

REVUES GÉNÉRALES

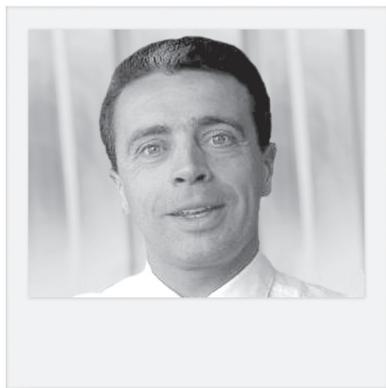
Insuffisance cardiaque

Le bon usage des peptides natriurétiques de type B en ville

RÉSUMÉ : Les peptides natriurétiques de type B, marqueurs biologiques facilement accessibles en pratique de ville, possèdent quatre missions au cours de l'insuffisance cardiaque :

- améliorer le diagnostic et, si leur utilisation est intégrée à l'algorithme décisionnel devant une dyspnée aiguë, ils peuvent également être utiles au diagnostic d'insuffisance cardiaque chronique ;
- fixer le pronostic et chez les patients ambulatoires, avec la mesure de la consommation en oxygène, ils représentent un marqueur puissant de prédiction du risque d'événements cardiovasculaires ;
- participer au suivi et tout patient insuffisant cardiaque devrait avoir un dosage de BNP de référence, son suivi permettant d'identifier les patients à risque nécessitant de réviser la stratégie thérapeutique ;
- aider à une optimisation du traitement, en incitant à modifier les doses des médicaments à visée neurohormonale si elles ne sont pas aux posologies cibles recommandées et en participant à l'ajustement des doses de diurétiques.

Ainsi, à condition d'être confrontés à la clinique et de garder à l'esprit leurs limites, ils constituent un guide utile dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques.



→ **M. GALINIER, M. BERRY,
C. DELMAS, P. FOURNIER**
Fédération des Services
de Cardiologie,
CHU Toulouse-Rangueil,
TOULOUSE.

La place des peptides natriurétiques de type B reste débattue au cours de l'insuffisance cardiaque chronique alors que leur utilisation est recommandée pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque aiguë, avec des valeurs seuils clairement déterminées [1]. Or posséder un marqueur biologique fiable, facilement accessible comme le sont les peptides natriurétiques, pour améliorer le diagnostic de l'insuffisance cardiaque chronique, aider à en fixer le pronostic, participer au suivi ambulatoire et guider son traitement serait d'un intérêt majeur en pratique de ville.

Le choix entre dosage du BNP ou du NT-proBNP, qui sont sécrétés par les cardiomyocytes de manière équimoléculaire, dépend le plus souvent du laboratoire où l'analyse est réalisée. Si le BNP, qui seul possède l'activité hormonale et dont la demi-vie est plus courte, est

un marqueur intrahospitalier de grande valeur, la stabilité du NT-proBNP et sa reproductibilité d'un laboratoire à l'autre grâce à l'utilisation des mêmes anticorps de capture au cours des dosages immunologiques en font le peptide natriurétique de choix en ville [2].

[Améliorer le diagnostic

La recherche d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique à l'aide de biomarqueurs sanguins peut se concevoir chez des sujets asymptomatiques à risque dans le cadre d'un dépistage systématique mais, bien que dans la population générale une concentration plasmatique de NT-proBNP élevée > 87,5 pg/mL soit associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires [3], en raison d'une sensibilité (26 à 98 %) et d'une spécificité (44 à 88 %)

très variables d'une étude à une l'autre, les peptides natriurétiques ne sont pas utilisables dans cette indication [4].

