

Diagnostic, dépistage précoce et optimisation thérapeutique à l'aide de peptides natriurétiques

Insuffisance cardiaque et NT-proBNP

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique complexe. Il se caractérise par différentes affections structurelles et fonctionnelles du muscle cardiaque qui entraînent une altération du remplissage du cœur et un trouble de l'éjection. L'insuffisance cardiaque constitue un grave problème global qui touche 25 millions de patients dans le monde entier et quelque 150 000 patients en Suisse (1). Sa fréquence augmente depuis des années de manière permanente. Mais la mortalité due à l'insuffisance cardiaque est au contraire en régression depuis 2011. Cette évolution favorable peut d'une part s'expliquer par les progrès réalisés dans le traitement et d'autre part aussi par les progrès dans l'établissement du diagnostic de cette maladie qui permettent un diagnostic et un traitement plus précoces. Les peptides natriurétiques (NP) permettent aussi une modulation quantitative du traitement pouvant améliorer le traitement adapté en fonction des données cliniques.

Ce thème est abordé ci-après sous la forme d'un rapport en trois parties accompagné d'un entretien avec un cardiologue praticien.

Le BNP est synthétisé et sécrété par les cardiomyocytes du tissu du muscle cardiaque. Il se présente tout d'abord sous la forme du proBNP, un peptide précurseur, à partir duquel se sépare le NT-proBNP inactif d'un point de vue biologique au cours de la sécrétion selon un rapport 1:1. Le BNP/NT-proBNP est exprimé

en réaction à une hausse de l'effort du myocarde et au stress, et active des récepteurs sur des organes cibles qui favorisent la natriurèse, la diurèse, la vasodilatation, la lusitropie et une diminution de la fibrose du myocarde (2).

Les peptides natriurétiques sont excrétés par le myocarde soumis à un stress hémodynamique consécutif à une hausse de l'étirement ou de l'effort atrial ou ventriculaire. Le système des NP est aujourd'hui considéré comme l'un des systèmes

hormonaux les plus importants pour le contrôle de l'homéostasie et de la fonction cardiovasculaires. Les peptides natriurétiques sont des marqueurs diagnostiques mais aussi pronostiques pertinents pour l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique. L'insuffisance cardiaque constitue l'état clinique primaire pour lequel le dosage du NT-proBNP (BNP) est utilisé. Ce marqueur constitue une importante étape dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque.

Diagnostic de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque constitue un diagnostic dont la fréquence d'établissement est en hausse, étant donné qu'il s'agit du stade

terminal de maladies cardiaques progressives. Le diagnostic d'une insuffisance cardiaque systolique est établi en présence de symp-

tômes typiques, d'éléments cliniques et de la corroboration d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à l'aide d'une échocardiographie. Les directives de l'ESC recommandent l'utilisation du NT-proBNP afin de diagnostiquer ou d'exclure une insuffisance cardiaque (3).

Il est incontesté que le NT-proBNP (BNP) revêt en cas d'urgence une grande valeur dans la prise en charge des patients atteints de dyspnée. La force du NT-proBNP tient surtout à l'exclusion d'une insuffisance cardiaque sur la base de sa valeur prédictive négative (VPN) élevée. Les données de confirmation de la présence d'une insuffisance cardiaque sont moins explicites. La valeur prédictive négative ainsi que la valeur prédictive positive (VPP) sont toutes deux supérieures au diagnostic de l'insuffisance cardiaque sur la base de résultats et de symptômes cliniques (4, 5).

Les domaines d'application du NT-proBNP (BNP) sont:

- Distinction entre les causes cardiaques et non cardiaques chez les patients atteints de dyspnée
- Stratification du risque et contrôle objectif du traitement
- Diagnostic d'exclusion conforme aux directives de l'insuffisance cardiaque aiguë orienté en fonction de valeurs de seuil liées à l'âge

