP range

D'après Logeart ; J Am Coll Cardiol ; 2004 (111)

D'autres ont abaissé ce seuil à 130 pg/ml (112) voir 73 (113) mais avec des populations de départ et des durées d'observation différentes.

Le Nt-ProBNP présente probablement des performances très similaires et l'association peptide natriurétique + échographie permettrait d'affiner encore plus la performance diagnostique (114).

Au niveau chirurgical, les peptides natriurétiques permettraient d'identifier avec une petite marge d'erreur les patients à fort risques postopératoires (1115,116) entre autres de FA (117).

2) Le BNP et la thérapeutique

Comme nous l'avons vu précédemment, le BNP agit comme un contrepoids aux effets néfastes du SRAA. Or nous savons que les médicaments ayant obtenu une indication dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (et de l'hypertension artérielle) agissent principalement sur ce système hormonal : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), anti-aldostérone. Tous, ainsi que les β-bloquants ont démontré que leurs usages permettaient de réduire la morbi-mortalité à moyen et long terme. Ils constituent donc la pierre angulaire du traitement de l'IC en association avec les diurétiques (118).

S'il a été établi des recommandations pour les doses souhaitables à obtenir, chaque prescription doit tout de même être adaptée au cas par cas en fonction des pathologies associées et de la tolérance du patient.

Partant de ce constat, on peut se poser 2 questions : 1) l'usage de tels médicaments réduit t'il de façon significative le taux de BNP ? 2) l'utilisation du dosage du BNP pour adapter la posologie du médicament à t'elle un intérêt en pratique courante ? Enfin, en question subsidiaire : le BNP peut-il être lui-même un médicament ?

a) Variations du BNP induites par le traitement de l'IC

- Les diurétiques (de l'anse et les thiazidiques) sont parmi les plus anciennes molécules utilisées dans le traitement de l'IC. Ils servent à « désengorger » le cœur en forçant la diurèse. Le furosémide, notamment, constitue le traitement de choix dans l'urgence ou la semi-urgence de par son délai d'action extrêmement rapide. Il est donc la molécule de référence du traitement de l'œdème aigu du poumon mais est aussi utilisé à plus long terme. Les thiazidiques sont prescrits surtout sur le moyen et le long cours, seuls ou en association. Ceci est à ce point évident et entré dans la pratique qu'aucune étude n'a réellement évalué leur impact sur la régression du BNP. Le recul que l'on a de ces molécules ne laisse cependant pas de place au doute.

- Concernant les IEC et ARAII, beaucoup plus d'informations sont disponibles à ce jour. Il a ainsi été démontré sans ambiguïté que leurs usages, seuls ou en association, entrainaient une réduction significative du taux de BNP et de la morbi-mortalité à moyen comme à long terme et ceci de façon dose dépendante (119-123)

- Au niveau anti-aldostérone, la spironolactone a également obtenue des résultats positifs (124,125) et très similaires.

- Les β-bloquants ont eux aussi prouvé qu'ils abaissaient à long terme le BNP (126-128), notamment chez les patients dont la fraction d'éjection du ventricule gauche était la plus améliorée par le traitement. Mais il s'avère que les résultats sont un peu plus contrastés qu'ils n'y paraissent : certains (carvedilol) ne semblent pas modifier le taux de BNP (1129) alors que d'autres comme le bisoprolol l'augmente même plutôt (130). Hausse que l'on retrouve plus ou moins fréquemment, du moins à l'introduction du traitement (131) et qui peut durer plusieurs semaines. Cela ne semble pas avoir d'impact sur les « bienfaits » à moyen et long terme. Selon certaines constatations, les patients qui présenteraient ce rebond le plus net, serraient aussi ceux qui pourraient tirer le meilleur bénéfice de ce traitement (132). Cela demande cependant confirmation.

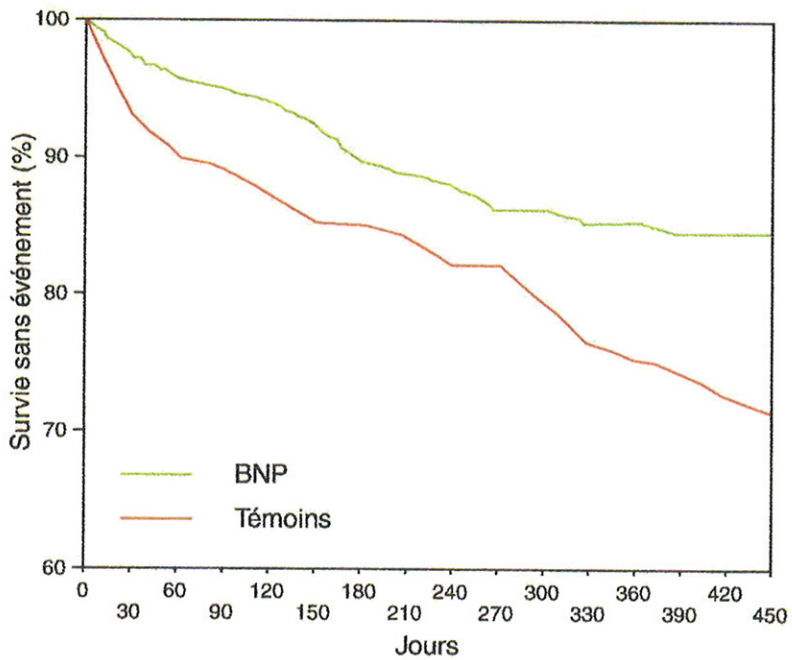
D'autres traitements peuvent avoir un effet indirect sur le degré d'une IC comme les anti-arythmiques. Ils n'ont que très peu bénéficié de travaux dans ce domaine. L'on peut simplement supposer qu'en favorisant un travail cardiaque plus efficace, ils diminuent le taux de BNP. Cela semble être le cas de l'amiodarone (133) ; en revanche, l'usage des digitaliques verrait une augmentation du BNP (134)

Remarque : Lors de la validation du dosage, il n'a pas été retrouvé de médicaments ayant eu une interaction sur le dosage en lui-même.

b) Monitoring (ou comment surveiller les malades en fonction du BNP)

Nous savons donc qu'un traitement adapté permet d'amoindrir le risque de morbi-mortalité et nous venons de constater que d'une manière générale, il abaissait aussi le taux de BNP. Or il a été démontré précédemment que le risque de morbi-mortalité évolue parallèlement au taux de BNP. Il est donc légitime de se demander si l'on ne peut pas se servir de cela pour ajuster le traitement en ne tenant plus seulement compte de la clinique mais aussi de la biologie.

Ce point de vue sur la manière d'utiliser les peptides natriurétiques a été envisagé dès le début des années 2000 (135) où l'étude d'une petite série de patients laissait à penser qu'une intensification du traitement en fonction du BNP et d'un objectif à atteindre pouvait permettre de réduire de nombre de décès et d'événements cardiovasculaires. L'étude française STARS-BNP (136) a été mise sur pied pour confirmer ces suppositions. Elle confrontait un groupe BNP ou l'objectif était de tendre vers 100pg/ml et un groupe de patients avec suivi classique mais sans usage du BNP. Le taux de survie sans événement cardiovasculaire apparaissait alors être nettement en faveur du groupe suivi par le BNP (diminution du risque de 54%).



D'après Jourdain ; J AM Coll Cardiol ; 2006 (136)

Ce tableau idyllique a incité à dire que le BNP devrait être réalisé tous les 3 mois, et que le traitement devrait être majoré lorsque le BNP part à la hausse, même si la clinique ne se modifie pas. Les contradicteurs relevaient cependant que seuls les patients avec une FEVG ≤ 45 %, ne présentant pas de cardiopathie ischémique évolutive ou d'atteinte pulmonaire sévère étaient ici retenus. Ils notaient aussi que la cohorte était assez jeune (moyenne d'âge ≤ 65 ans) et très masculine (75%).

D'autres travaux récemment publiés viennent de considérablement assombrir ce tableau. TIME-CHF (137) reprend le même principe mais avec un panel de patients plus panaché et plus âgé. Il en ressort que si la mortalité et le nombre de réhospitalisations pour événements cardiaques est effectivement moindre pour le groupe BNP, la mortalité et les réhospitalisations de façon globale, sont identiques dans les 2 groupes. On peut donc en conclure que les avantages obtenus par cette stratégie se payent quelque part. Ensuite, il apparait que la population qui en tire le plus de bénéfice est celle des patients de moins de 75 ans, surtout lorsqu'elle présente le moins de co-morbidités possible. Au delà de 75 ans, il ne semble plus y avoir de réel avantage, certains patients y perdraient même en qualité de vie et les effets indésirables ne sont plus négligeables.
D'autres études (PRIMA, Battlesscarred) dont les résultats préliminaires viennent à être communiqués abondent en ce sens.

Cela peut donc être une stratégie intéressante, mais elle ne s'adresse certainement pas à tous les patients. Enfin il faut noter que tous ces travaux ne concernent que les patients en IC systolique avec une FEVG ≤ 45%.

c) Le BNP comme médicament ?

Jusqu'a présent le BNP n'a été envisagé que sous un seul angle : celui d'un marqueur de l'IC. Mais après tout, il est d'abord sécrété par l'organisme pour contrecarrer les effets délétères du SRAA. Au vue de ces propriétés, il est donc envisageable d'employer le BNP sous l'angle d'un médicament (138). Le nésiritide (NATRECOR®) a ainsi vu le jour au début des années 2000. Il s'agit de BNP recombinant obtenu par génie génétique ayant reçu une autorisation de mise sur le marché en 2001 aux Etats unis d'Amérique et au Canada. Il reste cependant encore à l'étude au niveau européen ou l'on attend des résultats plus probants et un peu plus indépendants de l'industrie pharmaceutique. D'autant qu'un jour de traitement avoisine les 500 dollars.

Le nésiritide (139) ne se présente que sous forme injectable, il n'est en effet pas absorbé au niveau digestif. Son développement est basé sur le fait que ses propriétés vasodilatatrices sans activation hormonale reflexe associée à un effet diurétique en font, du moins en théorie, le médicament par excellence du traitement de l'ICA. Par ailleurs, les effets anti-thrombotique et anti-fibrose pourraient aussi avoir un intérêt a plus long terme. Sa demi-vie est de l'ordre de 10 à 15 minutes.

Les quelques études qui ont préludé à son usage ont surtout montré un effet vasodilatateur dose-dépendant (baisse des pressions de remplissage : baisse de la pression dans l'oreillette droite et baisse des pressions capillaires pulmonaires, et diminution de la pression artérielle). Il s'y rajoute un petit effet diurétique mais non comparable à celui du Furosémide. Sur le plan hormonal, il diminue modérément le taux d'aldostérone tandis que celui de Rénine semble rester stable. Il n'y a pas de tachycardie secondaire. Il est donc surtout comparé aux dérivés nitrés.

La tolérance semble être très bonne, comparable à celle des nitrés et le seul effet indésirable notable serait une hypotension symptomatique dans 10 à 17% des cas (proportionnelle à la dose administrée).