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque chronique, rendu difficile par la présence fréquente de comorbidités comme la bronchopneumopathie chronique obstructive et l'âge avancé des patients, est facilité par le dosage des peptides natriurétiques dont l'accessibilité en ambulatoire est supérieure à celle des autres examens complémentaires. Chez des patients symptomatiques suspects d'insuffisance cardiaque, deux études concordantes retrouvent une excellente valeur prédictive négative d'un seuil de NT-proBNP < 125 pg/mL pour éliminer une dysfonction ventriculaire gauche systolique (97 %), mais avec une valeur prédictive positive nettement moins performante [5, 6]. Néanmoins, une étude réalisée à Copenhague chez 5 875 patients suspects d'insuffisance cardiaque chronique, d'âge moyen 73 ans, où une augmentation de 30 % du NT-proBNP est associée à une majoration du risque de mortalité de 8 % chez l'homme et de 12 % chez la femme, retrouve une valeur pronostique seuil de NT-proBNP plus élevée > 200 pg/mL [7].

L'utilisation de valeurs seuils tenant compte de l'âge des patients, comme dans l'insuffisance cardiaque aiguë, pourrait être plus pertinente. En effet, une méta-analyse de 10 études, ayant inclus 5 508 patients symptomatiques, montre que la valeur diagnostique d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique (FE ≤ 40 %) du NT-proBNP, si elle n'est pas influencée par le sexe, varie en fonction de l'âge des sujets, excellente chez les plus jeunes, moins bonne chez les plus âgés [8]. Les auteurs proposent logiquement d'utiliser des seuils diagnostiques de NT-proBNP tenant compte de l'âge, < 50 ans : 50 pg/mL, 50-75 ans : 75 pg/mL, ≥ 75 ans : 250 pg/mL, ce qui permet, en gardant une excellente valeur prédictive négative (99,7 à 92,4), d'améliorer sensiblement la valeur prédictive positive

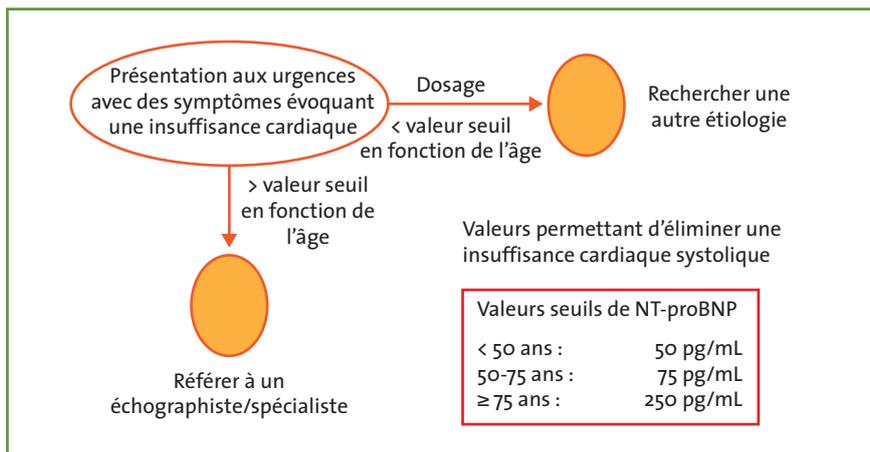


FIG. 1: Algorithme d'utilisation des peptides natriurétiques de type B devant une dyspnée chronique (indication actuellement non validée). Eur Heart J, 2010 ; 1881-1889.

(57,2 à 53,7). Ainsi, devant un patient dyspnéique, la simple détermination des concentrations de NT-proBNP permet, si elle est inférieure à ces seuils, d'éliminer une insuffisance cardiaque systolique, et dans le cas contraire de conduire à la réalisation d'un échocardiographie (fig. 1).

La valeur diagnostique des peptides natriurétiques devant une dyspnée aiguë de cause indéterminée est clairement établie et son utilisation intégrée dans cette situation clinique dans l'algorithme décisionnel de la Société

Européenne de Cardiologie [1]. Elle réside essentiellement dans sa forte valeur prédictive négative, un taux de BNP < 100 ou de NT-proBNP < 300 pg/mL éliminant le diagnostic d'insuffisance cardiaque, sauf en cas d'œdème pulmonaire "flash". Alors qu'un taux de BNP > 400 ou de NT-proBNP > 2 000 pg/mL rend très probable le diagnostic d'insuffisance cardiaque (fig. 2). Entre ces valeurs seuils, il existe une zone intermédiaire dite zone grise, où le dosage des peptides natriurétiques, bien que possédant une valeur pronostique, reste

