

Mémoire de Maîtrise en médecine No 4371

NT-proBNP: Bilan de la demande d'analyse au CHUV et proposition d'optimisation de la prescription

NT-proBNP: Assessment of the analysis demand at the CHUV
and proposal for optimization of the prescription

Etudiante

Aubry Céline

Tuteur

Dr Boulat Olivier
Service de Chimie Clinique

Co-tuteur

Dr Bardy Daniel
Service de Chimie Clinique

Expert

Dr Lamy Olivier
Dpt de Médecine Interne

Lausanne, février 2017

TABLE DES MATIERES

1	Abstract.....	3
2	Introduction	4
2.1	Champs d'application des peptides natriurétiques de type B.....	4
2.2	Paramètres influençant les concentrations de BNP et de NT-proBNP	5
2.3	L'insuffisance cardiaque et son diagnostic	5
3	Guidelines de l'utilisation du BNP et du NT-proBNP pour l'insuffisance cardiaque	6
3.1	European Society of Cardiology 2012 et 2016 (ESC)	6
3.2	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACCF/AHA) 2013	7
3.3	The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFSA) 2017	8
4	Objectifs	10
4.1	Recommandations à vérifier	10
5	Méthodologie.....	11
5.1	Recherche de littérature	11
5.2	Méthode de l'analyse du NT-proBNP au CHUV	11
5.3	Construction de la base de données	11
5.4	Analyses de la base de données.....	12
6	Résultats	13
6.1	Caractéristiques générales.....	13
6.2	Combien y a-t-il d'analyses de NT-proBNP par patients et par séjour ?	14
6.3	Quel est le délai entre deux analyses de NT-proBNP ?	15
6.4	Quels sont les résultats de ces analyses ?	15
6.5	Différences de performances de quatre systèmes seuils : CHUV, Roche Elecsys, Chenevier-Gobeaux et ICON Study	16
7	Discussion et conclusion	17
7.1	Discussion.....	17
7.2	Conclusion	20
8	Remerciements	21
9	Bibliographie	22
10	Annexes	i-ii

1 ABSTRACT

INTRODUCTION

L'optimisation de la prescription des analyses est un objectif pour la qualité des soins et pour le contrôle des coûts de la santé. Le NT-proBNP est un marqueur biologique sanguin utilisé pour le diagnostic, le pronostic et le management du traitement de l'insuffisance cardiaque. En 2015, cette analyse a été faite 8'000 fois au CHUV, représentant 560'000 frs en tarification fédérale. Une observation de la pratique de la prescription de cette analyse au CHUV permettra de vérifier la compliance par rapport aux recommandations actuelles.

METHODE

Ce travail est une étude quantitative rétrospective basée sur la réutilisation de données personnelles liées à la santé. Ces informations sont extraites de MOLIS, AXYA et SOARIAN.

- Critères d'inclusion : tous les patients hospitalisés dans les services de cardiologie (CAR), pneumologie, médecine interne (MIA), urgences (URG), PMU-pneumologie, PMU-cardiologie, PMU-Centre de médecine générale entre le 01.01.16 et le 31.12.16 ayant bénéficié d'un dosage de NT-proBNP et dont le consentement général (CG) du CHUV a été signé.

- Critères d'exclusion : patients dont le CG n'est pas signé, absence des codes CIM-10.

Les guidelines de European Society of Cardiology ESC 2012 (1) et ESC 2016 (2), The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines (ACCF/AHA 2013) (3) et The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFSA 2017) (4) ont été étudiées et comparées à la pratique des services du CHUV reflétée par l'analyse de la base de données.

RESULTATS

Les données de 732 patients (39.5% de femmes et 60.5% d'hommes) correspondant à 946 séjours et à 1124 dosages de NT-proBNP ont été analysées et mises en regard des codes diagnostic CIM-10 disponibles. 47.9% des dosages de NT-proBNP sont accompagnés du code CIM-10 « I50 » correspondant au diagnostic d'insuffisance cardiaque.

1.30 ± 0.82 (moyenne ± écart-type) mesure de NT-proBNP est faite par séjour en CAR, 1.02 ± 0.16 aux URG, 1.25 ± 0.65 en MIA et 1.13 ± 0.35 en gériatrie (GER). Il s'écoule en moyenne 76 jours entre deux analyses de NT-proBNP (tous services confondus) chez un même patient bénéficiant en moyenne de 1.55 ± 1.61 analyse (CAR), 1.31 ± 0.73 (URG), 1.36 ± 0.75 (MIA) et 1.13 ± 0.35 (GER). Les moyennes d'âge par service sont : CAR : 67.7 ± 12.6, URG : 75.5 ± 12.1, MIA : 72.6 ± 13.1, GER : 85.0 ± 6.7. Les moyennes d'eGFR (ml/min/1.73 m²) par service sont : CAR : 49.4 ± 13.5, URG : 48.2 ± 14.3, MIA : 49.1 ± 15.0, GER : 39.3 ± 10.2.

CONCLUSION

Au vu des moyennes du nombre d'analyses du NT-proBNP par séjour et par patient, les quatre services (CAR, URG, MIA, GER) semblent appliquer les guidelines américaines selon lesquelles, les dosages répétés pour le suivi du traitement de l'insuffisance cardiaque et son pronostic ne sont pas recommandés.

On peut supposer que les guidelines pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque sont également suivies et qu'ainsi les algorithmes de l'ESC 2012/2016 sont utilisés au CHUV. Afin de vérifier cette hypothèse, il serait nécessaire de récolter certaines informations directement dans les dossiers patients : signes cliniques, symptômes, antécédents médicaux, présence d'une échocardiographie et d'un électrocardiogramme. De plus, l'état aigu ou chronique de la maladie serait à connaître afin d'utiliser les seuils adéquats dans chaque situation. Des entretiens avec les médecins cadres permettraient de se rendre compte de la pratique réelle de chaque service et ainsi de mieux la comparer aux recommandations actuelles.

MOTS CLES : NT-proBNP, peptides natriurétiques de type B, insuffisance cardiaque, recommandations

2 INTRODUCTION

Le Brain Natriuretic Peptide a été découvert pour la première fois dans des cerveaux de porc. Il se retrouve chez l'humain principalement au niveau du ventricule gauche. Lors d'une surcharge de pression, les cardiomyocytes synthétisent le proBNP, préhormone de 108 acides aminés. Cette dernière est ensuite scindée en BNP actif (32 acides aminés) et en NT-proBNP inactif (76 acides aminés) en proportions équimolaires. Le BNP ayant une demi-vie plus courte que le NT-proBNP (20 minutes contre 120 minutes respectivement), les taux sanguins de NT-proBNP sont plus élevés. Les effets du BNP sont multiples : diurétique, natriurétique, vasodilatateur périphérique, diminution de la sécrétion de rénine et d'aldostérone et inhibition du système nerveux sympathique. Le NT-proBNP est éliminé principalement par voie rénale, alors que le BNP est détruit par une endopeptidase (5,6).

2.1 Champs d'application des peptides natriurétiques de type B

D'après la littérature, ces biomarqueurs ont trois champs principaux d'utilisation : le diagnostic, le pronostic et le management du traitement de l'insuffisance cardiaque. Les revues systématiques (7–9) et l'interview de Lin et al. (6) n'ont mis en évidence aucune différence significative dans l'utilisation du NT-proBNP plutôt que du BNP.

2.1.1 Diagnostic de l'insuffisance cardiaque

De par une haute sensibilité et une forte valeur prédictive négative, une concentration sanguine basse des peptides natriurétiques de type B permet d'exclure l'insuffisance cardiaque (1–4,6–13). De plus, combiner le dosage du biomarqueur à la clinique augmente la sensibilité du diagnostic (11). Le BNP et le NT-proBNP ont tous les deux également une bonne performance diagnostique au cabinet du médecin généraliste dans l'identification des personnes à risque de développer une insuffisance cardiaque (14).

Selon la revue systématique de Hill et al. (7), plusieurs seuils diagnostics proposés ont été plus ou moins étudiés et approuvés. Par exemple, pour le BNP, le seuil de 100 pg/mL est bien accepté contrairement aux seuils de Roche Elecsys System pour le NT-proBNP (< 75 ans : 125 pg/mL, > 75 ans : 450 ml/pg) qui ont été moins étudiés.

2.1.2 Pronostic de l'insuffisance cardiaque

La valeur absolue de BNP à la sortie de l'hôpital est un prédicteur de mortalité (15,16). De même, une diminution du taux de BNP de plus de 46% entre l'admission et la sortie de l'hôpital est une valeur pronostic négative forte pour de futurs événements cardiovasculaires (15).

Une concentration de NT-proBNP au-delà de 5180 pg/mL est un fort facteur de prédiction de mortalité dans les 76 jours pour les patients se présentant aux urgences avec une insuffisance cardiaque aiguë (17).

Les auteurs de la revue systématique de Oremus et al. (8) concluent que les peptides natriurétiques de type B ont une forte valeur pronostic en termes de morbidité (insuffisance cardiaque débutante, fibrillation auriculaire) et de mortalité (toutes causes confondues, causes cardiovasculaires et mort cardiaque subite). Néanmoins, les protocoles d'utilisation ne sont pas encore suffisamment établis.

2.1.3 Management du traitement de l'insuffisance cardiaque

La thérapie guidée par le dosage du BNP diminue toutes causes confondues de mortalité chez les patients insuffisants cardiaque et principalement chez les moins de 75 ans (18,19). Cependant, il manque encore des études robustes afin d'approuver l'utilisation des peptides natriurétiques de type B dans le management du traitement de l'insuffisance cardiaque (6,8).

