

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

Dépistage précoce des patients à risque en matière d'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est une maladie très grave affichant une mortalité globale à un an supérieure à 7% (1). Dans la pratique médicale, l'insuffisance cardiaque constitue la cause la plus fréquente de détresse respiratoire (prévalence de 25 à 35%) (2). Il est donc important de dépister une insuffisance cardiaque dès son stade initial afin de pouvoir ralentir son évolution défavorable.

Le dosage du NT-proBNP (BNP) s'est avéré être d'une grande aide dans le diagnostic précoce d'une insuffisance cardiaque. Deux nouvelles études ont récemment été publiées à propos du dépistage précoce de l'insuffisance cardiaque chez les patients à risque – il s'agit des études PONTIAC et STOP-HF. Elles démontrent que les complications cardiaques peuvent être prévenues par le dépistage précoce et que les hospitalisations peuvent être réduites.

L'étude PONTIAC (3) est une étude menée auprès de 300 patients diabétiques qui présentaient des valeurs du NT-proBNP élevées mais aucun signe de maladie cardiaque. 150 participants ont reçu un traitement du diabète standard (groupe de contrôle) et 150 autres participants ont en supplément été pris en charge au sein d'une unité de soins ambulatoires de cardiologie où une dose la plus élevée possible de bêtabloquants et d'antagonistes du SRAA leur a été progressivement administrée (groupe d'intervention). L'objectif était de diminuer de moitié la valeur du NT-proBNP ou d'obtenir une réduction inférieure à la valeur normale.

Cette étude a eu pour résultat une réduction du critère d'évaluation primaire (combinaison d'hospitalisation ou de décès consécutif à une maladie cardiaque après 2 ans) de près de deux tiers au sein du groupe d'intervention. Une deuxième étude, l'étude STOP-HF (4), regroupait quant à elle 1374 patients présen-

tant des facteurs de risque cardiovasculaire issus de 39 cabinets médicaux irlandais. Les participants ont été répartis par randomisation en deux groupes distincts et ont soit bénéficié d'une prise en charge de soins primaires courante (n = 677) ou ont participé à un programme de dépistage précoce avec le dosage du BNP (n = 697).

La valeur du BNP était mesurée une fois par an (groupe de contrôle et groupe d'intervention). Les patients dont la valeur du BNP était de 50 ng/l (pg/ml) ou au-delà ont bénéficié d'une prise en charge interdisciplinaire par leur médecin de famille et un cardiologue. Ils ont reçu plus souvent un traitement aux antagonistes du SRAA.

Les études démontrent que les peptides natriurétiques BNP et NT-proBNP conviennent à l'identification des personnes qui peuvent profiter d'un traitement précoce et intensif parmi des patients présentant des facteurs de risque cardiaque. Les patients pris en charge de manière intensive ont plus rarement développé une maladie cardiaque (insuffisance cardiaque ou dysfonction ventriculaire gauche). Il a été possible de prévenir l'apparition de complications graves chez environ un tiers des patients à risque. Le nombre d'hospitalisations consécutives à des événements cardiaques graves a presque été réduit de moitié.

Les études PONTIAC et STOP-HF ont démontré qu'il était possible de sélectionner les patients présentant un risque cardiaque élevé

grâce à de simples tests de mesure de biomarqueurs (dosage du NT-proBNP ou BNP). Un traitement précoce et intensif permet de prévenir de nombreuses complications et hospitalisations pour ce groupe de patients.

Les valeurs du NT-proBNP et du BNP sont corrélées à la gravité de l'insuffisance cardiaque (5). Les organisations New York Heart Association et American College of Cardiology ont défini ces niveaux de gravité sur la base de symptômes cliniques. (fig. 1) Le dépistage précoce se voit ici accordé un rôle particulier par l'ACC et consiste à définir un stade primaire pour les patients à risque ne présentant aucun symptôme d'insuffisance cardiaque (fig. 1).