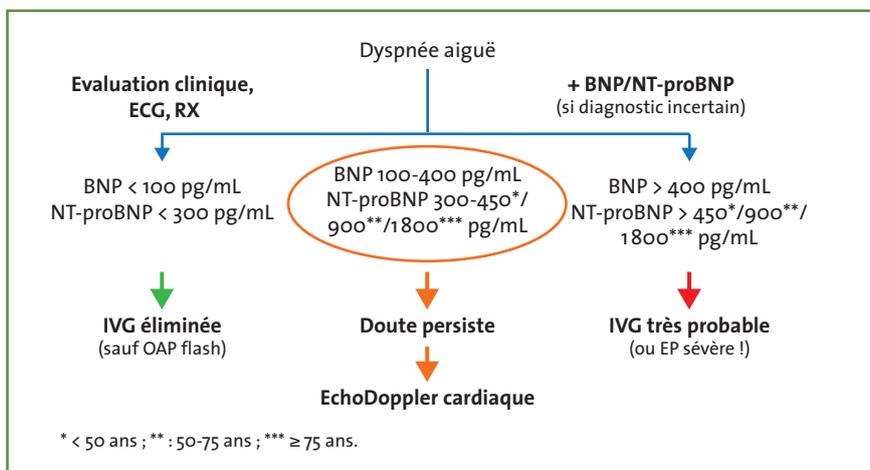


FIG. 2: Algorithme d'utilisation des peptides natriurétiques de type B devant une dyspnée aiguë. Eur Heart J, 2008 ; 29 : 2388-2442.

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance cardiaque

insuffisamment contributif, rendant nécessaire la réalisation d'une échocardiographie pour affiner le diagnostic. Les limites des peptides natriurétiques dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque sont clairement identifiées, leurs taux s'élèvent avec l'âge, en cas d'insuffisance rénale ou de fibrillation atriale alors qu'ils sont plus bas chez les patients obèses.

Fixer le pronostic

Fixer le pronostic d'un patient insuffisant cardiaque, dont vont dépendre en partie les mesures thérapeutiques à lui proposer, reste une étape difficile. Chez les patients ambulatoires, les taux des peptides natriurétiques constituent un marqueur pronostic puissant dans la prédiction des événements cardiovasculaires, leur concentration dépendant à la fois des pressions de remplissage ventriculaire et des anomalies structurales cardiaques. Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, les valeurs seuils de BNP et de NT-proBNP semblent être respectivement de 125 et 1000 pg/mL [9-11]. Néanmoins, le moment le plus opportun pour mesurer la concentration des peptides natriurétiques après une hospitalisation pour décompensation d'une insuffisance cardiaque systolique reste débattu. En effet, par rapport à la valeur de base, les variations des peptides natriurétiques après optimisation

du traitement ont une valeur pronostique. Les patients dont les taux initialement élevés le restent ainsi que ceux dont les taux initialement bas s'élèvent ont un risque de mortalité plus élevé, respectivement de 88 et 70 % [12].

Cependant, plus que les variations des concentrations de peptides natriurétiques, c'est la concentration des peptides natriurétiques obtenue après optimisation du traitement qui semble avoir la meilleure valeur pronostique [13]. De plus, les variations des concentrations de peptides natriurétiques ne sont significatives qu'au-delà de 30 % du fait de l'importante variabilité intra-individuelle de ce marqueur. Ainsi, quelques semaines après une décompensation, quand le patient est stabilisé, sous traitement neuro-hormonal optimal, à son "poids sec", il est pertinent de contrôler la concentration des peptides natriurétiques qui constituera la valeur de référence pour le suivi, servant de comparateur en cas d'événement aigu.

Optimiser et suivre le traitement

L'optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque grâce au suivi des peptides natriurétiques constitue un nouveau challenge. En effet, fort de ces données, il semblerait logique d'utiliser les valeurs des concentrations plasma-

tiques des peptides natriurétiques pour guider le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. Néanmoins, les résultats des différentes études réalisées sur ce sujet restent divergents (**fig. 3, tableau I**) et leur analyse souligne l'importance de trois paramètres : la concentration ciblée des peptides, l'âge des patients et la valeur de leur fraction d'éjection.