2.2 Paramètres influençant les concentrations de BNP et de NT-proBNP

2.2.1 L'âge

Les concentrations plasmatiques des peptides natriurétiques de type B augmentent avec l'âge (7,8). Tandis que le seuil de 100 pg/mL pour le BNP a une bonne sensibilité, indépendamment de l'âge (12), ICON Study (17) propose une adaptation des seuils d'inclusion en fonction de l'âge pour le NT-proBNP (< 50 ans : 450 pg/mL, 50-75 ans : 900 pg/mL, > 75 ans : 1800 pg/mL). Un seuil d'exclusion à 300 pg/mL est également établi.

Chenevier-Gobeaux et al. (20) ont mis en évidence des taux de BNP significativement plus hauts chez les patients de plus de 85 ans. Les auteurs proposent ainsi des seuils différents suivant l'âge. Pour le BNP : 290 pg/mL (> 85 ans), 270 pg/mL (< 85 ans). Pour le NT-proBNP : 2800 pg/mL (> 85 ans), 1700 pg/mL (< 85 ans).

2.2.2 La fonction rénale

Les concentrations plasmatiques des peptides natriurétiques de type B augmentent avec l'altération de la fonction rénale. Toutefois, il n'y a pas de consensus sur l'adaptation des seuils (7,8). Selon Van Kimmende et al. (21), la concentration du BNP ou du NT-proBNP est principalement déterminée par la fonction cardiaque lorsque la filtration glomérulaire est supérieure à 30 mL/min/1.73m². Ainsi, une augmentation du BNP ou de NT-proBNP chez les patients insuffisants rénaux est d'abord dû à un problème cardiaque.

2.2.3 Le genre

Il n'y a pas de différence de concentration des peptides entre les hommes et les femmes (7,8).

2.2.4 L'ethnie

Les performances diagnostiques des biomarqueurs ne sont pas influencées par les origines ethniques (8). Cependant, les patients insuffisants cardiaques asiatiques et africains ont des concentrations de BNP plus hautes que les caucasiens et hispaniques (22).

2.2.5 L'indice de masse corporelle (IMC)

La concentration des peptides natriurétiques diminue avec l'obésité (23).

2.3 L'insuffisance cardiaque et son diagnostic

L'insuffisance cardiaque définit un état dans lequel le cœur n'assure plus un débit sanguin suffisant à l'ensemble du corps (1,2,24). Du point de vue épidémiologique, la prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte est de 1-2% dans les pays-développés (1-3). En Suisse, sur 100000 habitants, 140 sont touchés par cette maladie (25). Le pronostic est associé à une mortalité de 50% à 5 ans après le diagnostic (3).

Les symptômes et signes de l'insuffisance cardiaque sont non spécifiques (1,2,24) et rendent le diagnostic d'autant plus difficile, principalement aux stades précoces (1). Les cliniciens doivent ainsi recourir à des examens complémentaires. Tandis que l'électrocardiogramme et la radiographie du thorax aiguillent le médecin, l'échocardiographie est l'examen paraclinique de premier choix pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque (1,26). Depuis maintenant une quinzaine d'années, les peptides natriurétiques de type B sont les marqueurs biologiques les plus utilisés dans la pratique pour le diagnostic et le suivi des patients insuffisants cardiaque (27,28).

3 GUIDELINES DE L'UTILISATION DU BNP ET DU NT-PROBNP POUR L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

3.1 European Society of Cardiology 2012 et 2016 (ESC)

Il est recommandé (I/A en 2016 (2), IIa/C en 2012 (1), pour les détails de cette classification, voir en annexes la Figure 9 et la Figure 10), chez tous patients se présentant aux urgences pour une dyspnée et une suspicion d'insuffisance cardiaque aiguë (apparition des symptômes et/ou signes d'insuffisance cardiaque pour la première fois ou exacerbation d'une insuffisance cardiaque chronique) de doser les peptides natriurétiques afin de différencier une insuffisance cardiaque aiguë d'une cause non cardiaque à la dyspnée.

Pour l'évaluation initiale d'un patient nouvellement diagnostiqué d'une insuffisance cardiaque, le dosage du NT-proBNP ou BNP devrait être considéré conjointement à d'autres paramètres (IIa/C (2)) : hémoglobine et leucocytes, Na, K, urée, Créatinine et eGFR, ASAT, ALAT, γ GT, glucose, HbA1c, profil lipidique, TSH, ferritine et la saturation de la transferrine. Ce « pack » d'analyses permet de détecter des causes réversibles ou irréversibles d'insuffisance cardiaque et de comorbidités, ainsi que d'évaluer la pertinence de thérapies spécifiques.

L'ESC 2012 (1) et l'ESC 2016 (2) différencient une prise en charge pour l'insuffisance cardiaque en situation « non-aiguë » d'une situation « aiguë ». Un algorithme de l'ESC 2012 (1) pour la prise en charge d'une suspicion d'insuffisance cardiaque se trouve en annexes (Figure 12). La situation « non-aiguë » est valable pour les cas où les symptômes et les signes apparaissent pour la première fois sans facteur de gravité (2). L'insuffisance cardiaque aiguë, par définition, englobe les cas où les symptômes et signes surviennent de manière brutale pour la première fois (insuffisance valvulaire aiguë, tamponnade, dysfonction myocardique aiguë d'origine ischémique, inflammatoire ou toxique) ou lors d'une exacerbation rapide d'une insuffisance cardiaque chronique pour différentes raisons (infections, hypertension non contrôlée, arythmie, non adhérence médicamenteuse). C'est une condition médicale potentiellement mortelle exigeant une évaluation et un traitement en urgence (2).

L'ESC 2016 (2) a élaboré un algorithme (voir Figure 13 en annexes) pour la prise en charge d'une suspicion d'insuffisance cardiaque dans un contexte non-aigu, au cabinet du généraliste par exemple. En premier lieu, la probabilité d'insuffisance cardiaque, basée sur les symptômes, les signes cliniques, les antécédents du patients et un électrocardiogramme, doit être évaluée. Si tout revient normal, l'insuffisance cardiaque est peu probable. Par contre si au moins un élément se révèle anormal, le dosage des peptides natriurétiques est indiqué. Si le résultat est inférieur à 125 pg/mL (35 pg/mL pour le BNP), l'insuffisance cardiaque est peu probable et d'autres diagnostics sont à considérer. Néanmoins, si la concentration dépasse le seuil, une échocardiographie est nécessaire afin de clarifier le diagnostic. A noter que la sensibilité et la spécificité du diagnostic d'insuffisance cardiaque chez les patients en situation non aiguë sont plus faibles que pour les patients en exacerbation. Des seuils plus bas ont été alors établis afin d'augmenter la sensibilité des tests et éviter les faux-négatif (1).

Dans le cas d'une insuffisance cardiaque aiguë, il est capital de commencer le traitement le plus vite possible. Les investigations doivent également se faire rapidement. Une radiographie du thorax permet de mettre en évidence une congestion veineuse pulmonaire, un œdème alvéolaire ou interstitiel, une cardiomégalie ou la présence d'autres maladies d'origines non cardiaques. L'électrocardiogramme occupe une grande place dans l'exclusion de l'insuffisance cardiaque de par sa forte valeur prédictive négative et sa haute sensibilité (89%). Un ultrason du cœur doit être réalisé optimalement dans les 48h après l'admission d'un patient avec une nouvelle insuffisance cardiaque aiguë ou dont la fonction cardiaque est inconnue. En cas d'instabilité hémodynamique (choc cardiogène) ou si des anomalies structurelles ou

fonctionnelles mortelles sont suspectées (dissection aortique, régurgitation valvulaire aiguë,...), l'échocardiographie doit se faire immédiatement.

En situation aiguë, il est possible de doser le MR-proANP à la place du BNP ou NT-proBNP. Les seuils à considérer sont plus haut que dans un contexte non-aigu : 100 pg/mL (BNP), 300 pg/mL (NT-proBNP), 120 pg/mL (MR-proANP).

Il est important de souligner que la concentration des peptides natriurétiques peut être réduite dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée, par les traitements (1), dans les cas d'insuffisance cardiaque terminale décompensée, dans l'insuffisance cardiaque aiguë droite et dans l'œdème pulmonaire flash (2). A contrario, une valeur de BNP ou NT-proBNP peut être faussement élevée pour différentes raisons exposées dans le Tableau 1 (1–4) :

Causes cardiaques	Causes non cardiaques
- Insuffisance cardiaque	- Age avancé (> 75 ans)
- Syndrome coronarien aigu	- Accident vasculaire cérébral
- Myocardite	- Hémorragie sous-arachnoïdienne
- Hypertrophie du ventricule gauche	- Insuffisance rénale
- Cardiomyopathie hypertrophique ou restrictive	- Insuffisance hépatique (cirrhose avec ascite)
- Maladies du péricarde	- Embolie pulmonaire
- Valvulopathie	- Hypertension pulmonaire
- Cardiopathie congénitale	- BPCO
- Tachyarythmies atriale ou ventriculaire	- Syndrome des apnées du sommeil
- Contusion cardiaque	- Syndrome paranéoplasique
- Cardioversion, choc de défibrillateur automatique implantable	- Infections sévères (sepsis, pneumonie)
- Chirurgie cardiaque	- Brûlures sévères
	- Anémie
	- Dysfonctions métaboliques et hormonales sévères (acidocétose diabétique, thyrotoxicose)
	- Toxiques (chimiothérapie,...)

Tableau 1 Causes d'élévation de la concentration des peptides natriurétiques

Une évaluation des seuils proposés par l'ESC 2012 (1) a conclu qu'ils avaient une excellente capacité à exclure l'insuffisance cardiaque. En effet, pour le seuil de 100 pg/mL du BNP, la sensibilité et la VPN sont respectivement de 95% et 94%. Pour le seuil de 300 pg/mL du NT-proBNP, la sensibilité est de 99% et la VPN de 98% (9).