Alors pourquoi le nésiritide ne s'est-il pas généralisé ? C'est un médicament très jeune et il y a peu d'études indépendantes à grande ampleur le concernant. Outre un cout pour l'heure exorbitant, il ne semble pas avoir prouvé de supériorité thérapeutique (140) sur les « vieux » dérivés nitrés en tant que vasodilatateur. De plus, très peu d'informations sur la mortalité et les ré-hospitalisations à moyen et long terme sont disponibles, et elles sont plutôt négatives. Et même aux Etats Unis, la contestation monte (141).

Remarque : une fois administré, il n'est plus possible de différencier par le dosage biologique le BNP recombinant de l'endogène.

Enfin, sur le plan de la thérapeutique, il existe une autre piste qui consiste à ralentir le catabolisme du BNP en agissant notamment sur l'endopeptidase neutre (la NEP). Des molécules comme l'omalaprilat, le fasidotrilate ou le sampatrilate ayant un effet IEC et un effet inhibiteur de la NEP ont été évaluées (142), mais ont rendu des résultats jusque là décevants. Ils constituent cependant une voie de recherche intéressante.

3) Outil de dépistage ?

Comme vu précédemment, l'IC est une maladie responsable de bon nombre d'hospitalisations passé 60 ans, et elle est en croissance permanente dans nos pays.
Or selon certaines données, plus de la moitié des patients qui présentent une dysfonction cardiaque seraient asymptomatiques et donc ignorants de leur statut (143). On peut donc se poser la question d'utiliser le BNP non plus en tant que marqueur ou que médicament mais à des fins de dépistage.

Plusieurs travaux américains ont étudié cette possibilité mais ils concluent qu'au regard de la faible prévalence de la maladie dans la population générale, le dosage du taux de BNP circulant était surtout efficace pour éliminer les personnes ne souffrant pas d'IC (144,145). Or on attend plutôt le contraire d'un test de dépistage. Redfield (144) conclut ainsi que le BNP est un test de dépistage « sous-optimal ».
Cela n'a finalement rien de vraiment étonnant : on utilise le seuil de 100 pg/ml pour exclure l'existence d'une IC chez un patient symptomatique, or au vu des taux circulant considérés comme normaux en fonction de l'âge chez le sujet sain, il n'y a qu'une faible (voir pas du tout) marge de manœuvre. Cela pose donc surtout et toujours la question du seuil à utiliser pour le dépistage d'une la population cible.

Remarque : En France, une étude auprès des médecins généralistes (146) évalue la prévalence de l'IC à 2.9% dans la population générale et à 11% chez les sujets de plus de 60 ans ; cela représente donc pourtant un grand nombre de patients.

Au final, on retiendra que le dosage du BNP ne peut pas servir de test de dépistage.

4) Aspects socio-économiques

L'étude randomisée suisse BASEL (**B**-Type Natriuretic Peptide for **A**cute **S**hortness of Breath **E**valuation) réalisée par Mueller et al en simple aveugle en 2002 (147), a étudiée l'impact médical mais aussi économique de la détermination rapide du BNP chez 452 patients se présentant aux urgences pour dyspnée aigue.

Il en ressort plusieurs enseignements :

- réduction (de 27 minutes) de la latence pour l'initialisation du bon traitement
- réduction de 10% des hospitalisations
- réduction du nombre d'hospitalisation en unité de soins intensifs de cardiologie au début ou en cours de séjour
- réduction de la durée d'hospitalisation moyenne de 11 à 8 jours
- réduction importante des couts : - 26% (une étude complémentaire des mêmes auteurs tend à prouver un maintien de la baisse des coûts à 6 mois)

L'étude Improve-CHF (148) aboutit globalement aux mêmes résultats à partir du NT-proBNP. Il n'y a donc aucune raison de se priver d'un tel examen pour des motifs économiques.

E) Autres facteurs influençant le taux de BNP

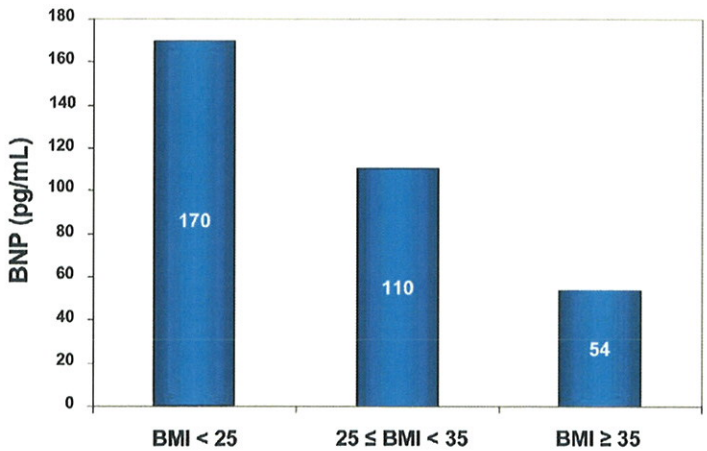
Nous avons constaté que de nombreux facteurs pouvaient influencer la concentration plasmatique du BNP à la hausse. Et même s'ils sont peu nombreux, il ne faut pas pour autant passer sous silence les situations qui tendent à diminuer le BNP et /ou à générer des faux négatifs. Enfin, il existe quelques situations particulières qui ont aussi une influence sur le taux de BNP.

1) A la baisse

a) Obésité

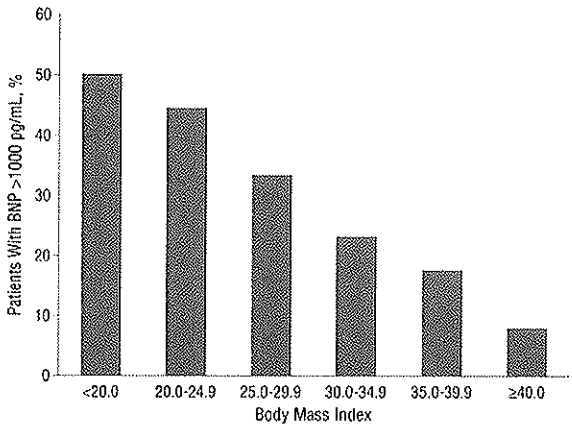
Lorsque le dosage du BNP a été évalué, les médecins ont remarqué que les patients les plus obèses avaient des chiffres plus bas dans l'ensemble que ceux retrouvés chez les patients de corpulence « normale ». On peut donc se demander si le surpoids et à fortiori l'obésité ne contribue pas à diminuer le taux de BNP et dans quelle proportion.

En étudiant sur ce point les patients inclus dans Breathing not Properly (149,150), les différents auteurs ont démontré que pour maintenir une sensibilité de 90 % au seuil d'exclusion du BNP, il fallait moduler celui-ci en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) du patient :

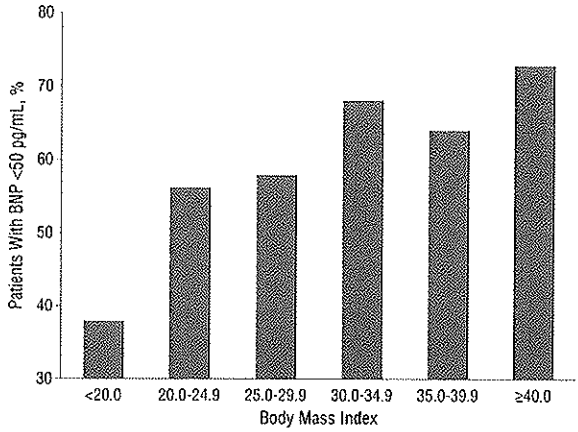


B-type natriuretic peptide cut-point for 90% sensibility in diagnosing congestive heart failure in patients with dyspnéa, on the basis of body mass index subgroup

D'apres Daniels, Am Heart J, 2006 (149)



a) Frequency of B-type natriuretic peptide (BNP) levels greater than 1000 pg/mL in individuals with congestive heart failure by body mass index (calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters)



b) Frequency of B-type natriuretic peptide (BNP) levels less than 50 pg/ml in individual without congestive heart failure by body mass index (calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters)

D'après McCord, 2004, Arch Intern Med (150)

Conclusion : Avec ou sans IC, le BNP est inversement proportionnel à l'IMC du patient.

Il n'existe cependant bien entendu aucune table de correspondance ou de conversion.

Remarque : A l' opposé, on ne dispose que de très peu de données concernant les sujets anorexiques.

b) <u>OAP flash et vu précocement</u>

Il n'est pas rare d'avoir constaté un taux de BNP circulant relativement bas voir dans la normalité chez les patients présentant un OAP « flash », c'est à dire de survenue extrêmement brutale alors que l'IC est manifeste et sévère. Bien que peu étudiée, cette constatation est tout de même objectivée dans plusieurs travaux (151). En fait, cette constatation vaut dés lors que l'on réalise trop tôt le dosage par rapport

au début de l'épisode d'IC. Il faut en effet se souvenir que contrairement à l'ANP, le BNP n'est pas stocké dans des granules avant sa libération dans le sang. Il faut donc quelques heures pour que la machinerie génétique ne soit pleinement opérationnelle. Dans ces situations particulières, il est donc recommandé de refaire le dosage 4 heures plus tard. Il vaut mieux aussi chercher à connaitre le moment de survenue de l'œdème, pour ne pas faire la prise de sang trop tôt.

Remarque : L'OAP flash est assez rare et souvent en rapport avec des insuffisances coronariennes aigües, des ruptures de cordage ou des poussées hypertensives très sévères (152) qui ont tendance à accaparer toute l'attention du praticien d'où le manque de données à ce sujet.

c) Tamponnade et constriction péricardique

Le BNP est principalement synthétisé en réponse à l'étirement des cellules myocardiques (12). Or, lors des constrictions péricardiques et des tamponnades, le jeu des pressions et tensions s'appliquant sur les parois est totalement modifié. Il en résulte que dans ces situations, le BNP n'est que peu majoré, voir normal (153).

2) Remarques et situations particulières

a) Diabète

Le diabète, qu'il soit de type 1 mais surtout de type 2, est particulièrement fréquent chez le patient insuffisant cardiaque. Il a été démontré qu'il pouvait générer à long terme de petites modifications structurales du myocarde. Il est donc légitime de se demander s'il peut avoir une influence sur le dosage du BNP.
La réponse est relativement simple : Le diabète en tant que tel n'a aucune influence sur le BNP (154). Il constitue juste un facteur de mauvais pronostic supplémentaire chez l'IC.