Les valeurs des peptides natriurétiques atteintes dans les 15 premiers jours après une hospitalisation sont trop élevées pour servir de guide au traitement et il semble préférable d'utiliser une valeur cible prédéterminée qui pourrait être pour le BNP < 125 pg/mL et pour le NT-proBNP < 1000 pg/mL [14]. Après 75 ans, l'analyse des données des études TIME-CHF et BATTLESCARRED suggère que l'utilisation des peptides natriurétiques pour guider le traitement n'a plus d'intérêt. De plus, leur utilisation semble plus pertinente dans l'insuffisance cardiaque systolique que dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. En tenant compte de ces limites, leur utilisation comme guide du traitement semble utile puisque dans la méta-analyse de 6 études contrôlées, portant sur 1627 patients, elle est associée à une diminution de 31 % de la mortalité [15, 16].

Il reste cependant à déterminer quelles sont les modifications thérapeutiques qui devraient être fondées sur les valeurs

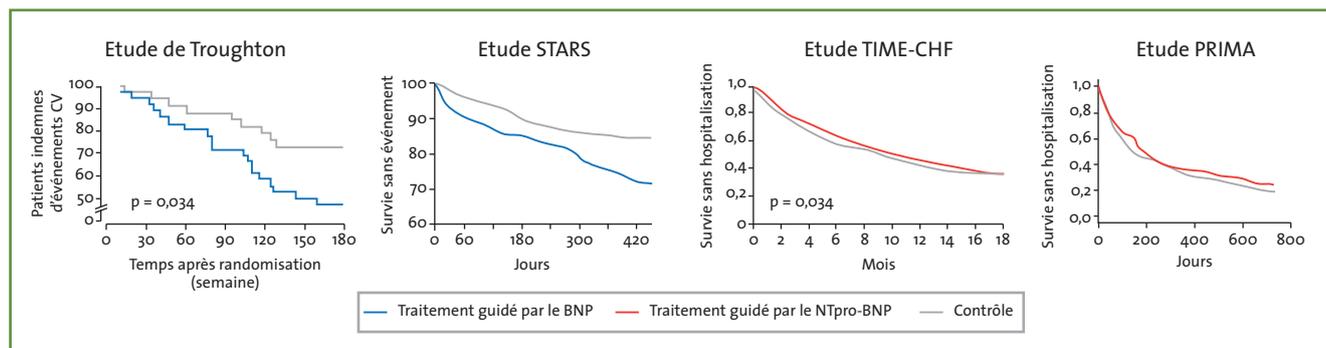


FIG. 3 : Résultats des principaux travaux s'étant intéressés à l'utilisation des peptides natriurétiques de type B comme guide du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

	Valeur cible	Résultats
Valeur cible unique		
Troughton (2000) n = 69 pts, âge moyen : 68 ans	NT-proBNP < 736 pg/mL	↓ décès et hospitalisations pour IC
STARS (2007) n = 220 pts, âge moyen : 66 ans	BNP < 100 pg/mL	↓ décès et hospitalisations pour IC
TIME-CHF (2009) n = 499 pts, âge moyen : 77 ans	Population totale < 75 ans : NT-proBNP < 400 pg/mL ≥ 75 ans : NT-proBNP < 800 pg/mL	Survie sans hospitalisation : NS RR: 0,70 (IC 95 % : 0,49-1,01; p = 0,05) RR: 1,10 (IC 95 % : 0,82-1,47; NS)
BATTLESCARRED (2010) n = 364 pts, âge moyen : 76 ans	NT-proBNP < 1300 pg/mL ≤ 75 ans > 75 ans	Mortalité : NS ↓ mortalité (15,5 vs 31 % à 3 ans, p < 0,05) NS
PROTECT (2010) n = 151 pts, FE < 40 %	NT-proBNP < 1000 pg/mL	↓ événements CV ↓ hospitalisation pour IC
Valeur cible individualisée		
PRIMA n = 345 pts, âge moyen : 72 ans	NT-proBNP sortie/J15 (≤ 2 492 pg/mL) Cibles atteintes ≥ 75 % des visites (58 % des patients)	Survie sans hospitalisation : NS ↓ mortalité, p < 0,01