3.2 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACCF/AHA) 2013

Biomarker, Application	Setting	COR	LOE
Natriuretic peptides			
Diagnosis or exclusion of HF	Ambulatory, Acute	I	A
Prognosis of HF	Ambulatory, Acute	I	A
Achieve GDMT	Ambulatory	Ila	B
Guidance for acutely decompensated HF therapy	Acute	Ilb	C

Figure 1 Classes de recommandation et niveaux d'évidence de l'ACCF/AHA 2013 pour l'utilisation des peptides natriurétiques de type B

Les guidelines américaines de 2013 (3) (Figure 1), que ce soit en ambulatoire ou en aigu, recommandent le dosage des peptides natriurétiques de type B pour le diagnostic et le pronostic de l'insuffisance cardiaque (I/A).

En ambulatoire, le BNP et le NT-proBNP peuvent être raisonnablement utilisés pour le management du traitement (IIa/B). Par contre, dans un contexte aigu, leur utilité n'est pas établie (IIb/C).

3.3 The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFSA) 2017

La Figure 2 (4) résume les niveaux d'évidence et les classes de recommandations attribués par les guidelines de ACC/AHA/HFSA 2017 pour le dosage du BNP et du NT-proBNP. Les couleurs correspondent à la classe de recommandation (COR) (voir Figure 11 en annexes). Les autres biomarqueurs des lésions myocardiques ou de la fibrose sont : récepteur ST2, Galectin-3, la troponine hautement sensible. « ADHF » signifie « acute decompensated heart failure », « ED » pour « emergency department », « HF » pour « heart failure », « pts » pour « patients ».

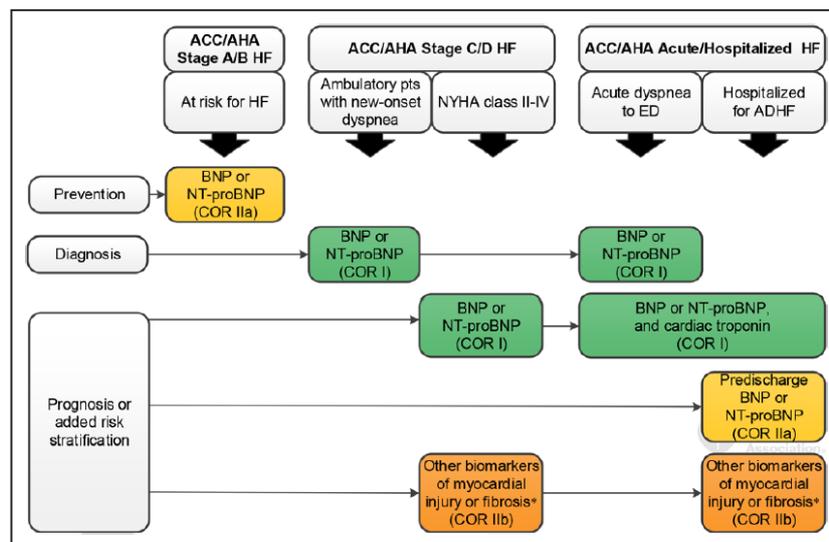


Figure 2 Classes de recommandation (COR) de l'ACC/AHA/HFSA 2017 pour l'utilisation des peptides natriurétiques de type B

Ci-dessous la classification de l'insuffisance cardiaque utilisée dans ce tableau :

- Stade A : A haut risque de développer une insuffisance cardiaque, pas de symptôme, pas de signe, pas d'anomalie structurelle ou fonctionnelle
- Stade B : Anomalies structurelles sans symptômes ni signes d'insuffisance cardiaque
- Stade C : Insuffisance cardiaque symptomatique avec anomalies structurelles sous-jacentes
- Stade D : Anomalies structurelles avancées avec symptômes sévères au repos malgré un traitement optimal.

Un nouveau champ d'utilisation des peptides natriurétiques de type B émerge. En effet, le dosage de ces biomarqueurs chez les patients à risque d'insuffisance cardiaque peut raisonnablement prévenir le développement de cette maladie (IIa/B-R). Cependant il est difficile de standardiser une telle indication au vu des multiples définitions du risque d'insuffisance cardiaque, des nombreuses stratégies et traitements pour la réduction de ce risque, des prévalences divergentes selon les populations et du temps variable avant l'apparition de la maladie. Afin de déterminer le rapport coût-efficacité, l'impact sur la qualité de vie et sur la mortalité, il est nécessaire de faire des études supplémentaires.

Pour les patients se présentant avec une dyspnée, le dosage du BNP ou du NT-proBNP est recommandé afin de conforter ou d'exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque que ce soit dans un contexte ambulatoire ou aux urgences (I/A). La sensibilité étant plus grande que la spécificité le dosage permet principalement d'exclure le diagnostic. Cependant au vue d'une

bonne valeur prédictive positive, une concentration élevée peut raisonnablement appuyer le diagnostic d'insuffisance cardiaque. A savoir que la concentration des peptides natriurétiques peut être accrue pour d'autres raisons (voir Tableau 1, page 7).

La mesure du BNP ou du NT-proBNP est recommandée pour établir le pronostic ou la gravité de l'insuffisance cardiaque chronique (I/A). Dans le cas d'une décompensation cardiaque aiguë, la concentration des peptides natriurétiques de type B ou de la troponine permet de déterminer le pronostic. Néanmoins, les patients insuffisants cardiaques avancés avec un mauvais pronostic ou avec des concentrations de BNP ou NT-proBNP constamment élevées ne requièrent pas de dosages. Une approche individualisée de la prise en charge reste essentielle.

Un dosage du BNP ou du NT-proBNP au début et à la fin de l'hospitalisation pour une insuffisance cardiaque semble utile afin d'établir le pronostic (IIa/B-NR). En effet, la concentration et la cinétique des biomarqueurs sont de forts prédicteurs du risque de décès ou de réhospitalisation : une diminution de la concentration de NT-proBNP durant l'hospitalisation parle pour un meilleur devenir pour le patient comparé à des valeurs qui restent hautes voire augmentent. Cependant, il serait nécessaire de mener une étude prospective à grande échelle afin de déceler le seuil le plus adapté ou la diminution relative de la concentration à viser. Cette stratégie d'élaboration du pronostic ne doit pas engendrer des mesures répétées et inutiles durant l'hospitalisation, le jugement clinique reste indispensable.

Doser des biomarqueurs témoins de la fibrose ou de lésions du myocarde comme le récepteur soluble ST2, la galectine-3 ou la troponine T hypersensible est à considérer pour la stratification du risque dans l'insuffisance cardiaque. En effet, combiner ces marqueurs avec les peptides natriurétiques permet d'augmenter la valeur pronostique du BNP et du NT-proBNP (IIb/B-NR).

Tandis que les guidelines américaines de 2013 (3) jugeaient raisonnable l'utilisation des peptides natriurétiques dans le management du traitement de l'insuffisance cardiaque en ambulatoire, l'ACC/AHA/HFSA 2017 ne recommande pas l'utilisation du BNP ou du NT-proBNP pour le suivi du traitement que ce soit en ambulatoire ou en milieu hospitalier. Il n'y a pas non plus d'évidences pour affirmer que les dosages de BNP ou de NT-proBNP en série diminuent le taux d'hospitalisation ou de mortalité (4).

4 OBJECTIFS

L'optimisation de la prescription des analyses est un objectif pour la qualité des soins et pour le contrôle des coûts de la santé. Selon l'Office fédéral de la Statistique (29), la population suisse vieillit et c'est cette même population qui est la plus touchée par l'insuffisance cardiaque (25). En effet, la prévalence peut atteindre des taux de plus de 10% entre 70 et 80 ans (1,3,24,30). En 2015, le laboratoire du CHUV a dosé environ 8'000 fois le NT-proBNP entraînant un coût de 560'000 frs en tarification fédérale. Au vu de la projection de l'augmentation de la prévalence de l'insuffisance cardiaque pour les prochaines années, une recrudescence des demandes d'analyses de NT-proBNP est attendue.

De ce fait, il semble ainsi intéressant et judicieux d'observer la prescription de l'analyse du NT-proBNP au CHUV dans le contexte de l'insuffisance cardiaque et de la comparer aux recommandations de ESC 2012 (1) et 2016 (2), de ACCF/AHA 2013 (3) et de ACC/AHA/HFSA 2017 (4).

4.1 Recommandations à vérifier

Pour le diagnostic :

- Analyse du NT-proBNP lors de dyspnée, *ESC 2012 (IIa/C), ESC 2016, ACCF/AHA 2013 et ACC/AHA/HFSA 2017 (I/A)*
- Utilisation de l'algorithme de l'ESC 2012 et 2016

Pour le pronostic :

- Utilisation du NT-proBNP pour le pronostic, *ESC 2012 (IIa/C), ACCF/AHA 2013 (I/A), ACC/AHA/HFSA 2017 (I/A)*
- Dosage du NT-proBNP au début et à la fin de l'hospitalisation pour le pronostic, *ACC/AHA/HFSA 2017 (IIa/B-NR)*
- Pas de dosage répété, *ACC/AHA/HFSA 2017*

Pour le management du traitement :

- Dosage du NT-proBNP pour ajuster le traitement, *ACCF/AHA 2013 IIb/C pour aigu, IIa/B pour chronique (ambulatoire). Non recommandé par ACC/AHA/HFSA 2017*
- Pas de dosage répété, *ACC/AHA/HFSA 2017*

A noter que la base de données est composée des analyses de NT-proBNP du 1^{er} janvier au 31 décembre 2016. Les recommandations américaines de 2017 (4) n'étaient alors pas encore éditées et les recommandations européennes de 2016 (2) n'ont été publiées qu'en mai 2016. Néanmoins, il est tout de même relevant de voir si la pratique des services du CHUV reflétaient déjà les futures nouvelles recommandations.

5 MÉTHODOLOGIE

Ce travail est une étude quantitative rétrospective basée sur la réutilisation de données personnelles liées à la santé avec consentement (art 24 ORH). Le protocole a été validé par la Commission cantonale d'Ethique de la Recherche sur l'être humain (CER-VD).

5.1 Recherche de littérature

La recherche d'articles s'est effectuée via les moteurs de recherches « Pubmed » et « Google Scholar » avec l'utilisation des mots-clés suivants : « BNP », « NT-proBNP », « Brain Natriuretic Peptid », « heart failure », « emergency care », « emergency department », « diagnostic », « prognosis », « treatment management ». Les guidelines de l'European Society of Cardiology (ESC) 2012 (1) et 2016 (2), les guidelines de The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines 2013 (ACCF/AHA) (3) et The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America 2017 (ACC/AHA/HFSA) (4) ont ensuite été étudiées.

La fiche technique du kit de l'analyse du NT-proBNP (05.2012, version 7) et le document du laboratoire du CHUV sur le NT-proBNP (09.2014, version 2.0) ont été fournis par le Dr Boulat.

5.2 Méthode de l'analyse du NT-proBNP au CHUV

Au CHUV, le NT-proBNP est mesuré à partir de plasma sur héparinate de lithium via l'analyseur « cobas 8000 / 602, Roche Diagnostics ». C'est un test immunologique par électrochimiluminescence (ECLIA) utilisant deux anticorps monoclonaux de souris spécifiques anti-NT-proBNP. La concentration du NT-proBNP est stable durant 48h. Après 18 minutes d'analyses, le résultat est obtenu en ng/l. Le domaine de mesure se situe entre 5 et 35000 ng/l ou 70000 après dilution 1/2. Les résultats inférieurs à 50 ng/l sont notés « < 50 ng/l » dans MOLIS. Les intervalles de références pour les adultes en vigueur au CHUV sont présentées dans le Tableau 2 (voir page suivante).

5.3 Construction de la base de données

Pour établir la base de données, aucun patient n'est contacté. Des données médicales, administratives et biologiques de patients hospitalisés au CHUV du 01.01.2016 au 31.12.2016 sont extraites via MOLIS (Système informatique du laboratoire) et AXYA (Système informatique de l'hôpital) suivant les critères d'inclusion et d'exclusion ci-dessous :

Les critères d'inclusion :

- Tous les patients hospitalisés dans les services du CHUV entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2016 ayant bénéficié d'une analyse NT-proBNP
- Patients ayant signé le consentement général du CHUV, ce dernier devant figuré dans les données enregistrées

Les critères d'exclusion :

- Patients dont le consentement général du CHUV n'est pas signé
- Absence des codes diagnostics (CIM-10) enregistrés

Tous les patients et séjours ayant bénéficié d'un test NT-proBNP dans les services de CAR (cardiologie), PNE (pneumologie), 1PN (PMU-pneumologie), MIA (médecine interne), URG (urgences), 1CR (PMU-cardiologie) et 1CG (PMU-Centre de médecine générale) entre le 1 janvier et le 31 décembre 2016 ont été identifiés dans MOLIS. Les valeurs de créatinine et de GFR disponibles sont également extraites de MOLIS. A partir de cette liste, tous les patients qui ont accepté le Consentement Général sont sélectionnés et les informations des dossiers

patients (poids, taille) sont obtenus depuis SOARIAN. Les diagnostics (codes CIM-10) sont extraits de « AXYA – Diag » et les informations des mouvements des patients de « AXYA – Mvt ». Enfin, les identifiants ont été codés et la table de correspondance est conservée par Monsieur Pierre Chodanowski.

La base de données comporte 29945 entrées composées de 810 patients avec le sexe, l'âge et la date de décès si existante, la créatinine, la GFR, la taille et le poids si présents. Il y a 3421 séjours avec les dates de début et de fin de séjour. Il figure également l'abréviation du service demandeur de l'analyse. 1986 dosages du NT-proBNP avec l'heure et la date de prélèvement et de réception ainsi que la date de l'analyse compose cette base de données. 13054 diagnostics principaux avec de 0 à 47 diagnostics secondaires sont également inscrits.

5.4 Analyses de la base de données

Les analyses de la base de données sont faites via le programme « IBM SPSS Statistics Base 24 », « Excel 2016 » et certains graphiques sont élaborés avec la librairie « Matplotlib » en langage Python. En premier lieu, les lignes sans dosage du NT-proBNP et/ou sans code CIM-10 dans le diagnostic principal ont été supprimées laissant ainsi 732 patients, 946 séjours, 1124 dosages de NT-proBNP et quatre services : cardiologie (CAR), médecine interne (MIA), urgences (URG) et gériatrie (GER). Bien que la gériatrie ne faisait pas partie des services sélectionnés au début, il a été décidé de garder ces données.

La déviation standard est de 68.27% avec un intervalle de confiance de 95%. Ce qui est analysé : la distribution de l'échantillon (sexe et âge selon les services), le taux d'insuffisance cardiaque (I50), la moyenne et l'écart-type des concentrations de NT-proBNP selon l'âge et la fonction rénale, la moyenne et l'écart-type du nombre d'analyses par patient et par séjour, la distribution des valeurs de NT-proBNP par service (percentiles 25, 50 (médiane), 75, minimum, maximum), la médiane des concentrations de NT-proBNP des quatre stades NYHA tous services confondus, les taux de tests supérieurs ou inférieurs aux intervalles de référence utilisés au CHUV par service, le délai moyen entre deux analyses chez un même patient tous services confondus ainsi qu'une comparaison des performances diagnostics de différents seuils pour la population de la base de données. Pour cette dernière analyse, quatre différents seuils ont été utilisés (Tableau 2) :

CHUV		Roche Elecsys (7)		Chenevier-Gobeaux (20)		ICON Study (17)	
18-44 ans	115	< 75 ans	125	< 85 ans	1700	Seuil d'exclusion < 300	
45-54 ans	172	≥ 75 ans	450	≥ 85 ans	2800	Seuils d'inclusion :	
55-64 ans	263					< 50 ans	450
65-74 ans	349					50-74 ans	900
≥ 75 ans	738					≥ 75 ans	1800

Tableau 2 Les seuils des quatre méthodes

Pour chaque service et chaque « méthode seuil », les effectifs suivant ont été comptés :

- Nombre de concentration de NT-proBNP supérieure au seuil avec un code CIM-10 « I50 » dans la liste de diagnostics (T+M+) = VP = vrai positif
- Nombre de concentration supérieure au seuil sans code I50 (T+M-) = FP = faux positif
- Nombre de concentration inférieure au seuil avec code I50 (T-M+) = FN = faux négatif
- Nombre de concentration inférieure au seuil sans code I50 (T-M-) = VN = vrai négatif

La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) sont ensuite calculées comme ci-dessous :

$$\text{Sensibilité} = VP / (VP + FN)$$

$$\text{Spécificité} = VN / (VN + FP)$$

$$\text{VPP} = VP / (VP + FP)$$

$$\text{VPN} = VN / (VN + FN)$$

6 RÉSULTATS

6.1 Caractéristiques générales

La base de données compte 732 patients (39.5% de femmes et 60.5% d'hommes), 946 séjours et 1124 dosages de NT-proBNP. Parmi ces analyses, 47.9% ont un diagnostic d'insuffisance cardiaque (I50 selon la classification CIM-10 (31)).

La distribution des âges des patients chez qui le NT-proBNP a été analysé est représentée à la Figure 3. A noter que l'âge des patients de plus de 90 ans n'est pas précisé dans la base de données, ainsi ceux-ci figurent dans le bloc des 90 ans.

Les moyennes d'âge et de filtration glomérulaire (eGFR) par service sont présentées dans le Tableau 3. La gériatrie a la moyenne d'âge la plus élevée et la plus faible filtration glomérulaire.

Les médianes, les moyennes et les écarts-types des concentrations de NT-proBNP selon l'âge (Tableau 4) et l'eGFR (Tableau 5) sont présentées ci-contre. Les médianes et les moyennes des concentrations augmentent en fonction de l'âge. Ceci rejoint ce qui a été discuté au paragraphe 2.2.1. Cependant, pour la catégorie des 30-39 ans, les valeurs sont plus élevées. L'écart-type est également élevé montrant, pour cette tranche d'âge, une dispersion importante.

De même, le Tableau 5 rallie le paragraphe 2.2.2. En effet, les médianes des concentrations de NT-proBNP sont plus importantes en fonction de l'altération de la filtration glomérulaire.

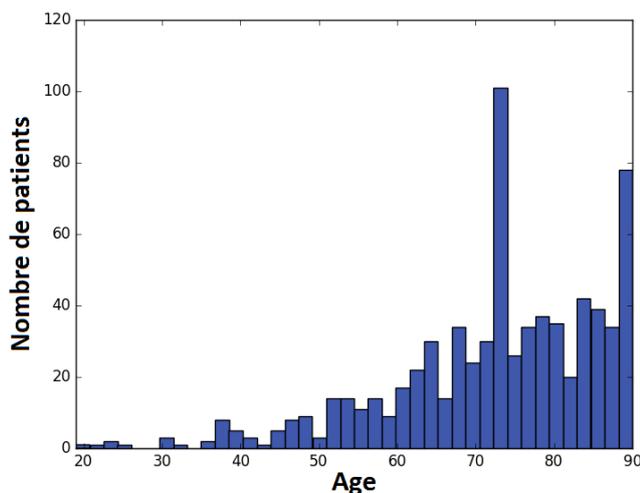


Figure 3 Distribution des âges

Moyenne \pm écart-type

	Age (ans)	eGFR (ml/min/1.73m ²)
CAR	67.7 \pm 12.6	49.4 \pm 13.5
URG	75.5 \pm 12.1	48.2 \pm 14.3
MIA	72.6 \pm 13.1	49.1 \pm 15.0
GER	85.0 \pm 6.7	39.3 \pm 10.2

Tableau 5 Moyennes et écarts-types de l'âge et de l'eGFR par service

[NT-proBNP] (ng/L)

Age (ans)	Médiane	Moyenne	Ecart-type
19-29	193	252	172
30-39	2472	4762	9721
40-49	273	1430	2128
50-59	794	3233	6138
60-69	1456	3788	6092
70-79	2294	4557	6195
80-89	3539	7868	13486
\geq 90	4607	8398	12600

Tableau 4 Médianes, moyennes et écarts-types des concentrations de NT-proBNP selon l'âge

[NT-proBNP] (ng/L)

eGFR (ml/min/1.73m ²)	Médiane	Moyenne	Ecart-type
\geq 60	989	2459	4057
30-59	3374	6198	7662
15-29	6405	13323	19739
< 15	6849	12802	12841

Tableau 3 Médianes, moyennes et écarts-types des concentrations de NT-proBNP selon l'eGFR

La Figure 4 illustre la médiane des concentrations de NT-proBNP de chaque stade NYHA (New York Heart Association). Ces derniers correspondent chacun à un code CIM-10 : I50.11, I50.12, I50.13, I50.14, respectivement stades I, II, III, IV. Chaque point est accompagné d'un nombre traduisant l'effectif de chaque stade. 872 dosages ne contiennent aucun code CIM-10 des stades NYHA.

La courbe semble montrer une augmentation de la concentration de NT-proBNP avec l'aggravation des symptômes de l'insuffisance cardiaque reflétée par les stades NYHA. Néanmoins, plus de données sont requises pour une interprétation conclusive en particulier pour les stades I et II.

La Figure 5 décrit la distribution des concentrations de NT-proBNP dans chaque service. La médiane des concentrations de NT-proBNP en gériatrie est la plus haute (3324 ng/l). Il est intéressant de remarquer que les médianes en médecine interne et cardiologie sont pratiquement identiques tandis que celle des urgences est plus importante. Étonnamment la valeur maximale des urgences est de 154401 ng/L alors qu'il a été dit au paragraphe 5.2 que la concentration maximale quantifiable après dilution 1/2 était de 70000 ng/L.

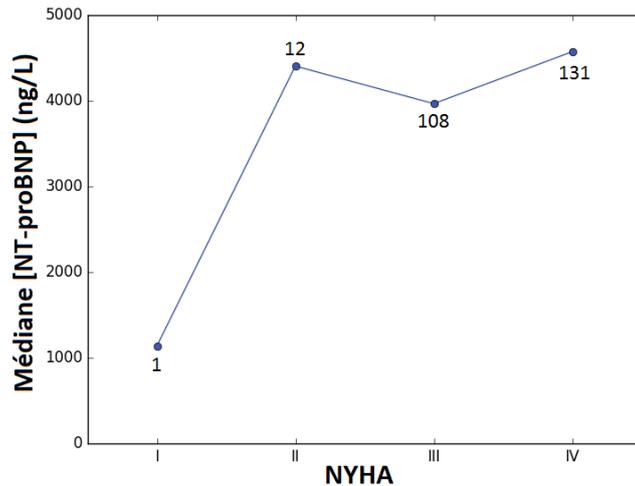


Figure 4 Médianes des concentrations de NT-proBNP pour chaque stade NYHA (New York Heart Association) (● = effectifs de chaque stade NYHA)

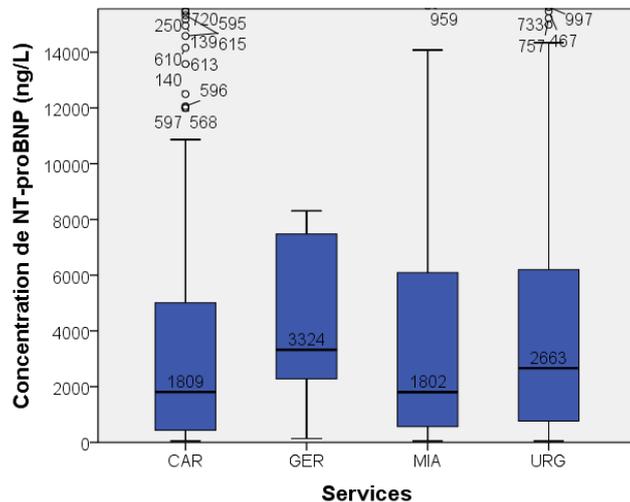


Figure 5 Distribution des concentrations de NT-proBNP dans chaque service.

CAR : min = 50, max = 49995, percentiles (25 = 439, 50 = 1809, 75 = 5006)

GER : min = 138, max = 24566, percentiles (25 = 2279, 50 = 3324, 75 = 7477)

MIA : min = 50, max = 57144, percentiles (25 = 567, 50 = 1802, 75 = 6093)

URG : min = 50, max = 154401, percentiles (25 = 767, 50 = 2663, 75 = 70000)

6.2 Combien y a-t-il d'analyses de NT-proBNP par patients et par séjour ?

	Analyses	Patients	Séjours	Analyses par patient ± écart-type	Analyses par séjour ± écart-type
Cardiologie	309	199	237	1.55 ± 1.61	1.30 ± 0.82
Urgences	629	480	614	1.31 ± 0.73	1.02 ± 0.16
Médecine interne	177	130	142	1.36 ± 0.75	1.25 ± 0.65
Gériatrie	9	8	8	1.13 ± 0.35	1.13 ± 0.35

Tableau 6 Nombre d'analyses par patient et par séjour

Le Tableau 6 présente le nombre d'analyses de NT-proBNP par patient et par séjour pour chaque service. En cardiologie, durant un séjour, les patients bénéficient de plus de tests en comparaison aux autres services, suivi de près par la médecine interne. Les urgences ont la plus faible moyenne de NT-proBNP par séjour étant donné que le patient retourne soit à domicile soit il est hospitalisé dans un autre service.

Dans tous les services, sauf en gériatrie, le nombre d'analyses par patient est plus élevé que le nombre d'analyses par séjour. Certains patients ont donc été hospitalisés plusieurs fois. A nouveau, en cardiologie, les patients bénéficient de plus de tests que dans les autres services. La distribution est également plus large.

6.3 Quel est le délai entre deux analyses de NT-proBNP ?

La Figure 6 expose le nombre de jours entre deux analyses de NT-proBNP chez un même patient tous services confondus. Des figures par services n'ont pas été faites car certains patients ont été hospitalisés dans plusieurs services. De plus, entre deux analyses dans un même service il est tout à fait possible d'avoir une mesure de NT-proBNP dans un service différent. Cela amènerait ainsi des erreurs dans les délais réels. En moyenne, le laps de temps entre deux dosages est de 76 jours, la médiane se situant à 54 jours.

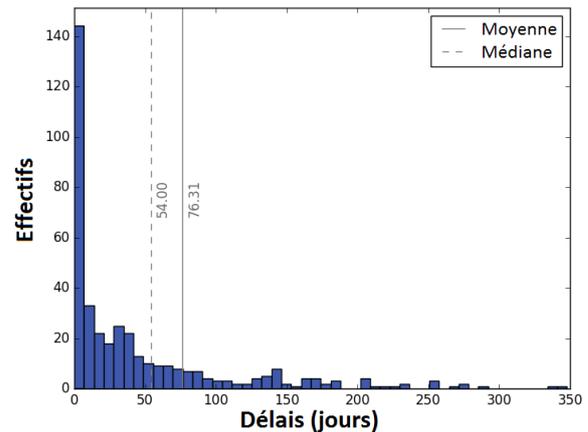


Figure 6 Délais entre deux analyses de NT-proBNP

6.4 Quels sont les résultats de ces analyses ?

Le terme « seuils du CHUV » fait mention aux intervalles de référence en fonction de l'âge, utilisé au CHUV (voir Tableau 2, page 12). La Figure 7 montre le pourcentage d'analyses de NT-proBNP par service dépassant les intervalles de référence du CHUV. Ainsi, dans les 4 services, plus de 75% des concentrations sont plus élevées que les seuils. La Figure 8 répartit l'ensemble des résultats dans chaque service en fonction de leur valeur, mettant en évidence un pool important (56%) de mesures demandées par le service des urgences.

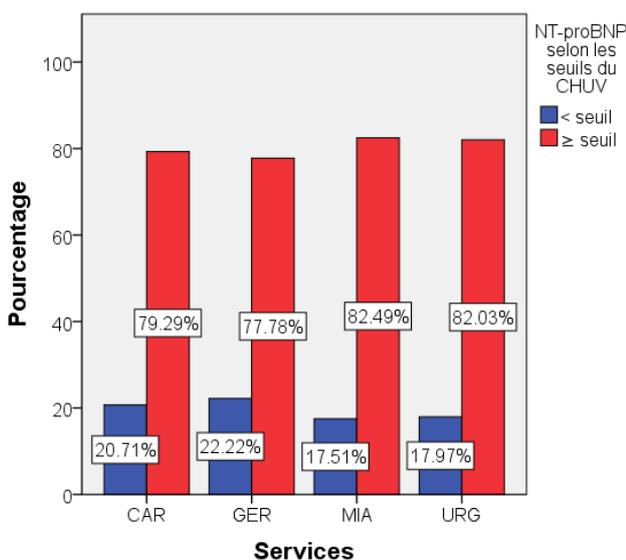


Figure 7 Taux de tests NT-proBNP par service

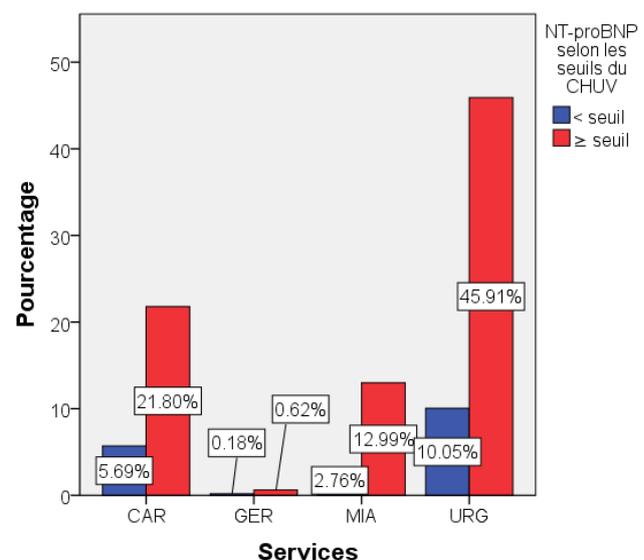


Figure 8 Taux de tests NT-proBNP au total

6.5 Différences de performances de quatre systèmes seuils : CHUV, Roche Elecsys, Chenevier-Gobeaux et ICON Study

Le Tableau 7 présente les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives (VPP) et valeurs prédictives négatives (VPN) pour les quatre méthodes (voir Tableau 2, page 12) et chaque service. Les résultats meilleurs que les intervalles de référence du CHUV sont en vert, les moins bons en rouge, et les pourcentages identiques en blancs.