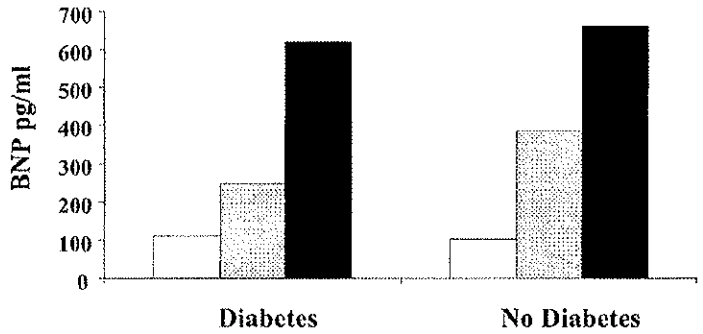


Figure 1—*BNP concentrations in patients with and without diabetes. □, no heart failure; ▒, history of heart failure but dyspnea due to other causes; ■, heart failure.*

D'après WU, 2004, Diabète Care (154)

Il est cependant nécessaire d'y apporter un petit Bémol : lorsque celui-ci commence à engendrer une néphropathie diabétique, il peut y avoir une petite majoration des chiffres (155) en rapport avec l'insuffisance rénale.

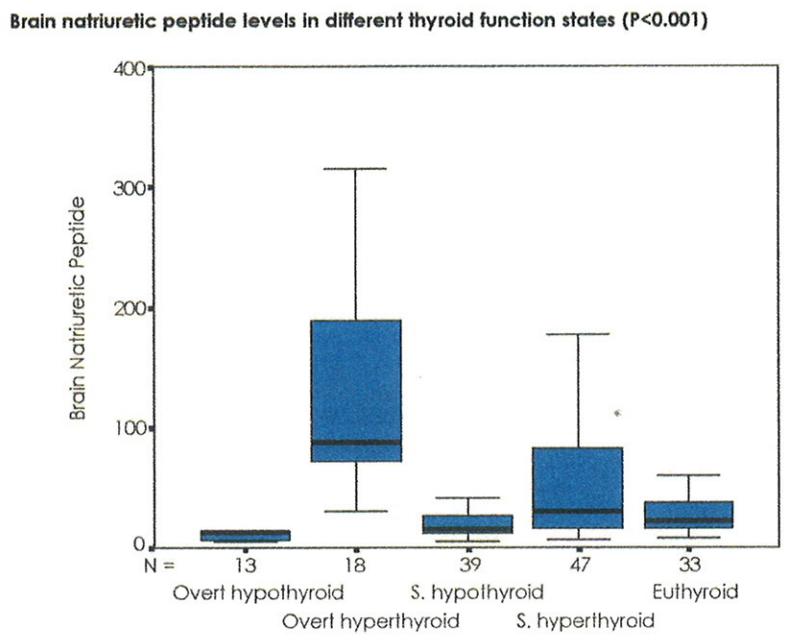
b) Dysthyroïdie

Pour rester dans les troubles hormonaux, on sait que les pathologies thyroïdiennes ont un impact sur le cœur. L'hyperthyroïdie notamment, est à l'origine d'une

augmentation de la tension artérielle, du volume sanguin et du rythme cardiaque. Il y a donc de fortes chances pour que la concentration du BNP soit elle aussi modifiée.

Cette supposition se voit confirmée assez facilement (156,157). Il est même constaté de petites modifications alors que la dysthyroidie n'est que biologique. L'hyperthyroïdie clinique est le cas dont découle la variation la plus importante et celle-ci a nettement plus d'impact que l'hypothyroïdie. Chez un patient ne présentant pas d'insuffisance cardiaque, on reste cependant en moyenne sous la barre des 100 pg/ml. La mise en route du traitement tendrait à « normaliser » les chiffres.

Pour finir sur ce sujet, s'il est clair que des modifications du BNP sont liées aux modifications hémodynamiques engendrées, il semble aussi que les hormones thyroïdiennes puissent avoir un effet direct sur la synthèse du BNP (158).



D'après Ertogrul, 2008, J of national médical association (156)

c) Sepsis

Comme pour la troponine, la septicémie et l'état de choc septique peuvent aussi générer des niveaux élevés de BNP (159, 160). Les mécanismes ne sont pas encore parfaitement établis mais il semble que l'on retrouve une part de dysfonction cardiaque liée aux perturbations hémodynamiques mais aussi une stimulation par des endoxines et cytokines et autres médiateurs du système inflammatoire.

d) Cardiotoxicite des chimiothérapies

Si l'impact des molécules de chimiothérapie sur la production de BNP n'a pas étudié, les cancérologues ont constaté une majoration du BNP lors des perfusions à hautes doses des chimiothérapies les plus cardiotoxiques comme l'anthracycline.
Il semble en revanche établi que l'on pourrait dépister les patients à haut risque de développer une IC secondaire : les patients qui présenteraient un taux de BNP majoré persistant plusieurs jours après la chimiothérapie, seraient ainsi fortement suspects (161).

e) Autres

La littérature internationale fait allusion de façon anecdotique à d'autres situations où le BNP pourrait être modifié : maladie de système telle la sarcoïdose (en relation avec une HTAP probablement), la sclérodermie, syndrome de Cohn, maladie de Cushing, hémorragie méningée notamment sous-arachnoïdienne, certaine tumeur cérébrale....

Synthèse des principaux facteurs influant sur le BNP

Facteurs majorant le BNP	Situations ou le BNP est abaissé
Insuffisance cardiaque	Obésité
Age avancé	OAP flash
Sexe Féminin	Tamponnade
Valvulopathies	Constriction péricardique
Insuffisance rénale importante	
Syndrome coronarien et infarctus	
Pathologies pulmonaires avec retentissement sur le cœur droit	
Embolie pulmonaire et HTAP	
Fibrillation auriculaire	
Sepsis	
Cirrhose hépatique	
Hyperthyroïdie	

Pour tenter de savoir quelle valeur attribuer au BNP au sortir de l'hôpital, nous allons essayer d'analyser son taux chez les patients insuffisants cardiaques hospitalisés dans le service de cardiologie du centre hospitalier général de Brive la Gaillarde durant le deuxième semestre de l'année 2007 et de mettre en parallèle leur devenir (nouvelle hospitalisation et décès) durant l'année entière qui a suivi cette hospitalisation.

A) METHODES

La liste des patients m'à ainsi été fournie par le service d'informatisation des dossiers médicaux. La recherche a porté sur l'ensemble des patients hospitalisés en cardiologie de juillet à décembre 2007 répondant aux mots-clés : insuffisance cardiaque, décompensation cardiaque, défaillance cardiaque, œdème pulmonaire, oedème aigu du poumon

Il n'a volontairement pas été retenu de critères d'exclusion de façon à coller au plus prés de la population locale. (De nombreux travaux éliminent certains patients en fonction de leur âge, de leur FEVG ou de leurs antécédents)

Au final, ce sont 161 patients qui ont été soignés dans le service pour IC durant cette période. Je n'ai finalement conservé que 156 dossiers de cette liste : 1 patiente était en insuffisance rénale terminale et hémodialysée 3 fois par semaine, quant aux autres dossiers, ils sont manquants ou très incomplets.

Etait considéré comme BNP de sortie, le dosage du jour du départ et des 2 précédents ou à défaut le dernier BNP si le patient était considéré comme « stabilisé à son état basal »

Les informations concernant le suivi à 1 an étaient soit directement accessibles dans le dossier du malade, soit obtenues par contact auprès du médecin traitant.

Toutes les données recueillies ont ensuite été compilées dans un tableau Excel. C'est à partir de ce tableau que se sont fait les différents calculs (moyenne, écart-type...)

B) RESULTATS

1) population générale

- **Age** (tableau 1)

	total	Hommes	Femmes
N=	156	83	73
Moyenne d'âge	79,5 ans ± 10,7	76,4 ans ± 11	81,2 ans ± 9,8
Plus âgé	96 ans	96 ans	93 ans
Plus jeune	42 ans	43 ans	42 ans

- **FEVG** (tableau 2)

La FEVG à été évaluée par technique échographique pour 133 patients.

FEVG	Total	Hommes	Femmes
FEVG moyenne = 47,2 %	133		
IC systolique : FEVG≤ 45%	71	50	21
IC diastolique : FEVG> 45%	62	25	37

Le FEVG moyenne pour les patients en IC de type systolique est de 33%.

- **Durée de séjour**

La durée de séjour moyenne est de 14,2 jours par hospitalisation.

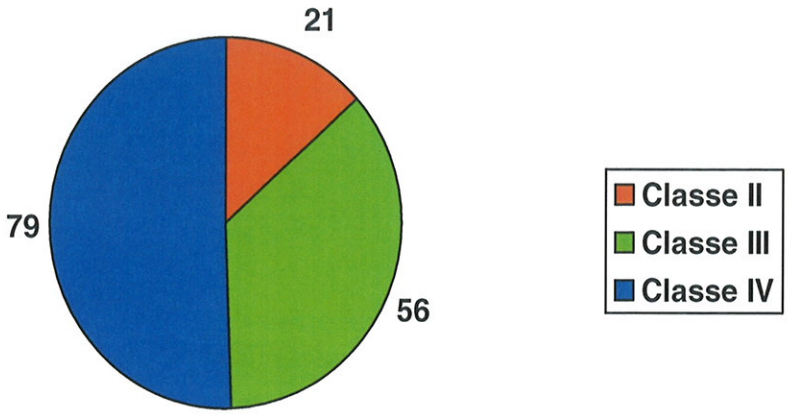
- **Fonction rénale**

La fonction rénale a été évaluée par le calcul de la clairance de la créatine selon la formule de Cockcroft et Gault. Cette formule n'est pas la plus adaptée pour la population âgée, mais c'est celle qui fait référence dans les publications internationales. A terme, elle sera remplacée par la formule MDRD dont les résultats seraient plus fiables.

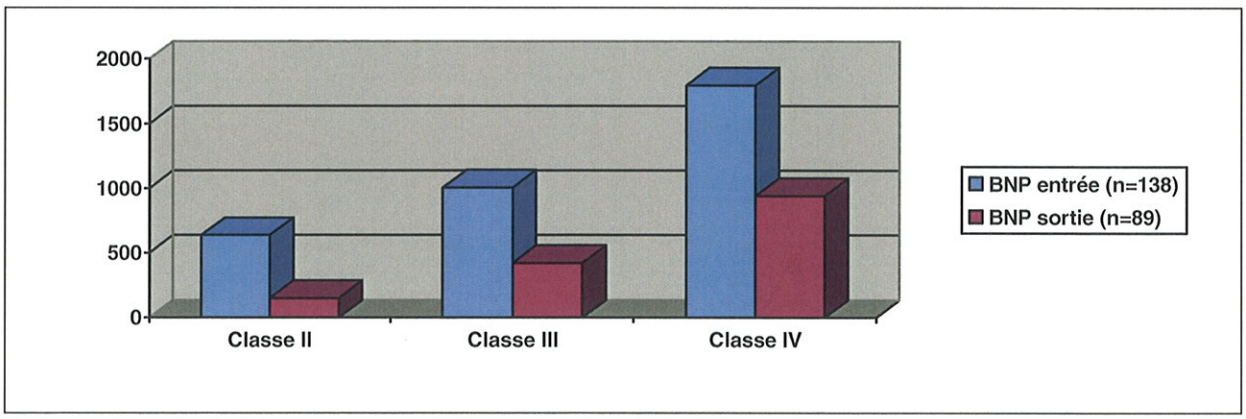
La fonction rénale a ainsi pu être calculée chez 149 patients ; elle est à une moyenne de 50 ml/min. Il faut signaler que 111 patients sont sous la barre des 60

ml/min et 30 sous celle dès 30 ml/min (soit 54.5% en insuffisance rénale modérée et 20% en insuffisance rénale sévère)