TABLEAU I : Résultats des travaux s'étant intéressés à l'utilisation des peptides natriurétiques de type B comme un guide du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

des taux de peptides natriurétiques. En effet, s'il paraît logique de modifier les doses de diurétiques proximaux en fonction de ces concentrations qui sont directement reliées au niveau des pressions intraventriculaires, les posologies des traitements à visée neurohormonale de l'insuffisance cardiaque – IEC, ARA2, bêtabloquants, anti-aldostérones – doivent obéir aux recommandations internationales. Cependant, il paraît évident à l'analyse de la majorité des études que les concentrations des peptides natriurétiques ont un impact sur ces derniers traitements, peut-être simplement en stimulant la conscience médicale de chaque prescripteur ! Ainsi, de manière pragmatique, il semble légitime de recommander de surveiller les concentrations des peptides natriurétiques tous les mois en phase d'optimisation du traitement chez les patients d'âge ≤ 75 ans présentant une insuffisance cardiaque systolique après une décompensation, après s'être assuré que les doses des

médicaments à action neurohormonale soient le plus proches possible des doses cibles recommandées, afin d'adapter la posologie des diurétiques pour obte-

nir un taux de BNP < 125 pg/mL ou de NT-proBNP < 1000 pg/mL, puis tous les 3 mois quand le patient est stabilisé et en zone cible, dosage associé à celui de la créatininémie, de la kaliémie et de la natrémie.

Le coût de ces dosages sera largement amorti par la prévention des décompensations cardiaques, qui en entraînant une hospitalisation sont à l'origine de 80 % des dépenses de santé liées à l'insuffisance cardiaque et surtout restent grevées d'un mauvais pronostic avec un taux de mortalité hospitalière de près de 10 %.

Conclusion

Ainsi, grâce à leurs quatre missions, améliorer le diagnostic, fixer le pronostic, participer au suivi et aider à une optimisation du traitement, les peptides natriurétiques de type B constituent en pratique de ville un guide utile tout au long de la vie agitée des patients insuffisants cardiaques à condition d'être toujours confrontés à la clinique, permettant d'identifier les sujets à risque, amenant à réviser leur stratégie thérapeutique (fig. 4).

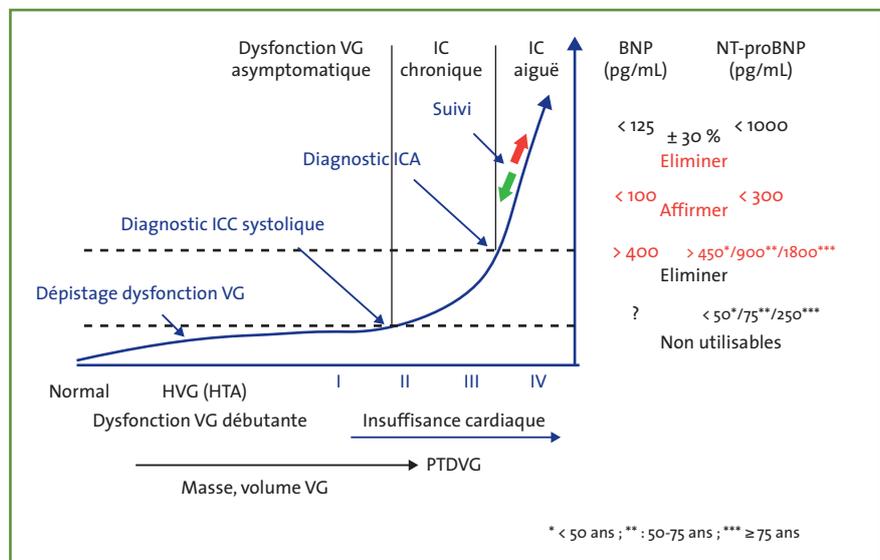


FIG. 4 : Place des peptides natriurétiques de type B au cours de l'insuffisance cardiaque : valeurs de références.