	Services	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
CHUV	CAR	94,6%	34,6%	56,7%	87,5%
	GER	85,7%	50,0%	85,7%	50,0%
	MIA	96,1%	27,7%	50,0%	90,3%
	URG	97,1%	32,4%	57,9%	92,0%
Roche Elecsys (7)	CAR	99,3%	24,1%	54,3%	97,5%
	GER	85,7%	50,0%	85,7%	50,0%
	MIA	96,1%	17,8%	46,8%	85,7%
	URG	97,7%	19,9%	53,9%	90,1%
Chenevier-Gobeaux (20)	CAR	68,0%	65,4%	64,1%	69,3%
	GER	85,7%	50,0%	85,7%	50,0%
	MIA	68,4%	66,3%	60,5%	73,6%
	URG	82,5%	64,8%	69,2%	79,4%
ICON Study (17)	CAR	94,6%	43,5%	63,5%	88,5%
	GER	85,7%	50,0%	85,7%	50,0%
	MIA	96,8%	35,4%	59,2%	92,0%
	URG	98,5%	37,8%	64,7%	95,7%

Tableau 7 Sensibilités, spécificités, VPP, VPN par méthode et par service.
 Vert = plus performant que les intervalles de référence du CHUV
 Rouge = moins performant que les intervalles de référence du CHUV
 Blanc = autant performant que les intervalles de référence du CHUV

En ce qui concerne le service de gériatrie, les performances sont les mêmes quelle que soit la méthode seuil utilisée. A noter le peu de patients dans ce service (voir Tableau 6, page 14).

Les seuils de Roche Elecsys ont une meilleure sensibilité pour les services de cardiologie et des urgences. Cependant, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives sont moins bonnes, sauf pour la valeur prédictive négative en cardiologie.

Les seuils de Chenevier-Gobeaux ont pour tous les services une meilleure spécificité et valeur prédictive positive. Ainsi, la probabilité que le patient ait la maladie quand le test revient positif est plus grande qu'en utilisant les intervalles de référence du CHUV. Malgré cela, la sensibilité et la valeur prédictive négative sont moins bonnes.

Les seuils de ICON Study sont en général plus performants que les intervalles de référence du CHUV. En effet, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives sont meilleures. Néanmoins, avec cette méthode de seuil d'exclusion et d'inclusion, 20.5% des résultats se retrouvent en zone grise, dont 29.8% ont un diagnostic d'insuffisance cardiaque. Sur toutes les analyses de l'échantillon, cela revient à dire que 6.1% des mesures se retrouvent en zone grise, malgré que le patient ait une insuffisance cardiaque.

7 DISCUSSION ET CONCLUSION

7.1 Discussion

7.1.1 Caractéristiques générales

Pendant l'année durant laquelle les données ont été récoltées, certains patients ont été hospitalisés plusieurs fois, étant donné qu'il y a 946 séjours pour 732 patients.

La base de données reflète à travers les Tableaux 4 et 5 ce qui a été démontré par la littérature et discuté aux paragraphes 2.2.1 et 2.2.2. En effet, les concentrations de NT-proBNP augmentent avec l'âge et avec l'altération de la fonction rénale. On remarque aussi que plus l'âge est élevé ou plus l'eGFR est bas, plus l'écart-type est grand. Les valeurs de NT-proBNP peuvent donc être très différentes dans la population âgée ou insuffisante rénale.

Pour ce qui est de la distribution des concentrations de NT-proBNP par service, la Figure 5 montre que la médiane en gériatrie est la plus haute (3324 ng/L). Comme discuté précédemment, les concentrations de NT-proBNP augmentent avec l'âge et la péjoration de la fonction rénale. Avec la plus haute moyenne d'âge (85 ± 6.7 ans) et la plus faible filtration glomérulaire (39.3 ± 10.2), il semble naturel que le service de gériatrie ait une médiane de NT-proBNP plus élevée que les autres services. Néanmoins, la robustesse des résultats pour la gériatrie est questionnable au vu du faible effectif (8 patients) (Tableau 6).

Les médianes en cardiologie et en médecine sont quasiment identiques (1809 ng/L et 1802 ng/L respectivement). La médiane aux urgences (2663 ng/L) plus haute qu'en cardiologie et médecine interne, reflète probablement des situations plus graves. En effet, la concentration de NT-proBNP a tendance à être plus importante lorsque la symptomatologie est plus sévère comme l'expose la Figure 4. Cependant, les stades NYHA (New York Heart Association) I et II ne sont pas assez représentés pour que cette courbe soit considérée comme fiable. Des données supplémentaires sont nécessaires afin d'améliorer la robustesse de ce graphique et confirmer l'hypothèse selon laquelle les patients arrivant aux urgences ont des valeurs de NT-proBNP plus élevées de par leur situation clinique plus sévère.

7.1.2 Diagnostic

Avec une classe de recommandation et un niveau d'évidence IA, ESC 2016 (2) et les guidelines américaines de 2013 (3) et 2017 (4) recommandent un dosage des peptides natriurétiques chez tous les patients dyspnéiques que ce soit en chronique ou en aigu avec suspicion d'insuffisance cardiaque afin de différencier une insuffisance cardiaque d'une étiologie non cardiaque à la dyspnée. La base de données, étant établie en prenant tous les dosages de NT-proBNP pendant une année, ne permet pas de vérifier la compliance des services du CHUV à cette recommandation. Pour se faire, il aurait fallu observer la prise en charge des patients dyspnéiques comportant le code CIM-10 « R06.0 ». Cependant, seuls 19 tests de NT-proBNP sont accompagnés de ce code. Puisque la dyspnée est un des principaux symptômes de l'insuffisance cardiaque, on s'attendrait à ce que le code R06.0 figure plus souvent dans les diagnostics sachant que plus de 530 analyses de NT-proBNP sont accompagnées du code « I50 » (insuffisance cardiaque). Ainsi, extraire les patients avec un code R06.0 n'aurait probablement pas un grand rendement en termes de quantité de données.

La Figure 7 montre que plus de 75% des analyses de NT-proBNP demandées ont des concentrations plus élevées que les intervalles de références du CHUV. En suivant les guidelines de l'ESC (1,2), une concentration de ce biomarqueur plus élevée que le seuil, exige une échocardiographie afin d'exclure ou de poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque et de clarifier l'étiologie pour proposer le traitement adéquat. Il ne serait probablement pas correct de dire que ces 75% tests positifs ont occasionné chacun une échocardiographie et donc un coût important puisque ces analyses n'ont sûrement pas toutes été faites à but diagnostic.

Cependant, la base de données ne permet pas de connaître l'indication du dosage des peptides natriurétique de type B et si le patient a bénéficié ou pas d'une imagerie cardiaque.

Le paragraphe 6.5 présente les performances des intervalles de référence utilisés au CHUV et les performances d'autres seuils s'ils étaient employés au CHUV. Le Tableau 7, avec ses jeux de couleurs, permet de distinguer rapidement les meilleures méthodes et les moins bonnes par rapport à celle du CHUV. Il n'est pas étonnant de retrouver une spécificité et une valeur prédictive positive basses. En effet, comme vu dans la littérature, le test du NT-proBNP est un outil pour l'exclusion de l'insuffisance cardiaque au vu d'une sensibilité et valeur prédictive négative hautes. Pour des raisons d'effectifs vraisemblablement, le service de gériatrie obtient les mêmes pourcentages pour chaque méthode seuil. En comparant les différents seuils avec les intervalles de référence du CHUV, on voit que les performances seraient moins bonnes avec les seuils de Roche Elecsys (7). Le système de seuils de Chenevier-Gobeaux (20) permet d'améliorer la spécificité et la valeur prédictive positive. Toutefois, la sensibilité et la valeur prédictive négative sont nettement inférieures à celles du CHUV, il ne serait alors pas judicieux de les utiliser dans ces services. Cependant, ces seuils ont été élaborés pour des patients âgés de plus de 85 ans. Il serait intéressant de les tester chez une plus grande population âgée de plus de 85 ans. Pour ce qui concerne les seuils de ICON Study (17), sauf pour la gériatrie et la sensibilité en cardiologie, on remarque rapidement que toutes les lignes sont en vert. Comme déjà discuté plus haut, le système de seuils de ICON Study amène 20.5% des dosages dans une zone grise et 6.1% de toutes les analyses se retrouvent dans cette situation avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque.

A noter que les comparaisons ont été faites en supposant que tous les dosages étaient effectués à but diagnostique. Les seuils réellement utilisés dans chaque service n'étant pas connus, le Tableau 7 est élaboré en présumant que la prise en charge du patient dépend des intervalles de référence du CHUV ceux-ci apparaissant à côté du résultat dans le compte rendu du laboratoire sur SOARIAN.