- **Répartition des patients en fonction de leur classification NYHA**



- **Valeur moyenne du BNP en fonction de la classification NYHA**



2) Synthèse et taux de BNP (en pg/ml) (tableau 3)

	Global	Classe II	Classe III	Classe IV
Effectif	156	21	56	79
Moyenne d'âge	79,5 ans	75 ans	79 ans	80 ans
Durée de séjours	14,2 jours	11,6 jours	13,6 jours	15,4 jours
FEVG moyenne	47,2 %	51.1%	53.4%	42%
% IC systolique	53%	47%	38%	66%
% IC diastolique	47%	53%	62%	34%
BNP à l'entrée (n=138)	1351	637	1005	1794
Ecart type BNP entrée	1283	455	950	1475
BNP à la sortie (n=89)	621	153	422	940
Ecart type BNP sortie	825	108	449	1060

3) Mortalité, morbidité et survie

- Mortalité à 1 an (tableau 4)

	% population globale (n=156)	Moyenne d'âge	BNP à l'entée	BNP à la sortie
Décès toutes causes (n=48)	30,8 %	83 ans	1895	1255
Décès liés à une pathologie cardiaque (n=30)	19,5 %	82,5 ans	2028	2028
Vivants	69,2%	77 ans	1135	480

28 patients sont décédés à l'hôpital et 20 à leur domicile. 81% des patients décédés étaient classés NYHA 4.

Les décès non cardiologiques sont marqués par des hématomes sous duraux, des pathologies digestives, des néoplasies, des syndromes infectieux notamment pulmonaires.

- Ré-hospitalisations dans l'année

67 patients cumulent 109 nouvelles hospitalisations ; 21 ont nécessité plus de 2 ré-hospitalisations, tous pour motif « cardiaque » à 1 exception près (chutes à répétition et démence).
(Tableau 5)

	Ré-hospitalisations toutes causes confondues (n= 67 soit 43%)	Ré-hospitalisations pour une pathologie cardiaque (n= 51 soit 33%)	Ré-hospitalisations pour nouvelle poussée s'IC (n= 39 soit 25%)	Ré-hospitalisations multiples (n=21 soit 14%)
BNP moyen à la sortie	931pg/ml	1050 pg/ml	1161pg/ml	1253pg/ml

- Survie

On peut aussi s'intéresser non plus aux décès et aux récidives mais à la survie des patients.

- Survie sans aucune ré-hospitalisation
63 patients (soit 40,3%), 76 ans de moyenne d'âge, FEVG à 49,5%
BNP à l'admission : 908 pg/ml ± 710
BNP à la sortie : 316 pg/ml ± 432

-Survie sans récidive d'IC (Hospitalisation pour tout autre motif compté)
82 patients (soit 52%), 77 ans de moyenne d'âge, FEVG à 49.5%
BNP à l'admission : 1008 pg/ml ± 938
BNP à la sortie : 345 pg/ml ± 468

4) Comparaison avec le travail de Logeart (111)

Logeart et al. (111) ont publié en 2004 une étude prospective qui fait référence en la matière de valeur pronostique du BNP de sortie. Ils montraient qu'au-delà de 350 pg/ml, le risque de présenter un événement (= décès ou nouvelle hospitalisation pour IC) était multiplié par 5 et par 15 au delà de 700. A ce seuil, la quasi totalité des patients était alors revue pour un nouvel épisode d'IC ou décédée dans les 6 mois, cependant la population étudiée différait de la nôtre.

(Tableau 6)

	CENTRE HOSPITALIER DE BRIVE				LOGEART
	Population Globale n= 156	Décès et rehospi toutes causes	Décès et rehospi cardio	Décès et rehospi pour IC	Décès et rehospi pour IC (population initiale = 114)
exclusions	aucune	aucune	aucune	aucune	Valvulopathies sévères, IDM, chirurgie
Patients avec BNP de sortie connu	89 sur 156				114
Durée suivi	1 an	1 an	1 an	1 an	6 mois
Age moyen	79,5 ans	78,4 ans	80 ans	80,2 ans	69.4 ans
Homme/femmes	54%/46%	60%/40%	59%/41%	60%/40%	70%/30%
FEVG	47,2%	45,5%	45,2%	43,5%	37,5%
BNP à l'admission	1351 ± 1283	1389 ± 1380	1713 ± 1502	1811 ± 1553	1015 ± 604
BNP à la sortie	621 ± 825	621 ± 824	958±1006	1067±1149	457 ± 451
Evénements si BNP ≤350		19/49 39%	16/49 33,6%	14/49 28,5%	16,2%
Evénements si 350 < BNP ≤ 700		8/18 44,4%	5/18 27,7%	3/18 16,6%	60%
Evénements si BNP > 700		18/22 81,9%	16/22 72,7%	16/22 72,7%	92,7%

BNP exprimé en pg/ml

C) DISCUSSION

Cette étude rétrospective va globalement dans le même sens que les publications internationales parues à ce jour. Mais les résultats sont plus nuancés. La population de l'insuffisant cardiaque du pays de Brive a en effet ses propres caractéristiques, à commencer par la moyenne d'âge : 80 ans environ (cf. tableau 1). En comparaison, beaucoup de travaux ont une moyenne autour de 70 ans, voir plus basse.

Il n'y a en revanche rien d'étonnant à constater que les femmes sont plus âgées que les hommes et qu'elles sont plutôt atteintes d'IC de type diastolique (cf. tableau 2). Chez l'homme, on retrouve en effet plus souvent des cardiopathies ischémiques ± sévères (en rapport avec le tabac et les dyslipidémies) que chez la femme.

Le calcul de la clairance de la créatine nous donne une idée de l'état des reins de nos patients. Il semble assez préoccupant : les ¾ d'entre eux présentent en effet une insuffisance rénale au moins au stade modéré. 25 % se situent même au stade de l'insuffisance rénale chronique sévère avec une clairance ≤ 30 ml/min. Nous avons donc une très forte proportion de patients insuffisants rénaux, mais prés de 90% d'entre eux l'ignorent. Ce simple calcul devrait donc être réalisé de façon systématique en cours d'hospitalisation et chaque malade requérir un avis spécialisé si besoin.

Le tableau 3 résume différents paramètres, notamment en fonction de la classification NYHA. Il met en lumière plusieurs choses :

- La moyenne d'âge s'élève avec le degré de l'IC.
- Le séjour se prolonge de 2 jours en passant à la classe supérieure.
- La majorité des patients en IC diastolique est classée II ou III
- La classe IV se compose pour 2/3 d'IC systolique.
- Les taux circulant de BNP à l'entrée comme à la sortie augmentent avec la classe NYHA, cependant les écarts-types sont relativement importants, marquant par là une grande dispersion/hétérogénéité des résultats.

- Pour les classes III et IV, le BNP moyen à la sortie est supérieur au seuil de positivité pour le diagnostique d'IC (400 pg/ml).
- On note aussi que si le BNP est connu à l'admission pour prés de 90% des patients, on tombe à 57% à la sortie.

Les taux moyens de BNP apparaissent très élevés. C'est d'autant plus marquant lorsqu'on les compare avec ceux donnés par Maisel (46) dans son évaluation du BNP en fonction de la classification NYHA (Cf. page 31). Cela s'explique sans doute au moins en partie par notre population : plus âgée, plus féminine, plus d'insuffisance rénale...

Aprés enquête auprès des médecins traitants, il s'avère que 48 patients n'ont pas survécu à l'année qui a suivi leur hospitalisation. Cela représente tout de même plus de 30 % de mortalité globale. Mais est ce si étonnant ? La moyenne d'âge des patients décédés est en effet de 83 ans, ce qui est supérieur à l'espérance de vie en Corrèze (actuellement 74 ans pour les hommes et 81 pour les femmes, Source INSEE). Les 2/3 des décès sont tout de même en rapport direct avec la pathologie cardiaque. On notera au passage qu'aujourd'hui, on meurt plus à l'hôpital que chez soi.
Si l'on compare les valeurs moyennes du BNP entre patients décédés et patients survivants (Cf. tableau 4), on constate qu'elles évoluent du simple au triple : les survivants présentent un taux à 1200pg/ml à l'admission contre 480 à la sortie, tandis que ceux qui vont décéder (toutes causes confondues) passent de 1900 à l'entrée à 1250 à la sortie. Nous constatons aussi que le taux à la sortie des futurs décédés est plus élevé que le taux d'admission de ceux qui survivront 1 année de plus. Tout aussi marquant, nous ne constatons aucune régression du BNP entre l'entrée et la sortie lorsque le patient va succomber d'une IC dans l'année, avec une moyenne à 2028 pg/ml dans les 2 cas. Cette stagnation à des taux élevés apparait donc de très mauvais pronostic.
Pour rester en vie sans faire de récidive d'ICA, il vaut mieux ne pas dépasser 1000 pg/ml à l'admission et passer sous les 350 à la sortie. Il est aussi préférable d'avoir quelques années de moins et une FEVG plus élevée !!!

Au delà de 1000 pg/ml à la sortie, il y a beaucoup de risque de revoir le patient ne serait ce qu'une seule fois pour une nouvelle poussée d'IC (Cf. tableau 5).

Comme nous l'avons vu, Logeart (100) avait établi 2 seuils de risque d'événements (à 350 et 700 pg/ml) pour différencier les patients. Le tableau 6 tente de comparer nos patients avec les siens. Il met en évidence des points déjà mentionnés plus tôt : population plus âgée, plus féminine et avec une FEVG plus haute de 6 %. Pour caricaturer, on a d'un coté (CH BRIVE) une population plus mixte et âgée avec une FEVG plus élevée et de l'autre (Logeart) une population d'hommes « jeunes » avec une FEVG plus altérée. Nos taux de BNP sont aussi nettement plus hauts. Cela tient sans doute en partie du fait que Logeart a exclu les patients présentant des pathologies ischémiques, des valvulopathies sévères ou encore tous ceux nécessitant une prise en charge chirurgicale.
Pour rester au plus prés de son travail, il ne faut comparer que les deux dernières colonnes du tableau : elles observent toutes deux les décès et ré-hospitalisations pour récidive d'IC.
Sous la barre des 350 pg/ml, nous trouvons ainsi prés d' 1/3 « d'événements » soit presque le double que lui, alors qu'à contrario, au delà de 700 pg/ml, nous n'en constatons que 72 % au lieu de 92 %. Cela est sans doute en rapport avec le fait que le panel de Logeart est plus « malade » que le nôtre avec une FEVG à 37,5% contre 43,5%pour nous. Nous constatons surtout une importante différence pour les patients entre ces deux seuils (350 à 700 pg/ml). Si Logeart trouve un taux de 60% d'événements (qui semble logique), nous ne trouvons que 16% d'évènements dans cette zone intermédiaire. Nous n'avons pas d'explication claire pour expliquer ce résultat. Peut être que les patients plus jeunes de Logeart compensent mieux leur IC au début mais avec une capacité au long cours moindre.