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance cardiaque

Bibliographie

1. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388-2442.
2. JOURDAIN P, LEFEVRE G, ODDOZE C *et al.* NT-proBNP en pratique: "De la biologie à la clinique" (NT-proBNP in practice: from chemistry to medicine). *Ann Cardiol Angeiol*, 2009; 58: 165-179.
3. LINSSEN GC, BAKKER SJ, VOORS AA *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J*, 2010; 31: 120-127.
4. HILL SA, BALION CM, SANTAGUIDA P *et al.* Evidence for the use of B-type natriuretic peptides for screening asymptomatic populations and for diagnosis in primary care. *Clin Biochem*, 2008; 41: 240-249.
5. ZAPHIRIOU A, ROBB S, MURRAY-THOMAS T *et al.* The diagnosis accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*, 2005; 11: 537-541.
6. GUSTAFSSON F, STEENSGAARD-HANSEN F, BÅDSKJÆR J *et al.* Diagnostic and prognostic performance of N-Terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Cardiac Fail*, 2005; 11: S15-S20.
7. ROSENBERG J, SCHOU M, GUSTAFSSON F *et al.* Prognostic threshold levels of NT-proBNP testing in primary care. *Eur Heart J*, 2009; 30: 66-73.
8. HILLDEBRANDT P, COLLINSON PO, DOUGHTY RN *et al.* Age-dependent values of N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1881-1889.
9. MASSON S, LATINI R, ANAND IS *et al.* Direct comparison of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the

POINTS FORTS

- Devant une dyspnée aiguë de cause indéterminée, un taux de BNP < 100 ou de NT-proBNP < 300 pg/mL élimine le diagnostic d'insuffisance cardiaque alors qu'un taux de BNP > 400 ou de NT-proBNP > 2 000 pg/mL rend très probable ce diagnostic. Entre ces différents seuils une échocardiographie doit être réalisée pour affiner le diagnostic.
- Devant une dyspnée chronique, un taux de Nt-proBNP < 50 pg/mL avant 50 ans, < 75 pg/mL avant 75 ans ou < 250 pg/mL après 75 ans élimine une insuffisance cardiaque systolique alors que des valeurs supérieures à ces seuils doivent conduire à la réalisation d'une échocardiographie.
- Les valeurs seuils pronostiques des peptides natriurétiques au cours de l'insuffisance cardiaque chronique sont de 125 pour le BNP et de 1000 pour le NT-proBNP.
- L'utilisation de ces derniers seuils pour aider à une optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque systolique semble utile chez les patients d'âge ≤ 75 ans.

- Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data. *Clin Chem*, 2006; 52: 1528-1538.
10. JANUZZI JL JR, CAMARGO CA, ANWARUDDIN S *et al.* The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 948-954.
 11. REHMAN SU, MARTINEZ-RUMAOR A, MUELLER T *et al.* Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta*, 2008; 392: 41-45.
 12. MASSON S, LATINI R, ANAND IS *et al.* Prognostic value of changes in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 997-1003.
 13. KUBAN M, GOODE KM, LANSKA V *et al.* The prognostic value of repeated measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*, 2009; 11: 367-377.

14. BHARDWAJ A, REHMAN S, MOHAMMED A *et al.* Design and methods of the Pro-B Type Natriuretic Peptide Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study. *Am Heart J*, 2010; 159: 532-538.
15. PORAPAKKHAM PR, PORAPAKKHAM PO, ZIMMET H *et al.* B-Type Natriuretic Peptide guided heart failure therapy. A meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 507-514.
16. FELKER GM, HASSELBLAD V, HERNANDEZ AF *et al.* Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*, 2009; 158: 422-430.

Conflits d'intérêts: l'auteur a déclaré faire partie des conseils scientifiques des laboratoires Roche-diagnostic.