Même si a priori les seuils de ICON Study semblent plus performants que les intervalles de références utilisés au CHUV, des entretiens avec les médecins cadres seraient nécessaires pour se rendre compte de la pratique réelle de chaque service et de pouvoir ainsi par la suite la comparer aux différents systèmes de seuils.

Concernant l'évaluation de la compliance des différents services du CHUV aux algorithmes de l'ESC 2012 et 2016 (1,2) (voir en annexes) pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque, la base de données disponible ne comporte pas toutes les informations nécessaires. Effectivement, les codes CIM-10 ne font pas la différence entre l'insuffisance cardiaque aiguë/décompensée et l'insuffisance cardiaque chronique puisque tous ces diagnostics sont classés sous le même code « I50.9 ». Il est donc impossible de connaître la situation au moment du dosage du NT-proBNP afin de choisir le seuil correspondant (situation aiguë = 300 ng/L / situation non aiguë = 125 ng/L). De plus, il y a besoin de savoir si le patient présente des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque. Malheureusement, sur les 1124 dosages de NT-proBNP, seuls 19 comportent le code CIM-10 de la dyspnée « R06.0 » et le code des œdèmes malléolaires « R60.0 » est retrouvé deux fois. Certaines informations font donc défaut. En cas de situation non aiguë, il serait nécessaire de connaître les antécédents du patient, la prise ou non de diurétiques, la présence ou non de symptômes et/ou signes d'insuffisance cardiaque et si un électrocardiogramme a été fait, si son tracé est normal ou pas. Afin d'évaluer la bonne utilisation d'un résultat positif, il aurait fallu savoir si un échocardiogramme a été pratiqué ou non par rapport à la concentration de NT-proBNP et le diagnostic retenu.

7.1.3 Pronostic

ACC/AHA 2013 (3) et ACC/AHA/HFSA 2017 (4) attribuent I en classe de recommandation et un niveau d'évidence A quant à la valeur pronostic de la concentration de NT-proBNP chez

les patients insuffisants cardiaque aiguë et chronique. Comme discuté au paragraphe 2.1.2, deux études (15,16) ont montré que suivre la cinétique de la concentration du NT-proBNP peut donner une indication sur le devenir du patient insuffisant cardiaque. Avec un niveau d'évidence B-NR et une classe de recommandation IIa, selon ACC/AHA/HFSA 2017 (4), un dosage du NT-proBNP au début et à la fin de l'hospitalisation devrait être considéré afin d'établir le pronostic. Cependant, les mesures répétées et inutiles durant l'hospitalisation sont proscrites.

Le Tableau 6, montre que les patients ne bénéficient que rarement de plus d'une analyse de NT-proBNP par séjour. Le service de cardiologie suivi de près par le service de médecine interne ont les moyennes de prescription par séjour les plus grandes : 1.30 ± 0.82 et 1.25 ± 0.65 respectivement. Les urgences sont le service avec la moyenne la plus faible (1.02 ± 0.16). Ces différences peuvent être expliquées par le fait que les urgences sont un service de soins ambulatoires. En effet, les patients vont rentrer à la maison ou alors être hospitalisés ce qui ne laisse pas le temps de prescrire des analyses de NT-proBNP supplémentaires contrairement aux autres services où les patients séjournent plus longtemps. Le service de gériatrie se situe au milieu avec une moyenne de 1.13 ± 0.35 . D'après la Figure 6, il s'écoule en moyenne 76 jours entre deux analyses de NT-proBNP chez un même patient.

Au vu des moyennes du nombre d'analyses par séjour et le délai entre deux NT-proBNP, on peut supposer raisonnablement que les quatre services ne prescrivent pas de manière abusive la mesure du NT-proBNP et que donc les recommandations américaines de 2017 sont déjà suivies. Toutefois, la valeur pronostic du biomarqueur ne semble pas exploitée étant donné que les patients, en moyenne, ne bénéficient pas de deux tests NT-proBNP par séjour (au début et à la fin du séjour). Cependant, cette recommandation de double dosage ne date que de 2017 et la base de données comportent les analyses de l'année 2016. De plus la base de données ne permet pas de connaître l'indication du dosage. Il est de ce fait difficile de tirer des conclusions. ACC/AHA/HFSA 2017 (4) jugent nécessaire de mener une étude à plus grande échelle afin de déterminer un seuil ou une baisse relative de la concentration à cibler. Une évaluation de cette recommandation pourrait être faite sur les analyses d'une prochaine année avec une indication au dosage connue.

7.1.4 Management du traitement

Tandis que ACCF/AHA 2013 (3) considéraient le dosage des peptides natriurétiques pour le management du traitement en ambulatoire, mais restaient incertaines quant au suivi des concentrations dans un contexte aigu, les guidelines américaines de 2017 (4) ne recommandent pas le suivi des concentrations de NT-proBNP pour l'adaptation du traitement à cause d'un manque de preuves suffisantes. Au vu des moyennes du nombre d'analyses de NT-proBNP par patient (1.55 ± 1.61 (CAR), 1.31 ± 0.73 (URG), 1.36 ± 0.75 (MIA) et 1.13 ± 0.35 (GER)) ainsi que le laps de temps moyen de 76 jours entre deux analyses, on peut supposer, a priori, que les guidelines de ACCF/AHA 2013 (3) et ACC/AHA/HFSA 2017 (4) quant au management du traitement sont suivies dans ces quatre services.

Puisque ces services sont des services hospitaliers et que le traitement de l'insuffisance cardiaque est également ambulatoire, il serait intéressant de voir comment et à quelle fréquence sont prescrits les analyses de NT-proBNP à la PMU (Policlinique médicale universitaire) et ainsi d'évaluer la compliance de ces services aux nouvelles recommandations.

7.2 Conclusion

Sur la base des données à disposition, les guidelines de ACCF/AHA 2013 (3) et ACC/AHA/HFSA 2017 (4) selon lesquelles les dosages de NT-proBNP pour le management du traitement et les multiples analyses pour le pronostic ne sont pas recommandées sont suivies par les services de cardiologie, médecine interne, gériatrie et urgences du CHUV puisqu'en général, une analyse est effectuée par séjour.

Pour ce qui est du diagnostic, il n'est pas possible de dire si les services du CHUV sont conformes aux recommandations. En effet, il aurait été plus judicieux de partir du symptôme (la dyspnée) et d'observer la prise en charge du patient dyspnéique. Afin de juger l'utilisation de l'algorithme de European Society of Cardiology (1,2) il est nécessaire d'avoir des informations supplémentaires : insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, symptômes et signes cliniques, antécédents médicaux, présence d'un électrocardiogramme et d'une échocardiographie.

De plus, il serait important de connaître l'indication au dosage (diagnostic, pronostic, management du traitement) afin d'évaluer au mieux chaque analyse par rapport à la recommandation qui lui est destinée.

Par conséquent, une nouvelle étude par collecte de données directement dans les dossiers patients serait donc indispensable pour examiner la prescription du NT-proBNP au CHUV. Des entretiens avec les médecins cadres permettraient de connaître la pratique réelle quant aux seuils utilisés et ainsi de pouvoir encore mieux évaluer la compliance des services du CHUV aux recommandations actuelles.

8 REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier :

Le Docteur Olivier Boulat, tuteur de ce travail, pour le temps qu'il a bien voulu me consacrer et pour s'être toujours montré disponible,

Le Docteur Pedro Marques-Vidal et Monsieur Pierre Chodanowski pour l'extraction, l'assemblage et le codage des données,

Monsieur Csaba Erö pour l'élaboration de certains graphiques avec la librairie « Matplotlib » en langage Python.

9 BIBLIOGRAPHIE

1. McMurray JJV, 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. *Eur Heart J*. 2012 Jul 1;33(14):1787–847.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):e240–327.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017 Aug 8;136(6):e137–61.
5. Epstein FH, Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med*. 1998 Jul 30;339(5):321–8.
6. Lin DCC, Diamandis EP, Januzzi JL, Maisel A, Jaffe AS, Clerico A. Natriuretic Peptides in Heart Failure. *Clin Chem*. 2014 Aug 1;60(8):1040–6.
7. Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, Don-Wauchope A, Brown JA, Oremus M, et al. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. *Heart Fail Rev*. 2014 Aug;19(4):421–38.
8. Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Ali U, Balion C, et al. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. *Heart Fail Rev*. 2014 Aug;19(4):413–9.
9. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015;350:h910.
10. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jul 18;347(3):161–7.
11. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005 Apr 15;95(8):948–54.
12. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J*. 2004 Jun;147(6):1078–84.
13. Huang Y-T, Tseng Y-T, Chu T-W, Chen J, Lai M-Y, Tang W-R, et al. N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) –based score can predict in-hospital mortality in patients with heart failure. *Sci Rep*. 2016 Jul 14;6:29590.
14. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SMC, Grobbee DE, Cost B, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart*. 2011 Jun 15;97(12):959–63.
15. Di Somma S, Magrini L, Pittoni V, Marino R, Mastrantuono A, Ferri E, et al. In-hospital percentage BNP reduction is highly predictive for adverse events in patients admitted for acute heart failure: the Italian RED Study. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(3):R116.
16. Omar HR, Guglin M. Discharge BNP is a stronger predictor of 6-month mortality in acute heart failure compared with baseline BNP and admission-to-discharge percentage BNP reduction. *Int J Cardiol*. 2016 Jul 9;221:1116–22.
17. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute

- destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006 Feb;27(3):330–7.
18. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010 Mar 22;170(6):507–14.
 19. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2009 Sep;158(3):422–30.
 20. Chenevier-Gobeaux C, Delerme S, Allo J-C, Arthaud M, Claessens Y-E, Ekindjian OG, et al. B-type natriuretic peptides for the diagnosis of congestive heart failure in dyspneic oldest-old patients. *Clin Biochem*. 2008 Sep;41(13):1049–54.
 21. van Kimmenade RRJ, Januzzi JL, Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA, et al. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 10;53(10):884–90.
 22. Krim SR, Vivo RP, Krim NR, Qian F, Cox M, Ventura H, et al. Racial/Ethnic differences in B-type natriuretic peptide levels and their association with care and outcomes among patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2013 Aug;1(4):345–52.
 23. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004 Feb 10;109(5):594–600.
 24. Gerd Herold. *Médecine interne*. 4e ed. Bruxelles : De Boeck; 2012:201.
 25. Insuffisance cardiaque | OBSAN [Internet]. [cited 2016 Aug 25]. Available from: <http://www.obsan.admin.ch/fr/indicateurs/insuffisance-cardiaque>
 26. H. P. Bruenner-La Rocca, F. Widmer, P. Trigo-Trindade, M. Leventhal, C. Seydoux, J. P. Schmid, P. Périat, D. Conen, P. Mohacsi, R. Lerch, P. Rickenbacher, P. Hunziker, M. Maggiorini. Nouvelles recommandations en Suisse pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque. 2007 Dec 19;Forum Med Suisse(Suppl. 39).
 27. Francis GS, Felker GM, Tang WHW. A Test in Context: Critical Evaluation of Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jan;67(3):330–7.
 28. Maisel AS, Daniels LB. Breathing not properly 10 years later: what we have learned and what we still need to learn. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul 24;60(4):277–82.
 29. Etat et structure de la population - Age et sexe [Internet]. Confédération suisse, statistique suisse. 2016 [cited 2016 Aug 25]. Available from: http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/01/02/blank/key/alter/nach_geschlecht.html
 30. Philippe Furger et al. *SURF Guidelines Médecine Interne Générale*. 5e ed. Suisse: Editions D&F Sarl/GmbH; 2012. 1376 p.
 31. Office fédéral de la statistique (OFS). *CIM-10-GM 2014*. Office fédéral de la statistique (OFS); 2014.

10 ANNEXES

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
<i>Class IIa</i>	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
<i>Class IIb</i>	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective; and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Figure 9 Classes de recommandation de ESC

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Figure 10 Niveau d'évidence de ESC

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> Is recommended Is indicated/useful/effective/beneficial Should be performed/administered/other Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B Treatment A should be chosen over treatment B 	LEVEL A <ul style="list-style-type: none"> High-quality evidence‡ from more than 1 RCT Meta-analyses of high-quality RCTs One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS IIa (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> Is reasonable Can be useful/effective/beneficial Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B It is reasonable to choose treatment A over treatment B 	LEVEL B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS IIb (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> May/might be reasonable May/might be considered Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established 	LEVEL B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"> Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies Meta-analyses of such studies
CLASS III: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk <small>(Generally, LOE A or B use only)</small> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> Is not recommended Is not indicated/useful/effective/beneficial Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-LD (Limited Data) <ul style="list-style-type: none"> Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution Meta-analyses of such studies Physiological or mechanistic studies in human subjects
CLASS III: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> Potentially harmful Causes harm Associated with excess morbidity/mortality Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-EQ (Expert Opinion) Consensus of expert opinion based on clinical experience

CDR and LOE are determined independently (any CDR may be paired with any LOE).
 A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.
 * The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).
 † For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.
 ‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.
 CDR indicates Class of Recommendation; EQ, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Figure 11 Niveaux d'évidence et classes de recommandation ACC/AHA/HFSA 2017

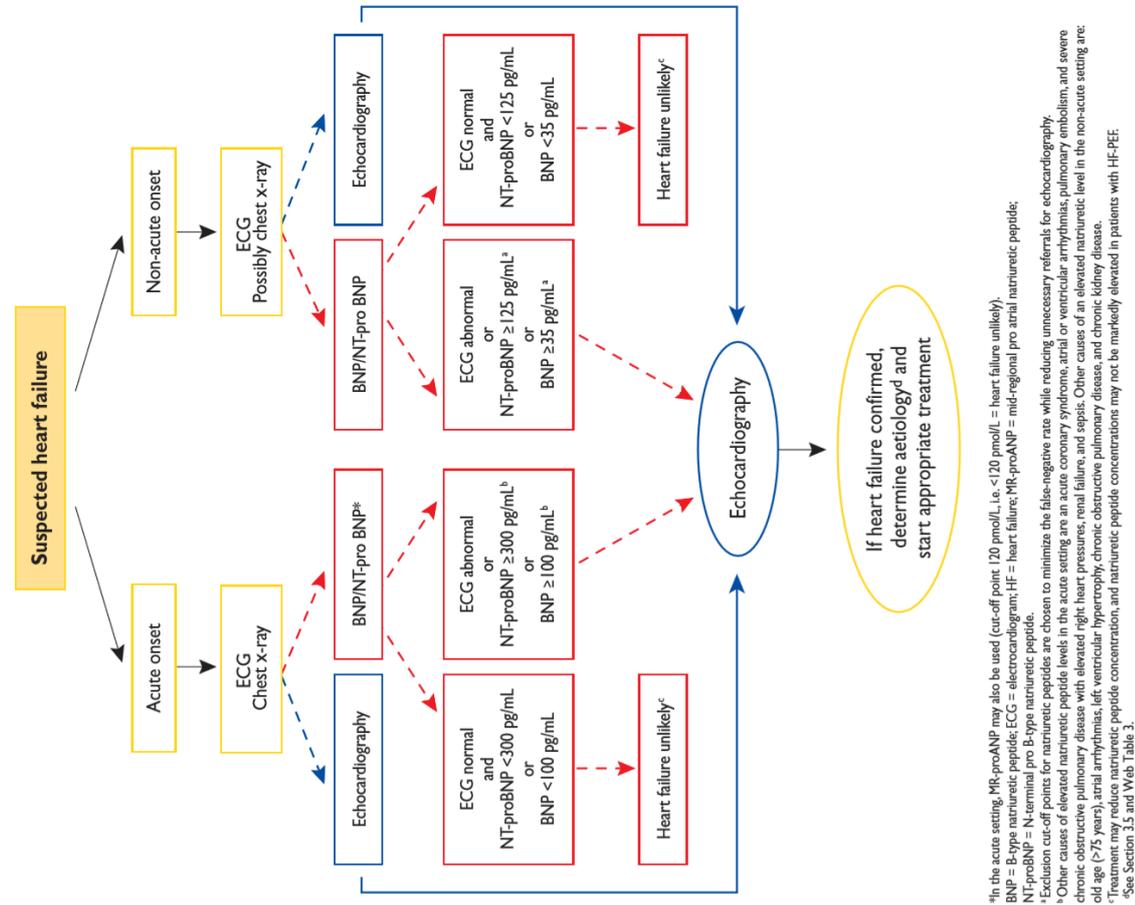


Figure 12 Algorithme pour la prise en charge d'une suspicion d'insuffisance cardiaque (ESC 2012)

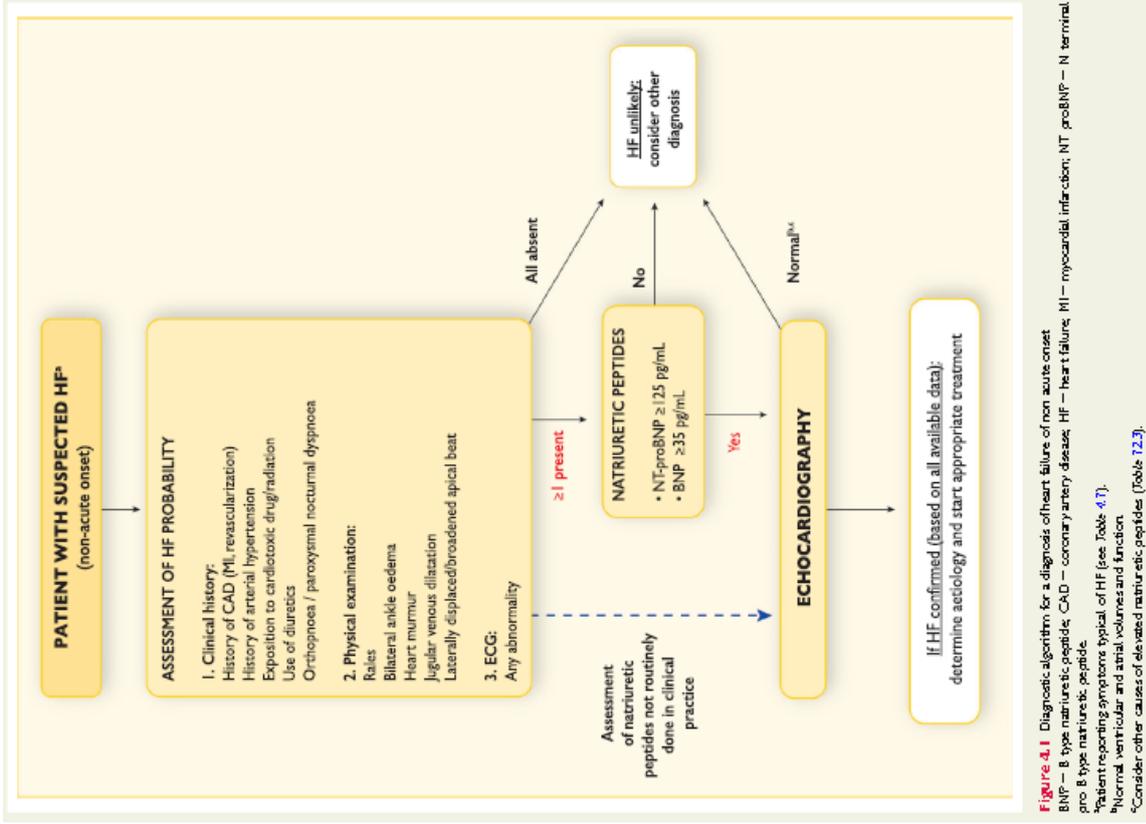


Figure 13 Algorithme pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque en situation non-aiguë (ESC 2016)