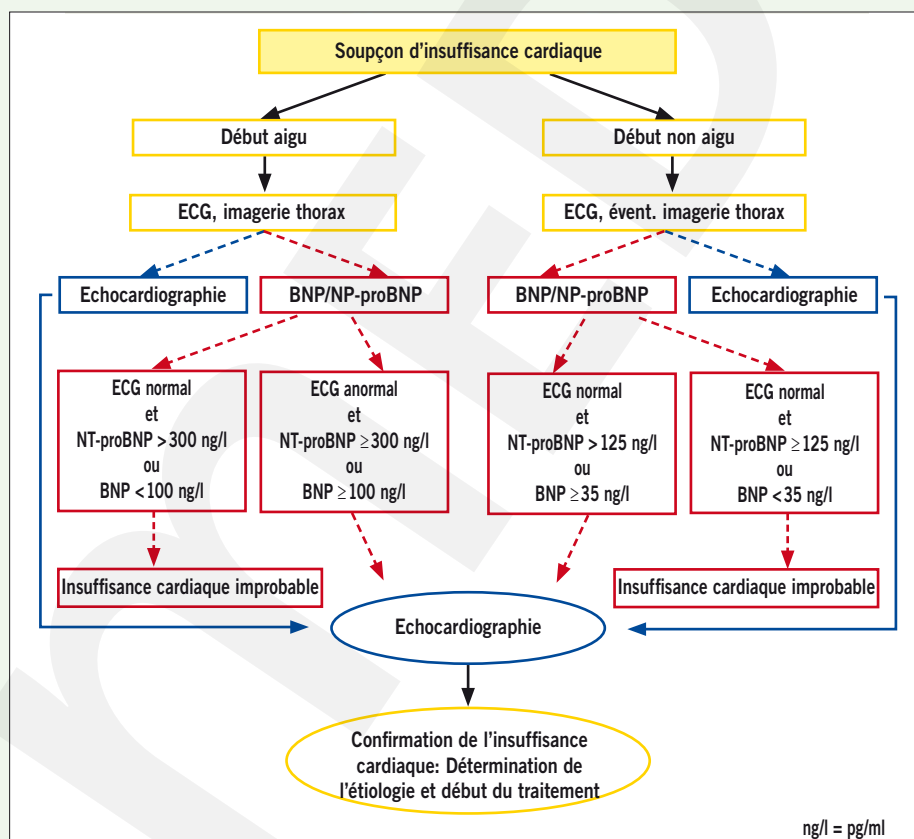


Fig. 1: Schéma diagnostique permettant le dépistage d'une insuffisance cardiaque (3)

Excellente VPN permettant l'exclusion de patients présentant un risque d'hospitalisation à une valeur de seuil du NT-proBNP de 125 ng/l

Hospitalisation	VPN
Toutes causes	86%
Liée au cœur	98%
Liée à une insuffisance cardiaque	100%

La VPN et la VPP étaient supérieures aux signes et aux symptômes cliniques de l'insuffisance cardiaque à chaque valeur de seuil du NT-proBNP entre 100 et 500 ng/l

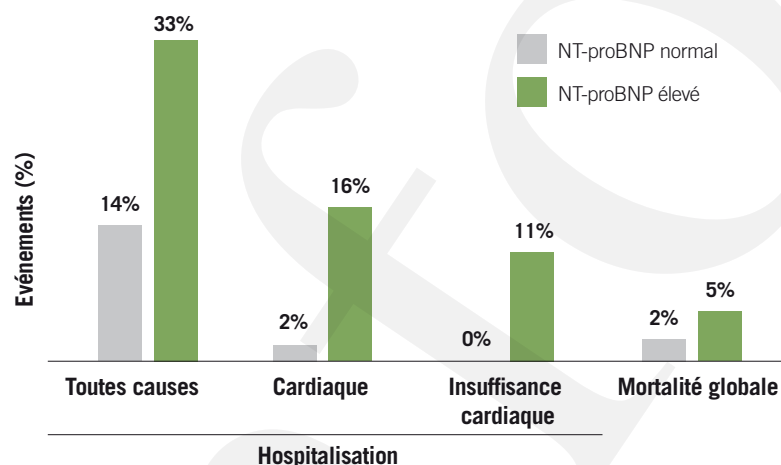


Fig. 2: Valeur négative du NT-proBNP: aucun risque d'hospitalisation consécutive à une insuffisance cardiaque (4)

Toutes les informations cliniques disponibles doivent toujours être prises en compte dans le cadre du diagnostic de l'insuffisance cardiaque. La valeur du NT-proBNP peut aussi être élevée en présence de troubles extracardiaques (Tab. 2).

La possibilité de procéder au dosage du NT-proBNP au chevet du patient (POC) permet, dans le cadre des soins primaires, le pronostic de l'hospitalisation des patients atteints de maladies cardiovasculaires, aussi bien en cas de dyspnée aiguë que de dyspnée chronique.