A retenir

- Le dosage du NT-proBNP (BNP) permet un dépistage précoce de l'insuffisance cardiaque dès le stade initial et l'initiation d'un traitement précoce correspondant
- Le contrôle du taux de NT-proBNP fait partie du dépistage précoce d'une éventuelle insuffisance cardiaque chez un patient atteint d'hypertension depuis plusieurs années

Littérature:

1. 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
2. Mueller C. B-Type Natriuretic Peptides and the General Practitioner. Journal of the American College of Cardiology Vol. 50, No. 17, 2007
3. Hülsmann M et al.: PONTIAC: NT-proBNP selected Prevention of cardiac events in a Population of diabetic patients without A history of Cardiac disease. A prospective randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 2013. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.069
4. Ledwidge M et al.: Natriuretic Peptide-Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure. The STOP-HF Randomized Trial. JAMA 2013;310(1):66-74
5. Wiecek SI et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: A multi center evaluation. Amer Heart J 2802; 144: 834-839
6. Gaggin HK et al. Heart failure outcomes and benefits of NT-proBNP-guided management in the elderly: results from the prospective, randomized ProBNP outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) study. J Card Fail 2012; 18:626-634
7. Komajda M, Follath F, Swedberg K et al. The EuroHeart failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. Eur Heart J 2003;24:464-474
8. Lee S, Stevens T, Sandberg S et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. J Card Fail 2002;14:149-154
9. Pfisterer M et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy. JAMA 2009;301:383-392
10. Savarese G et al. Natriuretic Peptide-guided therapy in chronic heart failure: a Meta-analysis of 2686 patients in 12 randomized trials. PLoS one 2013;8(3):e58287

Désignation	Stade ACC/AHA	Stade NYHA	NT-proBNP (5)
Risque élevé d'insuffisance cardiaque future, mais aucune maladie cardiaque fonctionnelle ou structurelle	A		83
Maladie cardiaque structurelle, mais sans signe ni symptôme	B	I	235
Symptômes d'insuffisance cardiaque dans le cadre d'un problème cardiaque sous-jacent, mais avec prise en charge médicale sous contrôle		II	459
		III	
Maladie avancée qui requiert une prise en charge hospitalière, une transplantation cardiaque ou des soins palliatifs	D	IV	1119

Fig. 1: Classification de l'insuffisance cardiaque d'après l'organisation NYHA et les critères des organisations American College of Cardiology (ACC) et American Heart Association (AHA)

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

Optimisation thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à l'aide du NT-proBNP

Les peptides natriurétiques revêtent non seulement une grande valeur pour le diagnostic et le dépistage précoce de l'insuffisance cardiaque, mais ils conviennent aussi au suivi de l'évolution et à l'optimisation thérapeutique. Le suivi du NT-proBNP en plus de l'observation des symptômes cliniques et de l'échocardiographie constitue une extension des possibilités diagnostiques. Le NT-proBNP (BNP) s'est d'ores et déjà avéré utile, dans le cadre de diverses études, dans l'optimisation thérapeutique auprès de patients atteints d'une insuffisance cardiaque déjà diagnostiquée.

L'étude PROTECT a démontré que le dosage du NT-proBNP constituait un avantage pour réduire l'incidence de la décompensation cardiaque, de la réhospitalisation et du décès (6). Dans le cadre de cette étude, 151 patients atteints d'insuffisance cardiaque ont été inclus par randomisation à un groupe de traitement standard ou à un groupe de traitement standard avec l'objectif supplémentaire de diminuer les valeurs du NT-proBNP et de ne pas dépasser 1000 ng/l (pg/ml). L'objectif consistait à évaluer si le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique modulé en fonction du taux de NT-proBNP était supérieur au traitement standard.

Sur une période moyenne de suivi de 10 ± 3 mois, une réduction significative du critère d'évaluation primaire de l'ensemble des événements cardiovasculaires a été constatée dans le bras NT-proBNP par rapport au traitement standard (58 événements par rapport à 100 événements, $p=0,009$). Le traitement modulé en fonction du taux de NT-proBNP était supérieur au traitement standard chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque consécutive à une dysfonction systolique: réduction des taux d'événements, amélioration de la qualité de vie et effets favorables sur le remodelage cardiaque (fig. 2). Le registre européen consacré à l'insuffisance cardiaque confirme l'utilisation trop faible de médicaments dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (7).

Ce constat est corroboré par des observations menées auprès de patients ambulatoires atteints d'insuffisance cardiaque chez lesquels une amélioration de la classe NYHA s'était accompagnée d'une réduction des concentrations en BNP de 45%, tandis que les patients dont la classe NYHA était restée la même présentaient des concentrations stables du marqueur (8). Le traitement modulé en fonction du taux de BNP ne permet cependant pas d'améliorer le résultat clinique de tous les patients comme a permis de le constater une étude randomisée, contrôlée et en simple aveugle menée en Suisse auprès de 622 patients atteints de dyspnée (NYHA ≥ 2 sous traitement) (9). Les patients étaient âgés de plus de 60 ans et avaient déjà subi une hospitalisation consécutive à une insuffisance cardiaque l'année précédente. Leur valeur BNP était de ≥ 400 ng/l lorsqu'ils

Au sein du premier groupe, le traitement a été adapté en fonction des symptômes cliniques et l'objectif était d'atteindre ou de passer sous le seuil de la classe 2 de la classification de l'organisation NYHA. Dans l'autre groupe, les médicaments ont été prescrits sur la base des valeurs du BNP. L'objectif était d'atteindre une valeur inférieure à 400 ng/l chez les patients de 75 ans et une valeur inférieure à 800 ng/l chez les patients de plus de 75 ans, et aussi d'atteindre ou de passer sous le seuil de la classe 2 de la classification de l'organisation NYHA.

Le critère d'évaluation principal était l'hospitalisation pour toute cause sous 18 mois et la qualité de vie après 18 mois. Les critères d'évaluation secondaires étaient les causes de décès spécifiques et les motifs d'hospitalisation (insuffisance cardiaque, arythmies, etc.) ainsi que l'effet de l'âge sur le résultat et la tolérabilité.

Cette étude a permis de constater que le traitement modulé en fonction du taux de BNP ne permettait pas d'améliorer le résultat, notamment chez les patients de plus de 75 ans. Cette approche a probablement entraîné un surtraitement et une hausse des effets indésirables chez les patients de plus de 75 ans. Mais le traitement modulé en fonction du taux de BNP a permis d'améliorer les résultats,

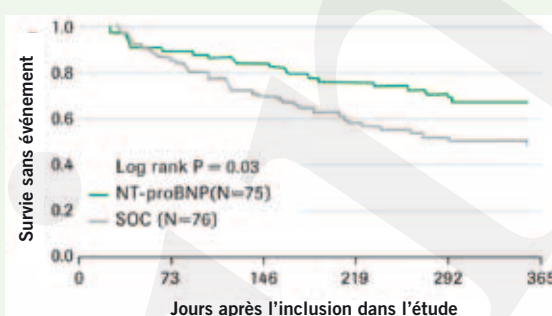


Fig. 2: Le traitement modulé en fonction du taux de NT-proBNP améliore la survie sans événement de 20% par rapport au traitement standard (6)

étaient âgés de moins de 75 ans et de ≥ 800 ng/l, lorsqu'ils étaient âgés de plus de 75 ans. Les patients ont été traités conformément aux directives de la Société Européenne de Cardiologie et des organisations American College of Cardiology/American Heart Association.