Il faut cependant prendre en compte le relatif petit nombre de patients analysés par rapport à notre panel de départ. En effet, dans l'étude prospective de Logeart, tout patient admis a bénéficié d'un dosage du BNP en quittant l'hôpital. Or ici, sur les 156 patients recrutés, seuls 89 en ont bénéficié à la sortie, soit 57%.

Si l'on s'intéresse aux 67 patients qui n'ont pas bénéficié du dosage à la sortie, une chose s'avère assez frappante : pour la très grande majorité, il s'agit de ceux qui étaient les plus sévèrement atteints à leur admission et/ou qui ont gardé un état précaire. Beaucoup sont passés par l'unité de soins intensifs. On peut illustrer ceci par le fait que sur ces 67 patients sans BNP de sortie, 32 sont décédés dans l'année soit 48%, plus des 3/4 de ces décés étant en rapport direct avec une insuffisance cardiaque. Nous notons aussi que 18 sur 67 présentaient des signes d'ischémie sur l'ECG qui passent alors au premier plan et une dizaine des valvulopathies +/- sévères nécessitant pour certaines un prise en charge chirurgicale secondaire.
Pour ces patients dont la pathologie est très sévère, nous savons d'emblée que le pronostic à moyen terme est mauvais. Le dosage du BNP n'apporte alors que peu d'information supplémentaire ; il n'est donc pas absolument nécéssaire. De même, 12 patients n'ont pas été contrôlés à la sortie car le taux de départ était bas, sous la barre des 400 pg/ml et l'évolution clinique particulièrement favorable. Cela correspond à réalité de la pratique hospitalière habituelle.

Remarque : si on s'en réfère aux critères d'exclusion, on peut estimer qu'environ une trentaine de ces patients sans BNP de sortie auraient été ainsi récusés par Logeart.

Nous avons donc des constatations un peu différentes voir paradoxales en comparaison des résultats de Logeart : notre BNP moyen est presque 2 fois plus haut que le sien alors que l'on compte beaucoup moins de décès ou de récidive, surtout lorsque le BNP est compris entre 350 et 700 pg/ml. Il ne faut pas oublier également que notre suivi à eu lieu sur 1 an contre 6 mois pour Logeart, ce qui ne ferait que majorer l'écart entre les 2 études.

Cependant pour synthétiser toutes ces informations et par analogie avec les valeurs seuils diagnostiques, Nous pouvons dire qu'il faut être descendu en dessous de 350 pg/ml à la sortie pour n'avoir aucun incident, alors qu'au dessus de 1000 pg/ml, il y a un risque très important de décès ou rechute. Ce en quoi on est proche des valeurs 350 et 700 pg/ml de Logeart. L'importance des écarts-type empêche cependant d'être totalement catégorique.

Quel intérêt pour le médecin généraliste ?

Etre informé qu'un patient est plus à risque qu'un autre permettrait d'être encore plus vigilant à son égard, donc intensifier son suivi. La constitution d'un réseau de surveillance de l'insuffisance cardiaque tel ICARLIM va d'ailleurs dans ce sens.

Il est aussi très intéressant de connaitre ce que Daniels et Maisel qualifie de « steady state natriurétic peptides levels»(162), que l'on pourrait traduire par taux de BNP à l'état stable ou encore BNP « poids sec », sous-entendu lorsque le traitement est optimisé au mieux. Ce taux devrait en théorie être celui à la sortie de l'hôpital. Or, les études comme l'expérience, nous montrent que les insuffisants cardiaques les plus sévères maintiennent des taux souvent très élevés, rendant par là même les seuils diagnostiques obsolètes (100 et 400 pg/ml). Dès lors que l'on suspecte une possible rechute de l'IC, il apparait nécessaire de pouvoir comparer le taux de BNP alors obtenu à celui « poids sec ». La question est donc de savoir quelle majoration doit être considérée comme significative par rapport à ce BNP « poids sec », en faveur de la décompensation. Aucun travail n'y répond pour l'heure.

Daniels et Maisel (162) considèrent pour l'instant de façon empirique en se basant sur leur propre expérience, qu'une majoration d'au moins 50 % du BNP à l'état stable peut être assimilée à un signe de décompensation cardiaque. Face une telle majoration, l'attitude thérapeutique tendrait donc à incrémenter le traitement, notamment en renforçant les diurétiques et à ré-hospitaliser le patient si besoin.

D) LIMITES

Ce travail n'est que rétrospectif, nous ne pouvons que constater les faits, mais pas les influencer en ayant un protocole de départ bien établi. Mais il a l'avantage de décrire la pratique réelle d'un service de cardiologie. La conclusion d'une étude rétrospective où il manque ± beaucoup de données (surtout le BNP de sortie dans notre cas) ne peut avoir autant de valeur qu'un travail prospectif.

De plus, notre travail ne présente pas la même durée de suivi, ni les mêmes critères d'exclusion.

Enfin, il faut aussi signaler que les valeurs du BNP d'admission sont sans doute un peu minorées : certains dosages n'ont été faits qu'au lendemain de l'entrée, au petit matin alors que le traitement avait été mis en route depuis quelques heures. Ces valeurs sont cependant déja plus hautes que celles généralement mentionnées dans la littérature.

CONCLUSION

Le peptide natriurétique de type B est un marqueur de l'insuffisance cardiaque d'utilisation récente. Il est maintenant bien reconnu pour sa capacité diagnostique, permettant de séparer les patients insuffisants cardiaques des autres. Il a ainsi été établi 2 seuils : moins de 100 pg/ml = pas d'insuffisance cardiaque et plus de 400 pg/ml = insuffisance cardiaque ; entre les deux, il faut poursuivre les investigations avant de poser le bon diagnostic.
Cependant de nombreux facteurs peuvent l'influencer à la hausse comme à la baisse. Cela explique la grande hétérogénéité des résultats. Il n'y a ainsi pas de règle d'équivalence entre le taux de BNP et le degré de l'insuffisance cardiaque. Cela explique aussi l'existence de quelques faux positifs et faux négatifs.

Comme pour tout autre dosage biologique, l'interprétation du taux de BNP ne doit donc se faire que de façon indissociable de la clinique.

Outre son efficacité diagnostique, nous avons démontré qu'il a aussi une forte valeur pronostique. Un patient quittant l'hôpital avec un taux inférieur à 350 pg/ml à ainsi une faible probabilité d'y revenir dans l'année et de décéder d'une IC. Au contraire, au-delà de 1000 pg/ml à la sortie, le risque de récidive est majeur, pouvant aller jusqu'au décès à court terme.

Ces deux aspects, thérapeutique et diagnostique, sont très intéressants pour le médecin généraliste. D'une part, en cas de doute sur l'état d'un patient, un taux bas lui permet d'éliminer une insuffisance cardiaque, donc d'éviter de recourir à un avis spécialisé. D'autre part, connaitre le taux de base de son patient permet de mieux le suivre, d'être plus attentif et d'adapter au mieux l'attitude thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1) RELMAN AS, SCHWARTZ WB
The effect of DOCA on electrolyte balance in normal men and its relation to sodium chloride intake ; Yale J. Biol. Med. ; 1952 ; 24 : 540-558

2) HENRY JP, PEARC JW
The possible rôle of cardiaque atrial stretch in the induction of changes in urine flow ; J. Physiol. ; 1956 ; 131 : 572-585

3) De WARDENER HE, MILLS IH, CLAPHAM WF et al.
Studies on the effluents mechanism of sodium diuresis with follows the administration of Intravenous saline in the dog ; Clin. Sci. ; 1961 ; 21 : 249-258

4) BALHMAN JS, McDONALD J, VENTON MG et al.
The effect on urinary sodium excretion of blood volume expension without changing the composition of the blood in the dog ; Clin. Sci. ; 1967 ; 32 : 403-413

5) MARIE JP, GUILLEMOT H, HATT PY
Le degré de granulation des cardiocytes auriculaires. Etude planimétrique au cours de différents apports d'eau et de sodium chez le rat ; Pathologie biologique ; 1976 ; 24 : 549-554

6) DE BOLD AJ, BORENSTEIN HB, VERESS AT et al.
A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats ; Life Sci ; 1981 ; 28 : 89-94

7) FLYNN TG, DE BOLD ML, DE BOLD A.J
The aminoacid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties Biochem Biophys Res Commun ; 1983 ; 117 : 859-865

8) SUDOH T, KANGAWA K, MINAMONO N et al.
A new natriuretic peptide in porcine brain ; Nature ; 1988 ; 322 : 78-81

9) MUKOYAMA M, NAKAO K, HOSADA K et al.
Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans, evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide ; J. Clin. Invest. ; 1987 ; 4:1402-1412

10) SUDOH T, MINAMONO N, KANGAWA K et al.
C-type natriuretic peptide : a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain ; Biochem. Biophys. Res. Commun. ; 1990 ; 168 :863-870

11) BEST PJ, BURNETT JC, WILSON SH et al.
Dendroaspis natriuretic peptides relaxes isolated human arteries and veins ; Cardiovasc. Res. ; 2002 ; 55 : 375-384

12) LEVIN ER, GARDENER DG, SANSON WK
Natriuretic peptides ; N. Engl. J. Med. ; 1998 ; 339 : 321-328

13) YASUE H; YOSHIMURA M; SUMIDA H et al.
Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure ; Circulation ; 1994 ; 90 : 195-203

14) HOLMES SJ, ESPINER BA, RICHARDS AM et al.
Renal, endocrine and haemodinamic effects of human brain natriuretic peptide in normal men ; J. Clin. Endocrinol. Metab. ; 1993 ; 76 : 91-96

15) TAKEDA T, KOHNO M
Brain natriuretic peptide in hypertension ; Hypertens. Res. ; 1995 ; 259-266

16) SHIMIZU H, MASUTA K, AONO K et al.
Molecular forms of human brain natriuretic peptidein plasma ; Clinica chimica Acta ; 2002 ; 316 :129-135

17) TAMURA N, OGAWA Y, YASODA A et al.
Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the mouse and human génome ; J. Mol. Cell. Cardiol. ; 1996 ; 28 : 1811-1815

18) CLERICO A, DEL RY S, MAFFEI S et al.
The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults ; effect of age and sex ; Clin. Chem. Lab. Med. ; 2002 ; 40 :371-377

19) MAIR J, HAMMERER-LERCHER A, PUSCHENDORF B
The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure ; Clinical chemistry and laboratory medicine ; 2001 ; 39:571-588

20) STEIN BC, LEVIN R
Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease ; Am. Heart. J. ; 1998 ; 135 : 914-923

21) LEVIN ER
Natriuretic peptide C-receptor : more than a clearance receptor ; Am. J. Physiol. ; 1993 ; 264 : 483-489

22) SUGA S, NAKAO K, HOSODAS et al.
Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide ; Endocrinology ; 1992 ; 130 : 229-239

23) MAIR J, FRIDEL W, THOMAS S, et al.
Natriuretic peptides in assessment of left-venticular dysfonction ; Scand. J. Clin. Lab. Invest. ; 1999 ; 59 :132-142

24) JENSEN KT, CARSEN J, IVARSEN P et al.
A new fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma, reference values in healthy subjects and in patients with different diseases ; Scand. J. Clin. Lab. Invest. ; 1997 ; 57 : 529-540

25) PEDERSEN EB, PEDERSDEN HB, JENSEN KT
Pulsatil secretion of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy humans ; Clin. Sci. ; 1999 ; 97 : 201-206

26) CAO L, GARDNER DG ;
Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts ; Hypertension ; 1995 ; 25 : 227-234

27) SENGERES C, MORO C, GALITSKY J et al.
Les peptides natriurétiques : une nouvelle voie de régulation de la lipolyse chez l'homme ; Med. Sci. ; 2005 ; 21 ; 61-65

28) ARJONA AA, HSU CA, WRENN DS et al.
Effects of natriuretic peptides on vascular smooth-muscle cells derived from différent vascular Beds ; Gen. Pharmacol. ; 1997 ; 28 :378-392

29) MUROHARA T, KUGIYAAMA K, OTA Y et al.
Effects of atrial and brain natriuretic peptides on lysophosphatidylcholine-mediated endothelium dysfonction ; J. Cariovasc. Pharmacol. ; 1999 ; 34 :870-878

30) YOSHIZUMI M, TSUJI H, NISHIMURA et al.
Natriuretic peptides regulate expression of tissus factor and PAI-1 in endothelial cell ; Tromb. Heamost. ; 1999 ; 82 : 1497-1503

31) FERNANDEZ-DURANGO R, MOYA FJ, RIPODAS A, et al.
Type-B and type C natriuretic peptide receptors modulate intra-oculaire pressure in the rabbit eye ; Eur. J. Pharmacol. ; 1999 ; 364 : 107-113

32) LIEN CT, GILLEPSIE ND, STRUTHERS AD et al.
Heart failure in frail ederly patients : diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas ; Euro. J. Heart. Fail. ; 2002 ; 4 : 91-98

33) YAMAMOTO K, BURNETT JC, BAILEY KR et al.
Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy ; Hypertension ; 1996 ; 28 : 988-994

34) HAMMERER-LERCHER A, NEUBAUER E, MULLER S et al.
Head to head comparaison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventriculat dysfuncton Clin. Chim. Acta. ; 2001 ; 310 : 193-197

35) REDFIELD MM, RODEHEFFER RL, JACOBSEN SJ et al.
Plasma brain natriuretic peptide concentration : impact of age end gender ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2002 ; 40 : 976-982

36) MAFFEI S, CLERICO A, IERVASI G et al.
Circulating levels of cardiac natriuretic hormones measured in women during menstruel cycle ; J. Endocrinol. Invest0 ; 1999 ; 22 :1-5

37) YAMAMOTO A, MANHUMO M, KAWAGUSHI A
Leg edema, ST-T abnomalities and high BNP values are important signs of heart failure in the ederdly ; Arch. Gerontol. and Geriatr. ; 2001 ; 33 :37-52

38) KOCH A, SINGER H,
Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents ;
Heart ; 2003 ; 89 : 875-878

39) WIECZOREK SJ, WU AHB, CHRISTENSON R et al.
A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart faulure : a multicenter evaluation ; Am. Heart J. ; 2002 ; 144 : 834-839

40) MAISEL AS
B-type natriuretic peptide levels : a potential novel « white count » for congestive heart failure ;
J Card Fail ; 2001 ; 7 : 183-193

41) MORRISON LK, HARRISONA, KRISHNASWAMY P et al.
Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2002 ; 39 : 202-209

42) MAISEL AS, KRISHNASWAMY P, NOWAK MR et al.
Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure
N Eng J Med ; 2002 ; 374 : 161-167

43) MAISEL AS, CLOPTON P, KRISHNASWAMY P et al.
Impact of age, race and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diasgnosis of heart failure : results from the Breathing Not Properly Multinational Study
Am Heart J ; 2004 ; 147(6) : 1078-1084

44) RAY P, ARTHAUD M, LEFORT Y et al.
Intérêt du dosage du BNP dans les dyspnées aigues du sujet âgé dans un service d'accueil des Urgences ; Réanimation ; 2001

45) DAO Q, KRISHNASWAMY P, KAZANEGRA R et al.
Utility of B-natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting , J. Am. Coll. Cardiol. ; 2001 ; 37 :379-385

46) JOURDAIN P, FUNK F, CANAULT E et al.
Value of type B natriuretic peptide in the emergency management of patients with suspected cardiac failure ; Arch. Mal. Cœur Vaiss. ; 2002 ; 95 : 763-767

47) VILLACORTA H, DUARTE A, DUARTE NM et al.
The role of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in patients presenting to an emergency department with dyspea ; Arq. Bras. Cardiol. ; 2002 ; 79 : 569-572

48) LOGEART D, SAUDUBRAY C, BEYNE P et al.
Comparative value of doppler echocardiography and b-type natriurétic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2002 ; 40 :1794-1800

49) WANG TJ, LARSON MG, LEVY D
Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults ; Am. J. Cardiol. ; 2002 ; 90(3) : 254-258

50) McCULLOUGH PA, NOXAK R, McCORD J et al.
B-type natriuretic peptide and clinical judgement in emergency diagnosis of heart failure Circulation ; 2002 ; 106 : 416-422

51) The Task force for diagnosis and treatment of chronic heart failure
ESC guidelines for the diagnosis and traetment of chronic heart failure ; Eur. Heart. J. ; 2001 ; 22 : 1527-1560

52) JANUZZI JL, CAMARGO CA, ANWARRUDDIN S et al.
The N-terminal pro-BNP Investigation of Dyspéa in the Emergency department (Pride) study ; Am. Journal. Cardiol. ; 2005; 95 : 948-954

53) LAINCHBURY JG, CAMPBELL E, FRAMPTON CM et al.
Brain natriuretic peptide and N-terminal Brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2003 ; 42 : 728-735

54) ANWARRUDDIN S, LLOYD-JONES DM, BAGGISH AL
Renal function, congestive heart failure, and Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement : results from the PRIDE study ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2006 ; 47 : 91-97

55) McCULLOUGH P, SANDBERG KR
Sorting out the evidence on natiuretic peptides ; Rev. Cardiovasc. Med. ; 2003 ; 4 : 513-519

56) NIIZUMA S, IWANAG Y, YAHATA T et al.
Plasma B-type natriuretic peptide levels reflect the presence and severity of stable coronary artery disease in chronic haemodialysis patients ; Nephrol. Dial. Transpl. ; 2009 ; 24 : 597-603

57) McCULLOUGHPA, DUC P, OMLAND T et al.
B-type natriurétic peptide and rénal function in the diagnosis of heart failure : an analysis from the Breathing not properly multinational study ; Am. J. Kidney. Dis. ; 2003 ; 41 :571-579

58) TSUTAMOTO T, WADA A, SAKAI H et al.
Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure ; J. Am. Coll. Cardioll. ; 2006 ; 47 :582-586

59) WAHL HG, GRAF S, RENZ H et al.
Elimination of the cardiaque natriuretic peptide : B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by heamodialysis ; Clin. Chem. ; 2004 ; 50 : 1071-1074

60) DAVIS M, ESPINER E, RICHARDS G et al.
Plama brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea ; Lancet 1994 ; 343 : 440-444

61) STEG PG, JOUBIN L, McCORD J et al.
B-type natriuretic peptide and echocardiographic determination of ejection fraction in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspéa ; Chest ; 2005 ; 128 :21-29

62) TROUGHTON RW, RICHARDS AM
B-type natriuretic peptide and echocardiographic measures of cardiac structure and function ; J. Am. Coll. Cardiol. Imaging ; 2009 ; 2:216-2225

63) MAEDER MT and KAYE DM from Heart failure research group
Heart failure with normal left ventricular ejection fraction ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2009 ; 53 : 905-918

64) European study group on diastolic heart failure
How to diagnose diastolic heart failure ; Eur. Heart. J. ; 1998 ; 19 :990-1003

65) TROUGHTON RW, PRIOR DL, PEREIRA JJ et al.
Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure : importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2004 ; 43 :416-422

66) LUBIEN E, DE MARIA A, KRISHNASWAMY P et al.
Utility of B-type natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction, comparaison with doppler velocity recordings ; Circulation ; 2002 ; 105:595-601

67) VASAN RS, BENJAMIN EJ, LARSON MG et al.
Plasma natriuretic peptides for community screening for left venticular hypertrophy and systolic dysfunction, the framingham heart study ; JAMA ; 2002 ; 288 :1252-1259

68) NISHIKIMI T, YOSSHIHARA F, MORIMOTO A et al.
Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension ; Hypertension ; 1996 ; 28 :22-33

69) USUI Y, TOMIYAMA H, HASHIMOTO H et al.
Plasma B-type Brain natriuretic peptide as an index for left ventricular hypertrophy in essential hypertension level is associated with left ventricular hypertrophy among obstructive sleep apnoa patients ; J. Hypertens. ; 2008 ; 26 :117-123

70) IWANAGA Y, NISHI I, FURUICHI S et al.
B-type Brain natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure : comparaison between systolic and diastolic heart failure ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2006 ; 47 :742-748

71) MAHER K, REED H, CUADRADO A et al.
B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of critical heart disease in children Pediatrics ; 2008 ; 121 : 1484-1488

72) KOCH A, ZINK S, SINGER H
B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart diseases ; Eur. Heart. J. ; 2006 ; 27 : 861-866

73) TULEVSKI, GTROENIMKM, VAN DER WALL EE et al.
Increase brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload : correlation between plasma neurohormones ; and right ventriculat dysfunction Heart ; 2001 ; 86 : 27-30

74) NAGAYA N, NISHIKIMI T, OKANO Y et al.
Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 1998 ; 31 : 202-208

75) KRUGER S, MERX MW, GRAFF J
Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism ; Circ. ; 2003 ; 108 : 94-95

76) KUCHER N, PRINTZEN G, GOLDABER S
Pronostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism ; Circ. ; 2003 ; 107 : 2545-2547

77) JIMENEZ W, ARROYO V
Origins of cardiaque dysfunction in cirrhosis ; Gut ; 2003 ; 52 : 1392-1394

78) HENRIKSEN JH, GOTZE JP, FUGLSANG S et al.
Increased circulating pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with cirrhosis : relation to cardiovascular dysfunction and séverity of disease ; Gut ; 2003 ; 52 : 1511-1517

79) SILVET H, YOUNG XU Y, WALLEIGH D et al.
Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation ; Am. J. Cardiol. ; 2003 ; 92 : 1124-1127

80) TSUCHIDA K, TANABE K
Influence of paroxysmal atrial fibrillation attack on brain natriuretic peptide secretion J. Cardiol. ; 2004 ; 44 : 1-11 (journal du collège de cardiologie japonais)

81) KUDSEN CW, OMLAND T, CLOPTON P et al.
Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients, an analysis from the breathing not properly multinational study ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2005 ; 46 : 838-844

82) MORELLO A, LLOYD-JONES DM, McDONALD M et al.
Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure : results from the proBrain Investigation of Dyspnéa in the Emergency Department Study ; Am. Heart. J. ; 2007 ; 153 : 90-97

83) BECK-DA-SYLVA L, DE BOLD A, FRASER M et al.
Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm ; Can. J. Cardiol. ; 2004 ; 20 : 1245-1248

84) LELLOUCHE N, BERTHIER R, MEKONTSO-DESSAP A et al.
Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide in predicting recurrence of a atrial fibrillation one year after external cardioversion ; Am. J. Cardiol. ; 2005 ; 95 : 1380-1382

85) SACHER F, CORCUFF JB, SCHRAUB P et al.
Chronic atrial fibrillation ablation impact on endocrine and mechanical cardiac functions
Eur. Heart J. ; 2008 ; 29 : 1290-1295

86) YAMADA T, MURAKAMI Y, OKADA T et al.
Plasma brain natriuretic peptide level after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation ; Europace ; 2007 ; 9 : 770-774

87) MORITA E, YASUE H, YOSHIMURA M et al.
Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial
Circulation ; 1993 ; 88 : 82-91

88) DE LEMOS JA, MORROW DA, BENTLEY JH et al.
The prognostic value of B-type natriuretique peptide in patients with acute coronary syndromes ; N. Eng. J. Med. ; 2001 ; 345 : 1014-1021

89) NAGAYA N, GOTO Y, NISHIKIMI T et al.
Sustained elevation of plasma brain natriuretic peptide levels associated with progressive ventricular remodelling after acute myocardial infarction ; Clin. Sci. ; 1999 ; 96 : 129-136

90) RICHARDS M, NICHOLLS G, ESPINER EA et al.
Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2006 ; 47 : 52-60

91) BETHELL HJN, GLOVER JD, EVANS JA et al.
The relationship between BNP and risk assesment in cardiac rehabilitation patients
Brit. J. Cardiol. ; 2008 ; 15 : 161-165

92) LEROY G, UZAN L, BUGUGNAMI MJ et al.
Intérêt des dosages répètes du Brain natriuretic peptide pour le diagnostique d'angor
Arch. Mal. Cœur Vx. ; 2003 ; 96 : 305-310

93) SCHIANO P, REVEL F, HEMERY Y et al.
Elévation de la sécrétion Du NT-proBNP dans les 24 heures suivant une angioplastie coronaire : à propos de 90 Cas ; Annales de cardiologie et angéiologie ; 2007 ; 56 : 117-121

94) KOHNO M, HoORIO T, YOKOKAWA K et al.
Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential ; Am. J. Med. ; 1992 ; 92 : 29-34

95) CHEUNG BM, BROWN MJ
Plasma brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide in essential hypertension ; J. Hypertens. ; 1994 ; 12 : 449-454

96) SAKATA Y, YAMAMOTO K, MUSUYAMA et al.
Ventricular production of natriuretic peptides and ventricular structural remodeling in hypertensive heart failure ; J. Hypertens. ; 2001 : 1905-1912

97) MUELLER T, GEGENHUBER A, DIEPLLINGER B et al.
Capability of B-type natriuretic peptide and amino-terminal proBNP as indicators of cardiac structural diseas in asymptomatic patients with systemic arterial hypertension
Clin. Chem. ; 2005 ; 51 : 2245-2251

98) TALWAR S, SIEBENHOFER, WILLIAMS B et al.
Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfonction on plasma n-terminal proBNP ; Heart ; 2000 ; 83 : 278-282

99) MIYAJIMA E, SHIGEMASA T, IWASANA Y et al.
Brain natriuretic peptide is a valuable indicator in patients with hypertension
Am. J. Hypertens. ; 2001 ; 14 : 158A-158A

100) KOHNO M, HORIO T, YOKOKAWA K et al.
Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy : changes during 1 year antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor
Am. J. Med. ; 1995 ; 98 : 257-258

101) LA VILLA G, BISI G, LAZZERI C et al.
Cardiovascular effects of brain natriuretic peptide in essential hypertension ; Hypertension ; 1995 ; 25 : 1053-1057

102) SUTTON TM, STEWART RAH, GERBER IL et al.
Plasma natriuretic peptides levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation
J. Am. Coll. Cardiol. ; 2003 ; 41 : 2280-2287

103) DETAINT D, MESSIKA-ZEITOUN D, AVIERINOS JF et al.
B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation : determinants and impact of outcome ; Circulation ; 2005 ; 111 : 2391-2397

104) THARAUD PL, DUSSAULE JC, HUBER-BRIERRE J et al.
Plasma atrial and brain natriuretic peptides in mitral stenosis treated by valvulotomy Clin. Sci. ; 1994 ; 87 : 671-677

105) GERBER IL, STEWART RAH, LEGGET ME et al.
Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptome onset in aortic stenosis Circulation ; 2003 ; 107 : 1884-1890

106) OHBA H, TAKADA H, MUSHA H et al.
Effects of prolonged strenuous exercice on plasma levels of atrial and brain natriuretic peptide in healthy men ; Am. Heart J. ; 2001 ; 141 : 751-758

107) McNAIRY M, GARDETTO N, CLOPTON P et al.
Stability of B-type natriurétic peptide levels during exercice in patients with congestive heart failure : implicationfor outpatient monitiring with B-type natriuretic peptide ; Am. Heart. J. ; 2002 ; 143 : 406-411

108) FAVIOU E, ZACHARI A, NOUNOPOULOS C et al.
Elevation of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide after exercice is an index of myocardial damage or a cytoprotective reflection ? ; J. of sports medecine and physical fitness ; 2008 ; 48 : 90-96

109) DOUST JA, PIETRZACK E, DODSON A et al.
How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure : systemic review ; BMJ, 2005 ; 330 : 625-634

110) FONARAW GC, PEACOCK WF, PHILLIPS CO et al.
Admission B-type natriurétic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2007 ; 49 : 1943-1950

111) LOGEART D, THABUT G, JOURDAIN P et al.
Predischarge B-type natriurétic peptide assay for identifying patients at high risk of ré-admission after décompensated heart failure ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2004 ; 43 : 635-641

112) BERGER R, HUELSMAN M, STECKER K et al.
B-type natriurétic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure
Circulation ; 2002 ; 105 : 2392-2397

113) TSUTAMOTO T, WADA A, MAEDEA K et al.
Atténuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure : prognostic role of brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfonction ; Circulation ; 1997 ; 96 : 509-516

114) WHALLEY GA, WRIGHT S, PEARL A et al.
Prognostic role of échocardiography and brain natriuretic peptide in symptomatic breathless patients in the community ; Eur. Heart. J. ; 2008 ; 29 : 509-516

115) HUTFLESS R, KAZANEGRA R, MADANI M et al.
Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2004 ; 43 : 1873-1879

116) FERINGA HHH, SCHOUTEN O, DUNKELGRUM M et al.
Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as long-term prognostic marker after major vascular surgery ; Heart ; 2007 ; 93 : 226-231

117) WAZNI O, MARTIN DO, MARROUCHE NF et al.
Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postopertive atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery ; Circulation ; 2004 ; 110 : 124-127

118) HUNT SA, BAKER DW, CHIN MII et al.
ACC/AHA guidelines for the évaluation and managment of chronic heart failure in the adult : executive summary ; a report of the american college of cardiologie/american heart association task force on practice guidelines (committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure) ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2001 ; 38 : 2101-2113

119) LATINI R, MASSON S, ANAND I et al.
Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure : the valsartan heart failure trial (ValHeFT)
Circulation ; 2002 ; 106 : 2454-2458

120) The RESOLVD pilot study investigators
Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure : randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study ; Circulation ; 1999 ; 100 :1056-1064

121) TSUTAMOTO T, WADA A, MAEDA K et al.
Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure J. Am. Coll. Cardiol. ; 2000 ; 35 : 714-721

122) BRUNNER-LA ROCCA HP, WEILENMANN D, KIOWSKI W et al.
Within-patient comparison of effects of différent dosages of enalapril on functional capacity and neuro-hormone levels in patients with chronic heart failure ; Am. Heart J. ; 1999 ; 138 : 654-662

123) TSUTAMOTO T, TANAKA T, SAKAI H et al.
Beneficial effet of perindoril on cardiac sympathetic nerve activity and brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure : comparison with enalapril ; Circ. J. ; 2008 ; 72 : 740-746

124) TSUTAMOTO T, WADA A, MAEDER K et al.
Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2001 ; 37 : 1228-1233

125) ROUSSEAU MF, GURNE O, DUPREZ et al.
Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure : results from RALES neurohormonal substudy ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2002 ; 40 : 1596-1601

126) SANDERSON JE, CHAN WW, HUNG YT et al.
Effect of low dose beta-blockers on atrial and ventricular natriuretic factor in heart failure : a double blind, randomised comparison of metoprolol and a third generation vasodilating beta blocher ; Br. Heart J. ; 1995 ; 74 : 502-507

127) FUJIMURA M, YASUMURA Y, ISHIDA Y et al.
Improvement in left ventricular function in response to carvedilol is accompanied by attenuation of neurohormonal activation in patients with dilated cardiomyopathy ; J. Card. Fail. ; 2000 ; 6 : 3-10

128) HARA Y, HAMADA M, ISCHIDA Y et al.
Effect of beta-blocker on left ventricular function and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure treated with angiotensing-converting enzyme inhibitor ; Jpn. Circ. J. ; 2000 ; 64 : 365-369

129) ROSENBERG J, GUSTAFSON F, REMME WJ et al.
Effect of beta-blockade and ACE inhibition on B-type natriuertic peptides in stable patients with systolic heart failure ; Cardiovasc. Drugs Ther. ; 2008 ; 22 : 305-311

130) VAN DEN MEIRACKER A, LAMERIS TW, VAN DEN VEN L et al.
Increased plasma concentration of natriuretic peptides by selective β_1-blocker bisoprolol ; Journal of cardiovascular pharmacology ; 2003 ; 42 : 462-468

131) DAVIS ME, RICHARDS AM, NICHOLLS MG et al.
Introduction of metoprolol increases plasma b-type cardiaque natriuretic peptides in mild stable heart failure ; Circ. ; 2006 ; 113 : 977-985

132) RICHARDS AM, DOUGtHTY R, NICHOLLS MG et al.
Neurohormonal prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfonction : Australia-New Zeland heart failure group ; Circ. ; 1999 ; 99 : 786-792

133) SHIGA T, HOSAKA F, WAKLAUMI M et al.
Amiodarone decreases plasma brain natriuretic peptide level in patients with heart failure and ventricular tachyarrhythmia ; Cardiovasc. Drugs Ther. ; 2003 ; 17 : 325-333

134) TSUTAMOTO T, WADA A, MAEDEA K et al.
Digitalis increases brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure Am. Heart J. ; 1997 ; 134 : 910-916

135) TROUGHTON RW, TRAMPTON CN, YANDLE TG et al.
Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide Concentration ; Lancet ; 2000 ; 355 : 1126-1130

136) JOURDAIN P, JONDEAU G, FUNCK F et al.
Plasma brain natriuretic peptide guided theraty to improve outcome in heart failure : the STARS-BNP multicenter study ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2006 ; 49 : 1733-1739

137) PFITERER M, BUSER P, RICKLI H et al.
BNP-guided vs symptome-guided heart failure therapy : the trial of intensified vs standart medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF) randomized trial JAMA ; 2009 ; 301 : 383-392

138) JONDEAU G
Nésiritide : utilisation thérapeutique du BNP ; Méd. Therap. Card. ; 2003 ; 1 : 290-296

139) COLLUCI WS, ELKAYAM U, HORTON DP et al.
Intravenous Nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure : Nésiritide Study Group ; N. Eng. J. Med. ; 2000 ; 343 : 246-253

140) The VMAC (vasodilation in the management of acute CHF) investigator Intravenous nesiritide VS nitroglycerin for treatment of deconpensated congestive heart failure : a randomized controlled trial ;
JAMA ; 2002 : 287 : 1531-1540

141) TOPOL EJ
Nésiritide : not verified ; N. Eng. J. Med. ; 2005 ; 353 : 113-116

142) PACKER M, CALIFF RM, KONSTAM MA et al.
Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure : The Omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events ; Circ. ; 2002 ; 106 : 920-926

143) McDONAGH TA, MORRISSON CE, LAWRENCE A et al.
Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in urban population ; Lancet ; 1997 ; 350 : 829-833

144) REDFIELD MM, RODEHEFFER RJ, JACOBSEN et al.
Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic and diastolic dysfunction : a community-based study ; Circ. ; 2004 ; 109 : 3176-3181

145) McDONAGH TA, ROBB SD, MURDOCH DR et al.
Biochemical detection of left ventricular systolic dyslunction ; Lancet ; 1998 ; 351 : 9-13

146) SAUDUBRRAY T, SAUDUBRRAY C, Viboud C et al.
Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France : Enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles ; La Revue de médecine interne ; 2005 ; 26 : 845-850

147) MUELLER C, SCHOLER A, LAULE-KiLLIAN K et al.
Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Evaluation and Management of Acute Dyspnea N. Eng. J. Med. ; 2004 ; 350 : 647-654

148) MOE G, HOWLET J, JANUZZI JL et al.
N-terminal Pro-B Type Natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure ; Circ. ; 2006 ; 115 : 3103-3110

149) DANIELS B, CLOPTON P, BHALLA V et al.
How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnostis of acute heart failure, results from the Breathing Not Properly multinational study ; Am. Heart J., 2006 ; 151 : 999-1005

150) McCORD J, MUNDY BL, HUDSON MP et al.
Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels ; Arch. Intern. Med. ; 2004 ; 164 : 2247-2252

151) LOGEART D, SAUDUBRAY C, BEYNE P et al.
Comparative value of doppler echocardiography and B-type natriuretic petide assay in the estiologic diagnostis of acute dyspnéa ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2002 ; 40 : 1794-1800

152) DAL-BIANCO JP, JAFFE AS, BELL MR et al.
Cardiac function and Brain-natriuretic peptide in first-time flash pulmonary oedema ; Mayo clinic proceedings ; 2008 ; 83 : 289-296

153) LEYA FS, ARAB D, JOYAL D et al.
The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericardis from restrictive cardiomyopathy ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2005 ; 45 : 1900-1902

154) WU AHB, OMLANG T, DUC P et al.
The effect of diabetes on B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute dyspéa, an analysis from de Breathing not properly multinational study ; Diabète Care ; 2004 ; 27 : 2398-2404

155) YANO Y, KATSUKI A, GABAZZA EC et al.
Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulino-dependent diabetic patients with micro-albuminia ; The journal of clinical endocrinology & metabolism ; 1999 ; 84 : 2353-2356

156) ERTOGRUL DT, GURSOY A, SAHIN M et al.
Evaluation of brain natriuretic petide levels in hyperthyroidism and hypothyroidism Journal of the national medical association ; 2008 ; 100 : 401-405

157) ARIKALN S, TUCSU A, GOKALP D et al.
Hyperthyroidism may affect serum N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide levels independtly of cardiaque dysfunction ; Clinical Endocrinoloy ; 2007 ; 67 : 202-207

158) KOHNO M, HORIO T, YASURARI K et al.
Stimulation of brain natriuretic peptide release from the heart by thyroid hormone ; Metabolism ; 1993 ; 42 : 1059-1064

159) MAEDER M, FEHR T, RICHLI H et al.
Sepsis associated myocardial dysfunction : diagnostic and prognostic impact of cardiaque troponine and natriuretic peptides ; Chest ; 2006 ; 129 : 1349-1366

160) RUDIGER A, GASSER S, FISCHER M et al.
Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure Critical Care Medecine ; 2006 ; 34 : 2140-2144

161) SANDRI MT, SALMVATICI M, CARDINALE D et al.
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy : a marker predictive of cardiac dysfunction ? ; Clin. Chem. ; 2005 ; 51 : 1405-1410

162) DANIELS LB, MAISEL AS
Natiuretic peptides ; J. Am. Coll. Cardiol. ; 2007 ; 50 : 2357-2368

TABLE DES MATIERES

Introduction 12

Chapitre premier : Revue de la littérature internationale

A) Peptide natriurétique de type B 14

1) Historique 14
2) Structure et biosynthèse du BNP 17
3) Récepteurs 19
4) Catabolisme 22
5) Physiologie des peptides natriurétiques 23
6) Technique de dosage 27

B) Marqueur biologique 28

1) BNP vs ANP 29
2) Taux chez le sujet sain 30
3) Marqueur de l'insuffisance cardiaque 32
4) Test diagnostique efficace 34
5) BNP vs Nt-proBNP 38

C) Principales situations pathologiques majorant le BNP 40

1) Insuffisance rénale 40
2) Echographie cardiaque : FEVG et BNP 43
3) Insuffisance cardiaque chez l'enfant 47
4) Insuffisance cardiaque droite 48
5) Fibrillation auriculaire 50
6) Nécrose myocardique et angor 52
7) Hypertension artérielle essentielle 55
8) Valvulopathies 57
9) Activité physique 58

D) Utilisation pratique 59

1) Mortalité, Morbidité et Pronostic 59

2) BNP et thérapeutique 62

a) Variations du BNP induites par le traitement de l'insuffisance cardiaque 62
b) Monitoring ou comment surveiller les malades en fonction du BNP 64
c) Le BNP vu comme un médicament 66

3) Outil de dépistage 68

4) Aspects socio-économiques 69

E) Autres facteurs influençant le taux de BNP 70

1) à la baisse 70

a) Obésité 70
b) OAP flash et vu précocement 71
c) Tamponnade et constriction péricardique 72

2) remarques et situations particulières 73

a) Diabète 73
b) Dysthyroïdie 73
c) Sepsis 75
d) Cardiotoxicité des chimiothérapies 75
e) Autres 75

Synthèse des principaux facteurs influant le BNP 76

Chapitre second : Devenir du patient insuffisant cardiaque en fonction du taux de BNP à la sortie de l'hôpital

A) Méthodes 78

B) Résultats 79

1) Population générale 79
- Age 79
- FEVG 79
- Durée de séjour 79
- Fonction rénale 79
- Répartition des patients en fonction de la classification NYHA 80
- Valeur moyenne du BNP en fonction de la classification NYHA 80

2) Synthèse et taux de BNP 81

3) Mortalité, morbidité et survie 81
- Mortalité à 1 an 81
- Réhospitalisation dans l'année 82
- Survie 82

4) Comparaison avec le travail de Logeart 83

C) Discussion 84

D) Limites 89

Chapitre dernier : Conclusion 91

ABREVIATIONS

aa	Acide aminé
ANP	Peptide natriurétique atrial
ARA II	Antagoniste des recepteurs de l'angiotensine II
BNP	Peptide natriuretique de type B
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CH	Centre hospitalier
CNP	Peptide natriurétique de type C
DFGe	Debit de filtration glomérulaire estimé
DNP	Peptide natriurétique de type D
ECG	Electrocardiogramme
EDTA	Acide éthylène diamine tetra acétique
FA	Fibrillation auriculaire
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
GMPc	Guanosine mono-phosphate cyclase
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IC	Insuffisance cardiaque
ICA	Insuffisance cardiaque aigüe
IEC	Inhibiteur de l'enzime de conversion
IM	Insuffisance mitrale
IMC	Indice de masse corporel
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
NEP	Endopeptidase neutre
NT-proBNP	Fragment amino-terminal issu du catabolisme du proBNP
NYHA	Classification de la New York Heart Association
OAP	Œdème aigu du poumon
proBNP	Précurseur du peptide natriurétique de type B
RAo	Rétrécissement aortique
SRAA	Système Rénine Angiotensine Aldostérone
VG	Ventricule gauche

SERMENT D'HIPPOCRATE

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 345

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Le peptide natriurétique de type B (BNP) est un marqueur de l'insuffisance cardiaque d'utilisation récente. Il est maintenant bien reconnu pour sa capacité diagnostique. Cependant de nombreux facteurs peuvent l'influencer à la hausse comme à la baisse donnant une grande hétérogénéité des résultats. Il n'y a ainsi pas d'équivalence entre le taux de BNP et le degré de l'insuffisance cardiaque. Comme pour tout autre dosage biologique, l'interprétation du taux ne doit donc se faire que de façon indissociable de la clinique.

Nous nous sommes également intéressés à l'aspect pronostique de ce marqueur par la réalisation d'une étude rétrospective dans le service de cardiologie de Brive (Corrèze) avec 6 mois d'observation et 1 an de suivi. Nous montrons ainsi qu'un patient quittant l'hôpital avec un taux inférieur à 350 pg/ml à ainsi une faible probabilité d'y revenir ou de décéder d'une insuffisance cardiaque dans l'année. Au contraire, au-delà de 1000 pg/ml à sa sortie, le risque de récidive est majeur, pouvant aller jusqu'au décès à court terme.

Ces deux aspects, thérapeutique et diagnostique, sont très intéressants pour le médecin généraliste. D'une part, en cas de doute sur l'état d'un patient, un taux bas lui permet d'éliminer une insuffisance cardiaque, donc d'éviter de recourir à un avis spécialisé. D'autre part, connaitre le taux de base de son patient permet de mieux le suivre, d'être plus attentif et d'adapter au mieux l'attitude thérapeutique.

MEDECINE GENERALE

MOTS CLES :

Peptide natriurétique de type B, BNP, Insuffisance cardiaque, Devenir, Pronostic, Mortalité, Morbidité

UNIVERSITE DE LIMOGES, FACULTE DE MEDECINE, 2 RUE DU DOCTEUR MARCLAND, 87000 LIMOGES