Le nombre d'hospitalisations reste faible lorsque la valeur du NT-proBNP est normale (barre grises dans l'Fig. 2), mais présente une hausse significative simultanée à l'augmentation de la concentration du NT-proBNP, même lorsque la FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) est normale.

Les avantages du dosage de NT-proBNP sont les suivants:

- un diagnostic rapide et simple qui permet un lancement précoce du traitement et donc une diminution de l'hospitalisation
- une analyse du risque fiable et donc une adaptation du mode de vie
- un traitement ciblé et un meilleur résultat médical
- une simplification du suivi thérapeutique et donc une meilleure observance permise par des mesures plus compréhensibles

Le BNP et le NT-proBNP affichent des valeurs de seuil différentes (tab. 3). Il n'existe aucune conversion fiable des différentes valeurs. Il convient donc de toujours utiliser le même marqueur dans le cadre d'analyses relatives au suivi longitudinal de l'évolution.

	NT-proBNP	BNP
Activité hormonale	Non	Oui
Demi-vie	6 - 120 min	20 min.
Mécanisme de clairance	Récepteurs de clairance Endopeptidase neutre Endopeptidase neutre	Clairance rénale Organes à taux métabolique élevé
Stabilité in vitro	++ (jusqu'à 3 jours)	+ (jusqu'à 4h)

Tab. 1: Caractéristiques du BNP et du NT-proBNP

A) Maladies pulmonaires
• Hypertension pulmonaire • Maladies pulmonaires obstructives
B) Maladies endocriniennes et métaboliques
• Hyperthyroïdie • Hypothyroïdie • Syndrome de Cushing • Aldostéronisme primaire • Maladie d'Addison, acromégalie • Diabète sucré
C) Autres maladies/symptômes
• Cirrhose hépatique avec ascite • Insuffisance rénale • Syndromes paranéoplasiques • Hémorragie sous-arachnoïdienne • Maladies inflammatoires (aiguës ou chroniques) • Médicaments cardiotoxiques • Anémie

Tab. 2: Maladies dites «extracardiaques» associées à des valeurs élevées de BNP/NTpro-BNP

BNP	
< 100 ng/l	Aucune insuffisance cardiaque
100–400 ng/l	Zone grise: évaluation complémentaire par examen clinique
> 400 ng/l	Insuffisance cardiaque
NT-proBNP	
< 125 ng/l	Aucune insuffisance cardiaque chronique
< 300 ng/l	Aucune insuffisance cardiaque aiguë
< 300–450 ng/l	Zone grise: évaluation complémentaire par examen clinique
> 450 ng/l	Lié à l'âge
Age (ans)	Insuffisance cardiaque, si NT-proBNP (ng/l)
< 50	> 450
50–75	> 900
> 75	> 1800

Tab. 3: Valeurs de seuil pour le BNP et le NT-proBNP chez les patients atteints de dyspnée (5)

La plupart des grandes directives cliniques en matière de cardiologie recommandent actuellement le dosage des peptides natriurétiques dans une multitude d'applications cliniques, dont l'aide au diagnostic et à la stratification du risque. Parmi leurs auteurs, on peut citer: la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (3), l'organisation Heart Failure Society of America (HFSA) (6), la fondation American College of Cardiology Foundation (ACCF) / l'organisation American Heart Association (AHA) (7) et l'institut britannique National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (8).

Le **Dr Philippe Meyer**, cardiologue aux Hôpitaux Universitaires de Genève s'exprime à propos du diagnostic de l'insuffisance cardiaque dans le cadre d'un entretien.

A retenir

Généralités:

- L'insuffisance cardiaque affiche une mortalité à un an de 7% (9).
- La prévalence de l'insuffisance cardiaque s'élève à environ 1,5% et augmente avec l'âge. Les femmes sont plus souvent touchées que les hommes (1).
- Les exemples d'application du NT-proBNP:
 - Diagnostic (distinction entre une cause cardiaque et une cause pulmonaire en cas de dyspnée)
 - Stratification du risque
 - Dépistage précoce
 - Modulation du traitement de l'insuffisance cardiaque

Diagnostic:

- La puissance du NT-proBNP tient à son diagnostic d'exclusion (valeur prédictive négative, VPN > 98%). La probabilité selon laquelle un patient présentant un taux normal de NT-proBNP (< 125 ng/l) doive être hospitalisé est de 0% en raison d'une insuffisance cardiaque et de < 3% pour d'autres causes cardiaques (fig. 1).
- Une insuffisance cardiaque chronique peut être exclue à une valeur de seuil de 125 ng/l et une insuffisance cardiaque aiguë peut quant à elle être exclue à une valeur de seuil de 300 ng/l. Cette dernière valeur augmente en fonction de l'âge.
- L'exclusion de l'insuffisance cardiaque sur la seule base d'une anamnèse et d'un ECG ou échocardiogramme ne suffit pas.