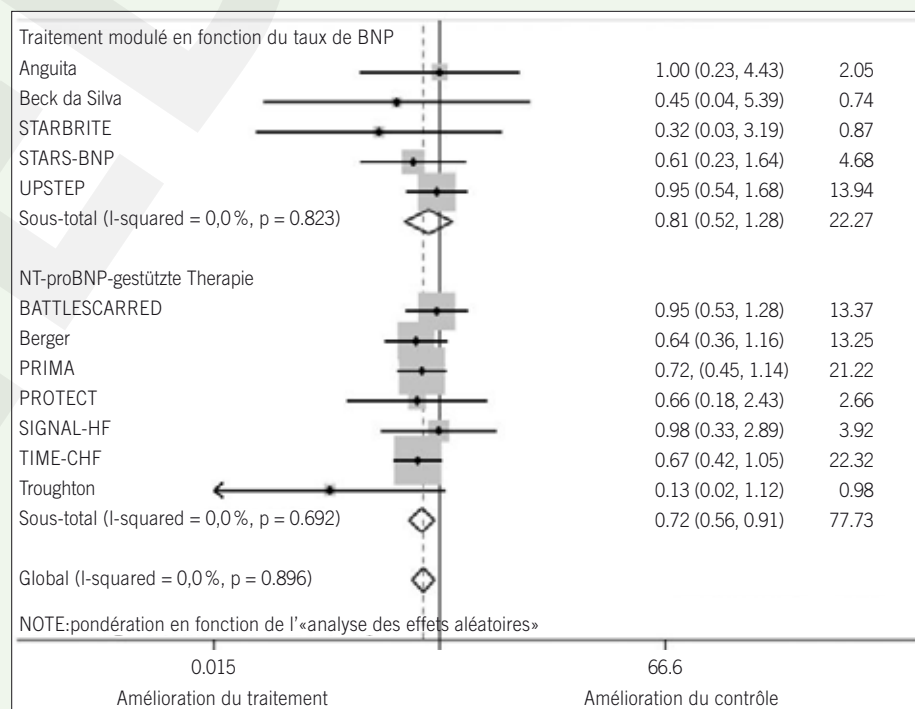


Fig. 3: Traitement de l'insuffisance cardiaque modulé en fonction du taux de BNP ou de NT-proBNP par rapport au traitement modulé en fonction des données cliniques (5)

tats de patients âgés de 60 à 75 ans ($p < 0,02$ pour les interactions).

Méta-analyse du traitement modulé en fonction du taux de NT-proBNP (BNP) par rapport au traitement modulé en fonction des données cliniques

Une méta-analyse de 12 études randomisées réunissant au total 2686 patients atteints d'insuffisance cardiaque chez qui le traitement modulé en fonction du taux de peptides natriurétiques a été examiné en comparaison avec le traitement modulé en fonction des données cliniques confirme l'effet favorable de la modulation thérapeutique en fonction du taux de NT-proBNP (10) (fig. 3).

Cette méta-analyse permet de conclure que l'utilisation de peptides cardiaques dans la modulation du traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque permet une diminution significative de la mortalité et une réduction de la durée d'hospitalisation consécutive

à une insuffisance cardiaque. Le traitement modulé en fonction du taux de NT-proBNP a notamment permis de réduire la mortalité de toutes causes et l'hospitalisation consécutive à une insuffisance cardiaque mais pas toutes les

A retenir

- L'utilisation de peptides cardiaques dans la modulation du traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque permet une diminution significative de la mortalité et une réduction de la durée d'hospitalisation consécutive à une insuffisance cardiaque.
- Une baisse du NT-proBNP est à prévoir en cas de fonctionnement du traitement.
- Le suivi de l'évolution du traitement de l'insuffisance cardiaque à l'aide du NT-proBNP est très important, non seulement pour le résultat du traitement mais aussi pour l'observance du patient.

causes d'hospitalisations, tandis que le traitement modulé en fonction du taux de BNP n'a pas permis de réduire la mortalité ainsi que la morbidité de manière significative. En Suisse, le NT-proBNP est remboursé pour le diagnostic ou l'exclusion d'une insuffisance cardiaque en cas de dyspnée, mais pas encore dans le cadre du suivi thérapeutique. Les expériences positives recueillies avec le traitement modulé en fonction du taux de NT-proBNP ont été confirmées par le médecin praticien par le Dr Philippe Meyer, cardiologue à Genève, pour les médecins exerçant en cabinet également.

IMPRESSUM

Rapport et entretien:

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

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Soutien de: Roche Diagnostics (Suisse) SA

© Aerzteverlag medinfo AG, Erlenbach

Entretien avec Dr Philippe Meyer



? Quel est l'effet d'un diagnostic précoce de l'insuffisance cardiaque dans le cadre de la thérapie?

Dr Meyer: Idéalement, il faudrait pouvoir diagnostiquer une dysfonction ventriculaire gauche systolique avant même qu'elle ne soit symptomatique et donc que l'insuffisance cardiaque soit déclarée, car le traitement à ce stade par les bêtabloquants ou les IEC a été prouvé efficace. Le plus tôt on intervient, le meilleur sera le pronostic.

? Est-il possible de diagnostiquer l'insuffisance cardiaque déjà au stade NYHA I ?

Dr Meyer: Un patient au stade I de la classification NYHA est asymptomatique et donc, au sens strict, ce ne peut être un patient atteint d'insuffisance cardiaque à moins qu'il n'ait été symptomatique auparavant. La dysfonction ventriculaire gauche systolique peut être diagnostiquée au stade asymptomatique, mais c'est en général une découverte fortuite.

? Est-ce que l'insuffisance cardiaque est-elle guérissable?

Dr Meyer: Rarement. Les causes curables les plus fréquentes sont les valvulopathies. La revascularisation coronarienne peut aussi parfois guérir une insuffisance cardiaque d'origine ischémique. Finalement, la correction d'une arythmie peut aussi traiter définitivement l'insuffisance cardiaque dans certains cas.

? Est-ce que le coût total dans le système de santé peut être réduit grâce à la détection précoce?

Dr Meyer: A ma connaissance, aucune étude n'a évalué l'impact d'un programme de dépistage précoce de l'insuffisance cardiaque et encore moins son rendement économique.

? Pour quels groupes de patients recommandez-vous un dépistage avec NT-proBNP?

Dr Meyer: Chez les patients présentant une dyspnée avec une probabilité relativement faible d'insuffisance cardiaque. Cela signifie des patients avec des symptômes d'insuffisance cardiaque peu sensibles et spécifiques.

? Qu'est-ce que recommanderiez-vous à un médecin de famille?

Dr Meyer: Il est très important d'approfondir l'anamnèse du patient. 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 plus probable. La présence d'antécédents de maladie cardiovasculaire, de facteurs de risque cardiovasculaire sont bien entendu aussi des éléments à prendre en compte. 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.

? Comment trouver le meilleur traitement pour vos patients atteints d'insuffisance cardiaque ?? Quel est le bénéfice par le suivi du traitement avec NT-proBNP?

Dr Meyer: L'élaboration et la titration du traitement médicamenteux se fait essentiellement sur la base des symptômes, de l'examen clinique et de l'évolution des paramètres échocardiographiques. Le suivi par les peptides natriurétiques n'est pas encore validé par des études scientifiques. Cependant, je dois avouer que personnellement je les utilise fréquemment en pratique clinique pour évaluer plus finement l'évolution de mes patients.

? Comment le médecin de famille et le cardiologue peuvent coopérer pour l'optimisation de la thérapie?

Dr Meyer: Le problème qui survient souvent en Suisse, c'est que le médecin de famille pense que c'est le rôle du cardiologue de décider de l'introduction des différents médicaments de l'insuffisance cardiaque et à l'inverse, les cardiologues pensent que les médecins de famille sont mieux placés pour suivre les patients et optimiser le traitement. Au total, les patients reviennent souvent à l'hôpital avec un traitement qui est resté identique à celui de la dernière hospitalisation et donc clairement sous-optimal. A mon sens, le médecin de famille peut gérer le traitement et son optimisation sur la base d'indications que lui donne au départ le spécialiste. La décision du recours à la thérapie de resynchronisation cardiaque ou au défibrillateur est en revanche du ressort du spécialiste.

? Est-ce que les frais peuvent être épargnés dans le système de santé par ces contrôles intermédiaires par le médecin de famille?

Dr Meyer: Très probablement, même si je n'ai pas lu d'études sur ce sujet.

? Une comparaison des valeurs de laboratoire d'essais avec ceux des grands laboratoires n'est possible que chez Roche, parce que le test NT-proBNP du système POC Cobas h 232 est basé sur le même enzyme que le test Elecsys NT-proBNP des grands laboratoires. Quelle est l'importance de cela?

Dr Meyer: Je ne suis pas expert de ce type de mesure et ne peut pas me prononcer sur ce point. En revanche, un élément me paraît important. Le LCZ696, médicament combinant le valsartan (antagoniste de l'angiotensine II) et le sacubitril (inhibiteur de la néprilysine) vient de démontrer dans l'étude PARADIGM-HF des bénéfices importants en terme de morbi-mortalité chez les insuffisants cardiaques. Le BNP est justement dégradé par la néprilysine si bien que les taux de BNP chez ces patients ne sont plus le reflet unique de la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Si ce médicament se généralise, ce qui devrait être le cas, les laboratoires devront utiliser le NT-proBNP exclusivement.