Entretien avec Dr Philippe Meyer



? Quel est le rôle de NT-proBNP pour le médecin de famille?

Dr Meyer: Le rôle du dosage des peptides natriurétiques pour le médecin de premier recours est essentiellement une aide au diagnostic. En effet, chez un patient se présentant au cabinet médical pour une dyspnée en situation chronique avec suspicion d'insuffisance cardiaque, un NT-proBNP <125 ng/l ou BNP <35 ng/l permet, en présence d'un ECG normal, d'écarter avec une excellente valeur prédictive négative une insuffisance cardiaque. Cette situation est particulièrement utile chez des patients qui ont une probabilité pré-test basse ou intermédiaire d'insuffisance cardiaque, ce qui permet d'éviter des investigations plus coûteuses comme une échocardiographie.

? Un patient présentant une dyspnée et une insuffisance cardiaque soupçonnée vient chez vous au cabinet. Comment assurez-vous le diagnostic de l'insuffisance cardiaque?

Dr Meyer: La première étape est bien entendu d'approfondir l'anamnèse du patient. En effet, bien qu'isolément peu sensibles et spécifiques les symptômes d'insuffisance cardiaque en association tels que l'orthopnée, la dyspnée paroxystique nocturne ou les œdèmes des membres inférieurs rendent le diagnostic très probable. La présence d'antécédents de maladie cardiovasculaire, de facteurs de risque

cardiovasculaire sont bien entendu aussi des éléments à prendre en compte. La 2ème étape est d'examiner soigneusement le patient à la recherche de signes d'insuffisance cardiaque, les plus spécifiques étant l'élévation de la pression veineuse jugulaire, le reflux hépato-jugulaire, la présence d'un troisième bruit cardiaque et finalement le déplacement du choc de pointe. Je complète finalement les investigations par un électrocardiogramme et éventuellement une radiographie du thorax. Personnellement, au terme de ces premières étapes, je confirme en général le diagnostic par une échocardiographie puisque les patients que je vois ont le plus souvent une probabilité forte d'insuffisance cardiaque. Cependant, je conseille souvent à mes collègues internistes/généralistes de doser les peptides natriurétiques lorsque la suspicion clinique sur la base des éléments initiaux est faible. Cela permet en effet d'éviter des examens complémentaires plus coûteux.

? Est-ce que l'échocardiographie suffit pour le diagnostic?

Dr Meyer: Non, selon les recommandations de la société européenne de cardiologie, la présence de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque est indispensable en plus d'une anomalie structurelle ou fonctionnelle cardiaque mise en évidence le plus souvent à l'échocardiographie.

? Est-ce que l'anamnèse et l'ECG suffisent pour diagnostiquer l'insuffisance cardiaque?

Dr Meyer: Non, la mise en évidence d'une anomalie structurelle ou fonctionnelle cardiaque est indispensable au diagnostic.

Littérature

1. Schweiz. Herzstiftung. Praxis Arena 5/2014
2. Felker GM et al. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure CMAJ 2006;175:611-617
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2012; 33(14):1787-847
4. Schäfer M et al. Diagnostic equivalence of an N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Point-of-Care Test to the laboratory method in patients with heart failure and in reference populations. Point of Care 2010; 91-97
5. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgement in emergency diagnosis of heart failure. Analysis from Breathing not Properly (BNP) Multinational Study. Circulation 2002;106:416-22
6. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail 2010; 16: e1-194
7. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiatus TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circ 2009; 119:1977-2016
8. National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. NICE clinical guideline 108: Chronic Heart Failure. 2010
9. Maggioni AP et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12'440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2013; 15:1173-1184

MENTIONS LÉGALES

Rapport: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Soutien de: Roche Diagnostics (Suisse) SA

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach