



**HAL**  
open science

# Dosage du NT-pro BNP chez l'insuffisant cardiaque très âgé en pratique ambulatoire : conduite thérapeutique du médecin traitant

Florence Peyrac

## ► To cite this version:

Florence Peyrac. Dosage du NT-pro BNP chez l'insuffisant cardiaque très âgé en pratique ambulatoire : conduite thérapeutique du médecin traitant. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01733801

**HAL Id: hal-01733801**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733801>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR en MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Florence Peyrac

Le 16 mai 2011

### **DOSAGE DU NT-PRO BNP CHEZ L'INSUFFISANT CARDIAQUE TRÈS ÂGÉ EN PRATIQUE AMBULATOIRE : CONDUITE THÉRAPEUTIQUE DU MÉDECIN TRAITANT**

#### **Examineurs de la thèse :**

M. le Professeur A. BENETOS	} Président
M. le Professeur Y. JUILLIERE	} Juge
Mme le Professeur C. PERRET GUILLAUME	} Juge
Mme le Docteur en Médecine L. JOLY	} Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « *sillon lorrain* » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « *Campus* » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « *Finances* » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

**Asseseurs :**

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 <sup>er</sup> Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	
« <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jacques BORRELLY  
Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE -  
Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH  
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ  
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT  
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN  
Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU  
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS  
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT  
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT  
Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT Augusta TREHEUX  
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF  
Michel WEBER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LÉCOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faïz ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV



**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER  
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Aude BRESSENOT

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Nicolas JAY

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétiq**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**3<sup>ème</sup> sous-section :**

Docteur Olivier MOREL

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL



**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA  
Madame Nathalie MERCIER

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGE  
Professeur associé Francis RAPHAEL

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER  
Docteur Paolo DI PATRIZIO  
Docteur Sophie SIEGRIST

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ  
Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD  
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER  
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET  
Professeur Michel VIDAILHET

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

A Monsieur le Professeur A. BENETOS,  
Professeur en Médecine Interne et Gériatrie.  
Vous me faites l'honneur de présider ma thèse.  
Soyez assuré de ma reconnaissance sincère.

A Monsieur le Professeur Y. JUILLIERE,

Professeur en Cardiologie.

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Professeur C. PERRET GUILLAUME,

Professeur en Médecine Interne et Gériatrie.

Vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury.

Recevez le témoignage de ma grande considération.

.

A Madame le docteur en médecine L. JOLY,

PHU, Cardiologue et Gériatre,

Qui a dirigé ce travail.

Merci pour la confiance que vous m'avez accordée, votre engagement, votre disponibilité à tout moment et la patience dont vous avez fait preuve.

A Mademoiselle N. HUSSON,

Biostatisticienne,

Merci pour votre gentillesse et votre aide lors de la réalisation de la partie statistique de ma thèse.

A mes Maîtres de stages qui m'ont permis de m'améliorer dans la pratique de la médecine  
et, pour certains, qui m'ont aidée dans la réalisation de ma thèse.

A tous les Médecins généralistes et Biologiste qui ont accepté de participer à mon  
enquête et qui m'ont permis de réaliser ce travail.

A mes grands parents, dont ma grand mère décédée récemment,  
merci d'avoir été et d'être présents.

A mon père Gérard, qui a toujours eu confiance en moi pour les études médicales.

A ma mère Bernadette, qui a toujours su être présente lors de mes études,  
et qui m'a aidée dans la réalisation de ma thèse.

A ma sœur Fabienne, merci pour ton soutien et pour notre complicité de tous les jours.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines, petites cousines.

A la famille MARTIN, merci pour votre soutien.

A Ludivine, merci pour ton soutien, ton dynamisme et, pour l'aide apportée lors de la relecture de la thèse.

A Emmanuelle qui m'a montré le chemin de la thèse.

A Amandine.

A Stéphanie.



## SERMENT

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

# TABLE DES MATIÈRES

<b>I.CONTEXTE GÉNÉRAL DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>17</b>
I.1.L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE.....	18
I.1.a. <i>Définition</i> .....	18
I.1.b. <i>Les différents types d'insuffisance cardiaque</i> .....	18
I.1.c. <i>Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque</i> .....	19
I.1.c.1. <i>Atteinte systolique</i> .....	19
I.1.c.2. <i>Atteinte diastolique</i> .....	19
I.1.c.3. <i>Mécanisme compensateur: le remodelage cardiaque</i> .....	20
I.1.c.4. <i>Mécanisme compensateur hormonal</i> .....	20
I.1.c.4.α. <i>L'activité sympatho adrénergique</i> .....	20
I.1.c.4.β. <i>Les prostaglandines</i> .....	21
I.1.c.4.γ. <i>Les facteurs natriurétiques</i> .....	21
I.1.c.4.γ.1. <i>Physiologie</i> .....	21
I.1.c.4.γ.2. <i>Dosage des peptides natriurétiques</i> .....	25
I.1.c.5. <i>Retentissement de l'insuffisance cardiaque sur les organes périphériques</i> .....	26
I.1.d. <i>La clinique</i> .....	27
I.1.d.1. <i>L'insuffisance cardiaque gauche</i> .....	27
I.1.d.2. <i>L'insuffisance cardiaque droite et globale</i> .....	29
I.1.d.3. <i>Diagnostic de l'insuffisance cardiaque grâce aux critères cliniques issus de l'étude de FRAMINGHAM</i> .....	30
I.2.LES ÉTUDES DÉJÀ RÉALISÉES.....	31
I.2.a. <i>Exclusion d'une cause d'insuffisance cardiaque</i> .....	32
I.2.b. <i>Stratification pronostique</i> .....	32
I.2.c. <i>Ajustement thérapeutique</i> .....	35
I.2.d. <i>Facteurs qui influencent le NT-pro BNP</i> .....	38
I.2.e. <i>Intérêt diagnostique</i> .....	41
I.2.f. <i>Intérêt du NT-pro BNP du sujet âgé versus sujet jeune</i> .....	43
I.3.ÉTUDE CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS ET TRÈS ÂGÉS.....	43

I.3.a.	<i>Intérêt diagnostique</i>	43
I.3.b.	<i>NT-pro BNP versus échocardiographie cardiaque</i>	44
I.3.c.	<i>NT-pro BNP et pronostic chez le patient stable en ambulatoire</i>	44
<b>II.RÉSULTATS DE L'ÉTUDE</b>		<b>48</b>
II.1.	CONTEXTE PRÉCIS DE L'ÉTUDE	49
II.2.	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	49
II.2.a.	<i>Primaires</i>	49
II.2.b.	<i>Secondaires</i>	50
II.3.	STATISTIQUES MÉTHODOLOGIQUES	51
II.4.	RÉSULTATS	51
II.4.a.	<i>Données générales sur la population</i>	51
II.4.b.	<i>Comparaison de deux populations : (NT-pro-BNP &lt; 1800 ; NT-pro-BNP &gt; 1800)</i>	54
II.4.c.	<i>Analyse des caractéristiques de la population pour laquelle un second dosage de NT-pro-BNP a été prescrit</i>	58
II.4.d.	<i>Analyse de l'attitude du médecin en fonction de la gravité de la dyspnée et analyse de la population chez qui l'information « dyspnée » n'est pas présente dans le dossier (1,2,3)</i>	61
<b>III.DISCUSSION</b>		<b>64</b>
III.1.	ANALYSE DES DONNÉES SUR LA POPULATION GÉNÉRALE	65
III.2.	PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	65
III.2.a.	<i>Prise en charge thérapeutique selon le taux de NT-pro-BNP initial</i>	65
III.2.b.	<i>Prise en charge thérapeutique selon le sexe</i>	66
III.2.c.	<i>Prise en charge thérapeutique dans le sous-groupe où un second NT-pro-BNP a été dosé</i>	67

III.3.ANALYSE DU CRITÈRE « DYSPNÉE ».....	68
IV.LIMITATIONS DE L'ÉTUDE.....	71
V.CONCLUSION.....	73

# **Partie 1**

## **Contexte général de l'étude**

## **I.Contexte général de l'étude**

### **I.1.L'insuffisance cardiaque chronique (1-2)**

#### **I.1.a.Définition**

On peut définir l'insuffisance cardiaque comme l'incapacité du cœur (droit et / ou gauche) à fournir un débit adapté aux besoins métaboliques de l'organisme.

L'insuffisance cardiaque peut être due à une atteinte primaire des cellules cardiaques (comme dans les cardiomyopathies primitives, les myocardites ou l'infarctus du myocarde) ou être secondaire à une surcharge barométrique (par exemple, dans l'HTA) ou volumétrique (par exemple, dans l'insuffisance mitrale ou les shunts intracardiaques).

#### **I.1.b.Les différents types d'insuffisance cardiaque**

##### **Insuffisance cardiaque gauche**

Les atteintes qui retentissent en premier lieu sur le ventricule gauche (et, en amont de lui sur le poumon) sont l'atteinte primaire du myocarde ou, anomalie musculaire, et l'atteinte secondaire du myocarde.

L'atteinte primaire du myocarde ou, anomalie musculaire, peut être due à une insuffisance coronarienne, à une cardiomyopathie primitive, à une cardiomyopathie secondaire (par exemple, médicamenteuse : chimiothérapie essentiellement) ou elle peut être due à une myocardite.

L'atteinte secondaire du myocarde peut être provoquée par une surcharge barométrique (HTA ou secondaire à un rétrécissement aortique), par une surcharge volumétrique (insuffisance mitrale, insuffisance aortique ou à une cardiopathie rythmique).

##### **Insuffisance ventriculaire droite**

La première cause d'insuffisance cardiaque droite est l'insuffisance cardiaque gauche.

L'atteinte peut être primaire du myocarde conséquence d'un infarctus du myocarde prédominant sur le ventricule droit.

L'atteinte peut être secondaire du fait de la surcharge barométrique ou du fait d'une surcharge volumétrique (par exemple, l'insuffisance tricuspide).



## **I.1.c. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque**

### **I.1.c.1. Atteinte systolique**

Les trois principaux éléments pouvant être en cause lors de l'atteinte de la fonction systolique sont la contractilité, la post-charge et la pré-charge.

La contractilité (ou inotropisme) est la capacité intrinsèque d'une unité contractile à produire une force. La contractilité est indépendante de la pré-charge, de la post-charge et de la fréquence cardiaque.

La post-charge représente la force que doit vaincre le muscle cardiaque pour se raccourcir. Elle est appréciée indirectement par la résistance à l'éjection du ventricule gauche.

Selon la loi de Starling, une fibre musculaire développe une force après activation qui est proportionnelle à sa longueur initiale pré-activation. Cette longueur initiale définit la pré-charge. Au niveau du cœur entier, cela signifie que plus le ventricule est distendu, plus la force développée lors de la contraction est importante. Elle est appréciée indirectement par le volume de remplissage du ventricule (volume télé-diastolique).

### **I.1.c.2. Atteinte diastolique**

Les trois principaux éléments pouvant être en cause lors de l'atteinte de la fonction diastolique sont la relaxation, la compliance passive, la fréquence cardiaque.

La relaxation ventriculaire aboutit normalement à abaisser la pression proto-diastolique intra-ventriculaire en dessous de la pression auriculaire gauche en provoquant un véritable phénomène d'aspiration ventriculaire.

La compliance passive est la relation qui lie la pression dans le ventricule et le volume de sang que ce ventricule contient.

Le plus souvent l'insuffisance cardiaque est due à une intrication des atteintes systoliques et diastoliques.

Au début de l'insuffisance cardiaque, ces mécanismes sont effectivement compensateurs, mais certains d'entre eux deviennent inadaptés et aggravent l'insuffisance cardiaque, réalisant de véritables cercles vicieux.

### **I.1.c.3. Le remodelage cardiaque comme mécanisme compensateur**

Loi de STARLING: «Plus le cœur est rempli et plus son volume d'éjection est important». Ce phénomène ne participe pas à l'auto-aggravation de l'insuffisance cardiaque. En cas de surcharge volumétrique d'une certaine durée, se développe une hypertrophie puis une dilatation des ventricules.

L'augmentation de la post-charge, du fait de la vasoconstriction périphérique excessive artérielle, avec pour conséquence une augmentation du travail cardiaque, tend à aggraver l'insuffisance cardiaque.

Le remodelage comprend l'hypertrophie et la dilatation.

Si la surcharge est de type barométrique (par exemple dans HTA), le myocarde s'hypertrophie de façon plutôt concentrique, c'est-à-dire sans dilatation ventriculaire, ce qui permet au ventricule d'éjecter un volume systolique normal malgré l'augmentation de la post-charge.

Si la surcharge est de type volumétrique, la structure du ventricule se modifie : il devient plus compliant et de ce fait, se dilate pour une même pression de remplissage. Il s'hypertrophie simultanément afin de normaliser la tension pariétale, augmentée par la dilatation (loi de LAPLACE); ce type d'hypertrophie se retrouve dans l'insuffisance aortique ou mitrale. Ce remodelage est bénéfique car il permet au ventricule de faire face à une stimulation anormale, mais il finit par être délétère car il participe à l'aggravation de la fonction cardiaque.

### **I.1.c.4. Les mécanismes compensateurs hormonaux**

#### **I.1.c.4.a. L'activité sympatho-adrénergique**

La réaction sympatho-adrénergique à une agression cardiaque aiguë quelconque est très rapide. L'augmentation de la force contractile (inotropisme positif) et la tachycardie permettent de maintenir le débit cardiaque. La vasoconstriction périphérique permet de maintenir la pression artérielle.

En cas d'insuffisance cardiaque chronique, l'hyperactivité sympatho-adrénergique devient moins efficace du fait d'une diminution des récepteurs adrénérgiques à la surface du cœur. L'activation du système sympathique favorise l'hypertrophie myocytaire, augmente la

dépense énergétique du myocarde ce qui risque de favoriser une ischémie sous endocardique et de ce fait, aggraver la fonction systolique. L'activation du système sympathique, initialement du fait de la baisse de pression artérielle, est maintenue par la «désensibilisation des barorécepteurs» : chez les patients en insuffisance cardiaque chronique, les barorécepteurs inhibent moins le tonus sympathique pour un même niveau de pression artérielle.

La stimulation du système rénine angiotensine angiotensinogène (SRAA) tissulaire myocardique participe au remodelage (hypertrophie), et celle du SRAA hormonal systémique à une action vasoconstrictrice. Cette dernière est surtout activée lors des phases de décompensation ou lorsqu' est prescrit un traitement diurétique. Son rôle négatif à long terme est indirectement souligné par l'action thérapeutique bénéfique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

#### **I.1.c.4.β. Les prostaglandines**

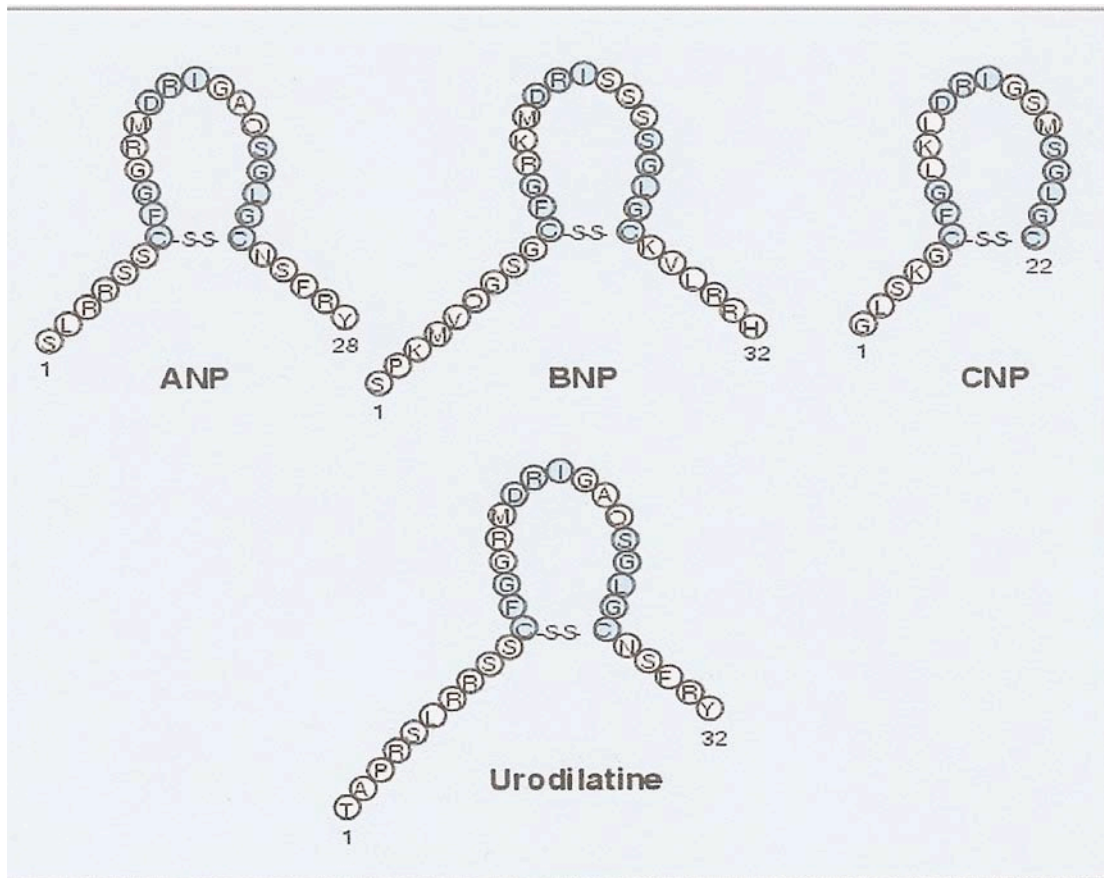
L'action combinée du bas débit, de l'activation du système sympathique et du système rénine angiotensine diminue la perfusion rénale. Ceci entraîne une synthèse accrue de prostaglandines qui limite la vasoconstriction du territoire rénal et par là, le risque d'insuffisance rénale.

#### **I.1.c.4.γ. Les facteurs natriurétiques**

##### **I.1.c.4.γ.1. Physiologie**

Le premier de la famille, l'ANP (Atrial Natriuretic Peptide) a été isolé et purifié en 1984. En 1988, c'est le BNP dans un cerveau de porc qui a été isolé, d'où son appellation: le brain natriuretic peptide.

**Schéma 1 : Structure des peptides natriurétiques • acides aminés conservés dans les différents peptides. (3)**



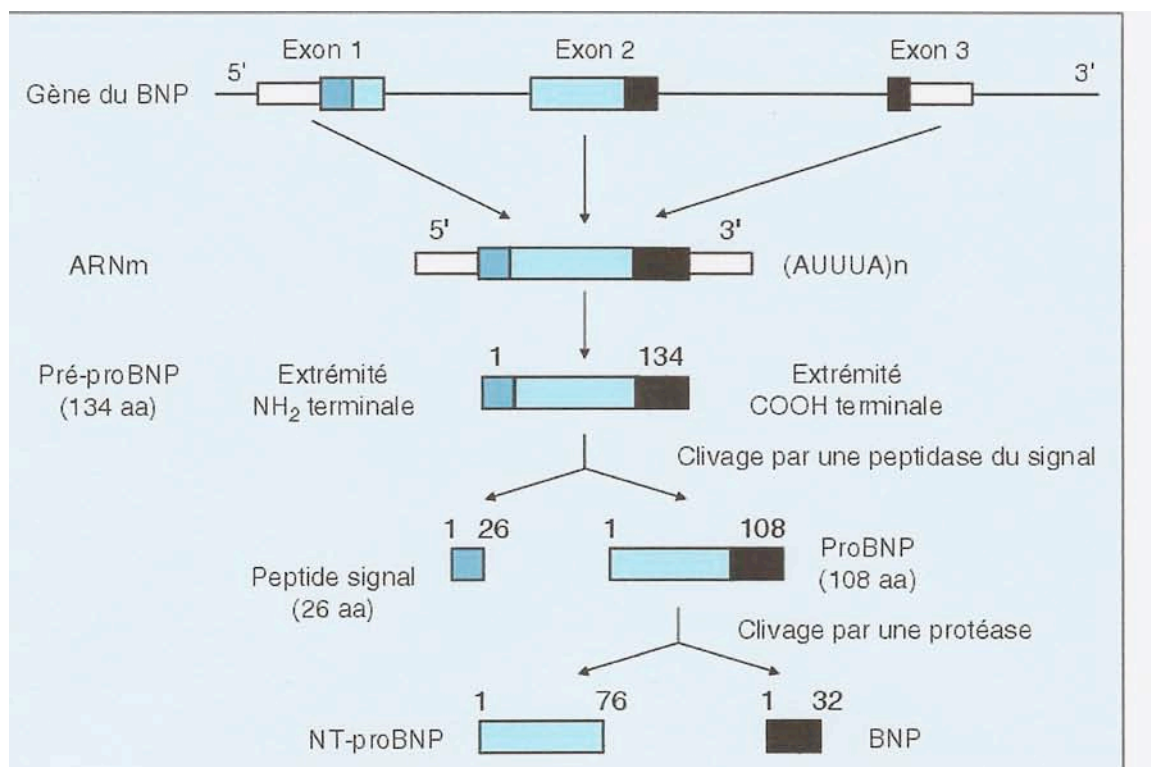
Aujourd'hui on en dénombre six dans cette famille : l'ANP, le BNP, le CNP, le DNP (Dendroaspis Natriuretic Peptide), le VNP (Vasonatine) et l'urodilatine d'origine rénale. **Schéma 1.**

Le BNP est constitué de trente-deux acides aminés (AA). Le cœur synthétise une grande partie du BNP de l'organisme, celui-ci est également synthétisé par le système nerveux central, le poumon, la thyroïde, la rate, l'intestin, les ovaires et l'utérus.

Les cardiomyocytes des oreillettes et des ventricules produisent le BNP en réponse à une augmentation de la pression pariétale et de l'étirement du muscle cardiaque. Les fibroblastes seraient également des cellules productrices de BNP au niveau du tissu cardiaque adulte, selon certains travaux. Le transforming growth factor beta, le tumor necrosis factor alpha, l'interleukine-1, les liposaccharides et l'hypoxie cellulaire stimuleraient également la sécrétion de BNP.

Les facteurs natriurétiques sont sécrétés par les myocytes en réponse à l'augmentation de l'étirement des fibres myocardiques qui peut être liée à une augmentation de la pression télé-diastolique ventriculaire gauche, comme c'est le cas dans l'insuffisance cardiaque. Il existe d'autres mécanismes qui peuvent intervenir comme les anomalies de la cinétique segmentaire. Par exemple, s'il existe une ischémie ou une nécrose focalisée, un étirement intense entre la zone hypo ou akinétique et les zones péri-ischémiques ou péri-nécrotiques qui restent fonctionnelles, peut être observé. L'étirement maximal des fibres provoque la sécrétion de peptides natriurétiques. Le mécanisme de libération des peptides natriurétiques est très différent de celui de la libération des marqueurs de la nécrose comme la troponine. En effet, en cas de nécrose cellulaire, il y a libération passive de troponine dans le sang, la troponine étant le reflet de la zone nécrosée plus que de la zone «à risque» sur le plan évolutif.

**Schéma 2: BNP: du gène au peptide actif. AA = acides aminés. (3)**



Le gène codant pour le BNP est situé sur le bras court du chromosome 1 (1p36.2) et se compose de trois exons et de deux introns. *Schéma 2*.

Ce gène code une protéine de cent trente-quatre AA: le pré-pro BNP 1-134. Ce précurseur est transformé par clivage enzymatique de son peptide signal (26 AA) en pro BNP

1-108 (108 AA), une glycoprotéine O- glycosylée. Une nouvelle phase de maturation nécessitant l'action de protéases (la furine, la corine) génère de façon équimolaire d'une part, une partie C terminale, une holoprotéine, le BNP 1-32 (32 AA) et, d'autre part, une partie N terminale, glycoprotéine de 76 AA, le NT-proBNP1-76 (sans action biologique connue à ce jour).

La libération du BNP dans le flux sanguin au niveau ventriculaire est exclusivement régulée par la modulation de sa synthèse par des mécanismes transcriptionnels, et non par le contrôle de l'exocytose de protéines déjà produites et stockées au niveau vésiculaire. Dans l'oreillette, des vésicules de stockage sont décrites et participent modérément à la libération du BNP dans le flux sanguin. Ce type de régulation implique une néo-synthèse des transcrits et des peptides BNP/NT-pro BNP lors d'une stimulation et donc, un temps de latence pour les voir apparaître dans le sang.

Comme pour l'ensemble des peptides natriurétiques, l'action du BNP passe par la stimulation de récepteurs membranaires à la surface des cellules cibles, définissant ainsi ces molécules comme des hormones.

Actuellement trois récepteurs aux peptides natriurétiques ont été identifiés: Natriuretic Peptid Receptor A (NPR-A), Natriuretic Peptides Receptor B (NPR-B) et Natriuretic Peptide Receptor C (NPR-C).

Des actions vasodilatatrices et natriurétiques sont déclenchées lors de la fixation du BNP sur les récepteurs NPR-A et NPR-B.

Chez l'homme, la demi-vie plasmatique du BNP est de vingt-deux minutes, ceci étant expliqué par les constantes d'affinité entre BNP et NPR-C et la vitesse de la réaction enzymatique de dégradation du BNP. *Schéma 3.*

Doté d'une voie d'élimination essentiellement rénale, le NT-pro BNP a une demi-vie sanguine plus longue de 37 minutes.

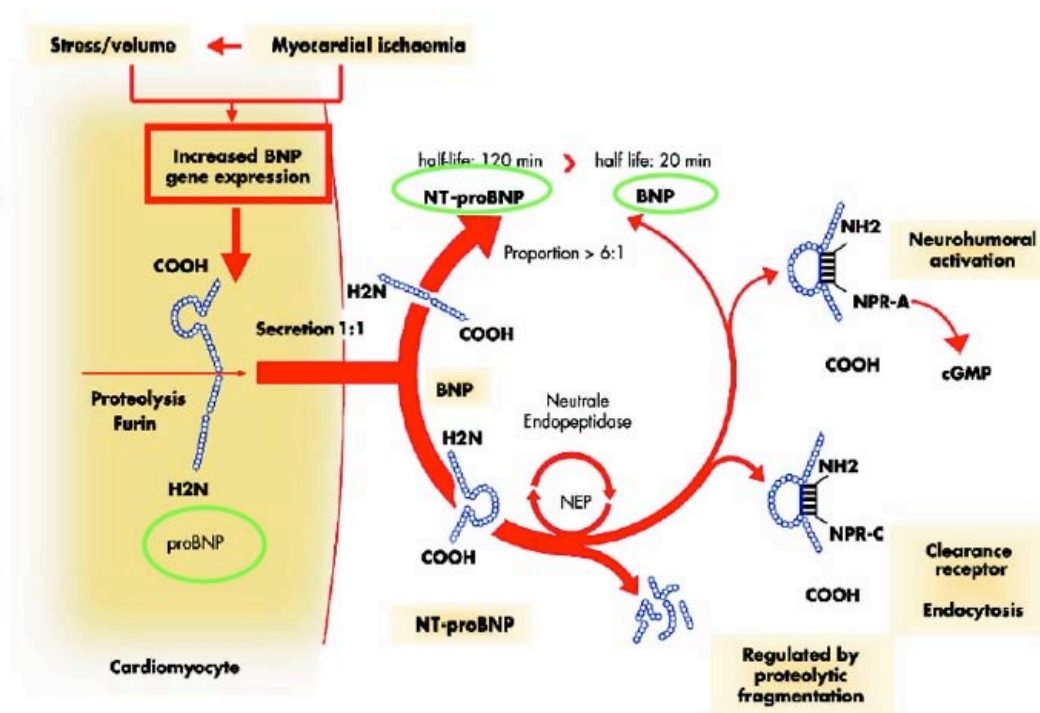
Les sécrétions de BNP et du NT-pro BNP sont pulsatiles, expliquant des variations de concentration intra-individuelles pouvant atteindre 30% voire 50% pour le BNP chez le sujet normal comme chez l'insuffisant cardiaque.

Les formes circulantes des peptides natriurétiques sont hétérogènes. Chez l'insuffisant cardiaque, la principale forme circulante est le précurseur, le proBNP1-108. Dans la circulation sanguine, le BNP « natif », BNP1\_32, serait absent car rapidement clivé en BNP3-32 suite à l'action d'une dipeptidyl peptidase IV.



Les différentes formes circulantes des facteurs natriurétiques ne possèdent pas la même action biologique vis à vis des récepteurs du BNP. Ainsi le précurseur proBNP1-108 a une action 6 à 8 fois moins importante que le BNP 1-32, alors que le NT-pro BNP 1-76 en est dépourvu.

**Schéma 3: Cycle du NT-pro BNP et du BNP (4)**



**Figure 1** Schematic illustration of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP synthesis, release and receptor interaction. BNP is synthesised as prohormone in the cardiomyocytes. Upon release into the circulation proBNP is cleaved into BNP and the N-terminal fragment (NT-proBNP) in equimolar proportions. Interaction of BNP and the natriuretic peptide receptor type A (NPR-A) mediates the biological effects via intracellular cGMP increase. Reproduced with permission from E Spannuth.

#### I.1.c.4.γ.2. Dosage des peptides natriurétiques

##### Les méthodes de dosages

Les peptides BNP et NT-pro BNP ont été, dans un premier temps, dosés par des méthodes de types RIA (Radio Immuno Assay, Shionoria) utilisant l'iode 125. Actuellement, les méthodes Elisa dites «froides» à base de traceurs non radioactifs sont utilisées en routine.

Les dosages du NT-pro BNP et BNP diffèrent.

Le dosage du NT-pro BNP utilise les mêmes anticorps de capture (soit Ac polyclonaux ou Ac monoclonaux) et le même calibrant (licence Roche).

Par contre, les techniques de dosage du BNP utilisent chacun des anticorps reconnaissant différents épitopes du BNP donnant, par conséquent, des résultats variables pour un même échantillon.

Une recommandation pour une standardisation de ces tests a été publiée sous l'égide de l'AACC en 2005. La présence conjointe dans le sang circulant du précurseur, le pro BNP associé aux formes multiples du BNP et du NT -pro BNP, est importante sur le plan analytique: les anticorps utilisés pour le dosage du BNP peuvent reconnaître des épitopes communs au BNP et au précurseur, le proBNP1-108. Les dosages du BNP et du NT-pro BNP ne sont pas disponibles en même temps sur un même analyseur.

C'est pourquoi certains laboratoires biologiques font le choix de doser plutôt l'un ou plutôt l'autre de ces peptides. Dans mon étude, le dosage du NT-pro BNP a été choisi.

L'interprétation du dosage des peptides natriurétiques doit donc tenir compte des techniques de mesure et des seuils décisionnels propres à chaque technique.

### **Précautions pré-analytiques.**

La coagulation du prélèvement n'entraîne pas de dégradation du NT-pro BNP mais influence celle du BNP. Ceci explique que le dosage du NT-pro BNP soit réalisable aussi bien sur sérum que sur plasma. D'autre part, les kallicroïnes activées par le verre (constituant les tubes de dosage) dégradent le BNP mais pas le NT-pro BNP.

Les prélèvements, en vue du dosage du NT-pro BNP, peuvent donc s'effectuer sur tube en plastique type polyéthylène téréphtalate (PET) ou en verre. Le NT -proBNP a une bonne stabilité à température ambiante pendant 7 à 10 jours à 4°, alors que la concentration du BNP diminue significativement dès 4 heures et d'environ de la moitié après 48 heures, un phénomène probablement dû à l'action de protéases sanguines.

I.1.c.5.Retentissement de l'insuffisance cardiaque sur les organes périphériques.

#### **- Le poumon**

L'augmentation de la pression capillaire au delà de la pression oncotique des protéines peut entraîner une inondation alvéolaire responsable d'un œdème pulmonaire. L'hypertension

artérielle pulmonaire permanente et importante peut entraîner des lésions artériolaires irréversibles.

#### **- Les reins**

L'angiotensine II, par son pouvoir vasoconstricteur sur l'artériole efférente, permet de maintenir le débit de filtration glomérulaire face à la baisse du débit sanguin rénal. Néanmoins, il peut se développer une insuffisance rénale fonctionnelle associée à une hyponatrémie.

#### **- Le foie**

L'élévation de la pression veineuse centrale entraîne une augmentation de la pression des veines sus-hépatiques et des capillaires sinusoides, et, par conséquent, une congestion passive du foie. Une cytolysse, une cholestase ou des signes d'insuffisance hépatocellulaire peuvent s'observer dans les formes avancées.

#### **- Le muscle strié squelettique**

Une hypotrophie se développe en rapport avec le déconditionnement physique ainsi que des anomalies de la répartition des fibres musculaires (augmentation du pourcentage des fibres II b)

#### **- Les œdèmes périphériques**

Les œdèmes qui touchent le tissu interstitiel et les différentes séreuses au cours de l'insuffisance cardiaque évoluée sont secondaires à la rétention hydro-sodée, mais également à l'hypertension veineuse.

### **I.1.d.La clinique.**

#### **I.1.d.1.L'insuffisance cardiaque gauche.**

##### **Les signes fonctionnels**

Le principal signe clinique traduisant l'insuffisance cardiaque est la dyspnée. Elle peut être cotée selon différentes échelles.

Nous citons ici la classification de NYHA (New York Heart Association) (5):

**Grade I** : Les patients ont une maladie cardiaque, mais *sans les limitations* résultant de l'activité physique. L'activité physique ordinaire ne cause pas de fatigue excessive, des palpitations, une dyspnée ou douleur angineuse.

**Grade II :** Les patients ont une maladie cardiaque entraînant *une légère limitation* de l'activité physique. Ils sont confortables au repos. L'activité physique ordinaire entraîne de la fatigue, des palpitations, de la dyspnée ou des douleurs angineuses.

**Grade III :** Les patients ont une maladie cardiaque entraînant *une limitation marquée* de l'activité physique. Ils sont confortables au repos. Une activité physique minimale entraîne une fatigue, des palpitations, de la dyspnée ou des douleurs angineuses.

**Grade IV :** Les patients ont une maladie cardiaque entraînant *l'incapacité* d'exercer toute activité physique sans inconfort. Les symptômes d'insuffisance cardiaque ou du syndrome angineux sont présents même au repos.

Chez le sujet âgé, il est parfois très difficile à l'interrogatoire de pouvoir quantifier la dyspnée ressentie par le patient.

L'asthénie: Elle est en règle un témoin de la baisse du débit cardiaque et ne se voit qu'à un stade avancé de la maladie.

D'autres signes existent tels que la toux, l'hémoptysie, la nycturie. Les signes de bas débit cérébral avec confusion, désorientation, perte de mémoire se voient habituellement lors des insuffisances cardiaques évoluées.

### **Les signes physiques :**

On peut, tout d'abord, retrouver les signes de la cardiopathie causale.

A l'examen du cœur, on peut retrouver une tachycardie régulière ou non (témoin de l'hyperactivité sympathique), un choc de pointe qui peut être dévié en bas et à gauche, étalé témoignant d'une dilatation du ventricule gauche, un bruit de galop, un souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle (apexo-axillaire souvent peu intense).

Au niveau des vaisseaux, la pression artérielle est abaissée de même que la pression artérielle différentielle. Elle est diminuée parallèlement au volume d'éjection systolique.

A l'examen pulmonaire, on peut percevoir des râles de stase (râles crépitants fins secs inspiratoires prédominant aux bases). L'œdème interstitiel peut entraîner l'apparition de sibilants. Il peut également exister un épanchement pleural.

### I.1.d.2.L'insuffisance cardiaque droite et globale

#### **Les signes fonctionnels:**

On retrouve l'asthénie.

Il existe des signes hépatiques :

- l'hépatalgie d'effort qui est inconstante: douleur sous costale droite provoquée par l'effort, elle peut être à type de pesanteur ou de constriction,
- l'hépatalgie permanente,
- l'hépatalgie paroxystique réalise un tableau proche de la colique hépatique, elle peut s'accompagner de nausées et de vomissements.

#### **Les signes physiques:**

Il peut exister une tachycardie, un bruit de galop droit, un éclat du B2 (2<sup>e</sup> bruit cardiaque) au foyer pulmonaire qui témoigne d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Les signes périphériques permettent de faire le diagnostic d'insuffisance cardiaque droite:

- Une hépatomégalie avec un foie mou, lisse. Le volume du foie peut varier rapidement en fonction de l'état hémodynamique. Il est spontanément douloureux et surtout lors de la palpation,
- Il existe un reflux hépato-jugulaire qui n'est pas constant. Lorsque la pression veineuse est trop importante, il fait place à la turgescence permanente des jugulaires,
- Les œdèmes initialement vespéraux prédominent dans les parties déclives. Ils sont blancs, mous, non douloureux et prennent le godet,
- La cyanose peut également faire partie du tableau.

Les signes pulmonaires sont pauvres, on peut retrouver les signes de l'affection causale, et parfois des épanchements pleuraux.

### **I.1.d.3.Diagnostic de l'insuffisance cardiaque grâce aux critères cliniques issus de l'étude de FRAMINGHAM.**

#### **Critères majeurs**

- Dyspnée paroxystique nocturne
- Orthopnée
- Turgescence jugulaire
- Râles crépitants pulmonaires
- 3<sup>e</sup> bruit
- Rapport cardiothoracique > 0,5
- Œdème pulmonaire à la radiographie thoracique

#### **Critères mineurs**

- Œdème périphérique
- Toux nocturne
- Dyspnée à l'effort
- Hépatomégalie
- Épanchement pleural
- Tachycardie > 120 bat/min
- Perte de poids > 4,5 kg/5 j

Il y a une insuffisance cardiaque si on remarque la présence de deux critères majeurs ou, d'un critère majeur et de deux critères mineurs, au moins.

## **I.2. Les études déjà réalisées.**

Plusieurs études ont déjà été réalisées sur l'intérêt du dosage du BNP. Les études ont porté sur l'intérêt pronostique du BNP aux urgences ou en hospitalisation.

- Les concentrations de BNP et de NT-pro BNP sont soumises à des variations physiologiques en fonction de l'âge, du sexe et de l'indice de masse corporelle.

On peut utiliser ces deux marqueurs pour (6):

- diagnostiquer l'insuffisance cardiaque (IC) aiguë ou chronique chez le patient avec des symptômes incertains,
- dépister l'IC dans une population,
- estimer la sévérité de l'IC (augmentation proportionnelle),
- évaluer le pronostic de morbidité (décompensation cardiaque) et de mortalité de l'IC dans certaines situations où une stratification additionnelle, par rapport aux outils classiques, est nécessaire.

La réalisation répétée de dosages du BNP peut être également utile dans les cas suivants afin de détecter d'éventuels changements dans l'évaluation du risque :

- pour optimiser la prise en charge thérapeutique dans l'IC chronique;
- pour évaluer le pronostic de morbi-mortalité dans le syndrome coronarien aigu (aide à la décision de revascularisation chez les patients qui peuvent en bénéficier)
- pour évaluer le pronostic et stratifier le risque en prévention primaire chez les patients à risque cardiovasculaire (hypertendus, diabétiques, obèses);
- pour évaluer le pronostic des pathologies pulmonaires avec retentissement cardiaque (hypertension artérielle pulmonaire, embolie pulmonaire) et d'autres pathologies non ischémiques telles que sepsis, myocardite et insuffisance rénale;
- détecter une altération cardiaque suite à une chimiothérapie cardiotoxique.

Nous ferons une revue de la littérature sur les utilisations concernant l'insuffisance cardiaque.

## **I.2.a.Exclusion d'une cause d'insuffisance cardiaque**

Dans plusieurs études, on a démontré que le BNP avait une forte valeur prédictive négative. En effet, dans l'étude réalisée à Waikato district health board en audit sur environ un an, 1553 tests ont été récupérés sur 1327 patients, les médecins généralistes se sont servis du NT-pro BNP pour exclure une insuffisance cardiaque dans un grand nombre de cas. Certains médecins, peu nombreux, l'utilisent également pour ajuster le traitement (7).

Dans une autre étude, l'électrocardiogramme (ECG) et le BNP sont évalués comme outils de dépistage du dysfonctionnement du ventricule gauche chez le sujet âgé. L'étude a été réalisée chez des sujets d'environ 75 ans, 407 patients ont été inclus, les résultats retrouvent une valeur prédictive négative (VPN) à 100 % pour l'ECG et 99% pour le BNP. En conclusion, l'association de l'ECG et du BNP est très efficace pour éliminer une atteinte ventriculaire gauche (8).

L'étude «N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide for discrimination between cardiac and non cardiac dyspnoea» (9), où 350 patients ont été inclus, démontre que les patients présentant une origine cardiaque à leur dyspnée ont une valeur de NT-pro BNP plus élevée. L'âge moyen de l'étude est de 65 ans, le diagnostic final est basé sur l'histoire clinique, la clinique, l'ECG, la radiographie de thorax, la spirométrie, l'échographie cardiaque, l'analyse sanguine. Dans cette étude, les auteurs retrouvent une valeur prédictive négative de 97% concernant le NT-pro BNP. Selon cette étude, pour exclure une origine cardiaque à une dyspnée, il est redondant de réaliser une échographie cardiaque et un NT- pro BNP dans 50% des cas.

Dans une étude berlinoise de 2005, le NT-pro BNP peut détecter de façon fiable la présence d'une dysfonction diastolique chez les patients symptomatiques (dyspnée grades I à III NYHA) chez des patients d'âge moyen de 50 ans et permet d'éliminer les patients avec un bas niveau de tolérance à l'exercice d'origine non cardiaque (10).

## **I.2.b.Stratification pronostique**

Dans l'étude: BNP dans l'insuffisance cardiaque, lorsque le BNP est supérieur à 260 pg/ml, le pronostic est sombre avec 25 à 30 % de mortalité (11).

Dans une étude parue en 2004, le taux de BNP, à la sortie de l'hôpital, est un facteur très prédictif du risque de ré-hospitalisation. Lorsque ce taux dépasse 350pg/ml, il faut suivre



plus attentivement les patients; a fortiori, lorsque le BNP dépasse les 700pg/ml, le risque relatif est alors multiplié par 15 (12).

Un taux qui reste stable durant l'hospitalisation est péjoratif et une valeur de BNP au dessus 300pg/ml définit une population à très haut risque de décès et d'hospitalisations. En pratique, dès le 2<sup>e</sup> jour, on peut stratifier les bons pronostics chez les patients qui ont une diminution d'au moins 10 % de leur BNP et donc, diminuer le temps d'hospitalisation et revoir les patients en externe (13).

La mesure du BNP pourrait être un bon outil pronostique pour la population comme pour les patients atteints de pathologie cardiaque. Comme le montre cette étude portant sur 541 patients âgés de 85 ans à Gothenburgen (patients recrutés en médecine générale (14), il existe une bonne corrélation entre l'augmentation du BNP et la mortalité, que ce soit dans la population générale et ce, de manière très significative à un an.

Dans la population avec pathologies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque congestive, coronaropathie, hypertension artérielle, fibrillation auriculaire), l'augmentation du BNP est corrélée avec une augmentation de la mortalité à un an ( $p<0.05$ ) ainsi qu'à cinq ans ( $p<0.01$ ).

Le BNP a une valeur prédictive de la mortalité chez la population totale ( $p<0.001$ ); une augmentation du BNP est prédictive d'une majoration de la mortalité à 5 ans chez les sujets atteints d'une pathologie cardio-vasculaire  $p<0.01$ .

« Primary results of the rapid emergency department heart failure outpatient trial » (15) est une étude réalisée en multicentrique (10 centres) ayant pour but de montrer le lien entre le taux de BNP et la perception de l'insuffisance cardiaque, la décision clinique prise et le devenir des patients.

Les patients inclus étaient les patients présentant à l'entrée, une dyspnée avec un BNP supérieur à 100. Les patients ont été suivis 90 jours après leur passage en unité de soin rapide. Sur les 464 patients inclus, la médiane d'âge était de 64 ans; il y avait 46,1 % de femmes. 90% des patients ont été hospitalisés, 2/3 des patients avaient une dyspnée de grade III à IV selon NYHA.

Les résultats de l'étude concluent que, souvent il existe un décalage entre le taux de BNP et la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Par contre, l'étude a également montré que si le BNP était bas à l'entrée et l'insuffisance cardiaque sévère, il existait un meilleur pronostic. L'augmentation du BNP apparaît être un meilleur reflet pour les 90 jours à venir que pour une

décision au moment du test, il permettrait de stratifier et de trier les patients. Il permettrait aussi de diminuer le temps d'hospitalisation, et de ne pas hospitaliser tous les patients qui viennent de la maison. Le futur du dosage du BNP est d'aider à la stratification thérapeutique pour les patients en ambulatoire.

Une autre étude réalisée en 2009 dans un service de cardio-gériatrie voulait montrer l'intérêt pronostique du BNP réalisé à l'admission dans le service (16). Il s'agissait d'une étude prospective, 167 patients ont été recrutés dont une majorité de femmes. Dans cette population, on trouvait des insuffisants cardiaques, des hypertendus, des patients présentant des fibrillations auriculaires permanentes ou non et des diabétiques. La moyenne de la créatininémie était de 104 +/- 40 micromole/L.

Cette population a été divisée en trois groupes en fonction du taux de BNP. La moyenne d'âge des patients concernant cette étude était de 83 ans.

Les conclusions de cette étude montrent que la mortalité cardiovasculaire est reliée significativement à une valeur du BNP, à l'admission, supérieure à 300 pg/mL. Elle augmente significativement si le taux de BNP excède 300pg/mL, valeur seuil pronostique à retenir à cet âge. Il est à noter que dès le seuil de 100pg/mL, la mortalité cardiovasculaire en phase hospitalière augmente progressivement. D'où l'intérêt de le doser et encore plus en gériatrie où le seul jugement clinique n'est pas suffisant.

Dans « Predischarge B type natriuretic peptide assay for identifying patients at High Risk of Re admission after decompensated heart failure » (17), la moyenne d'âge des 114 patients inclus était de 70 ans. Les patients exclus avaient présenté soit un infarctus du myocarde (IDM), soit une maladie valvulaire sévère, ou une chirurgie, ou une non-observance thérapeutique. Les patients ont été inclus par deux cardiologues suivant les critères de FRAMINGHAM, le BNP a été dosé pour chaque patient à l'admission et durant toute l'hospitalisation jusqu'au dernier jour. Les patients pouvaient sortir lorsqu'ils étaient stables sur le plan clinique et biologique. Pour autoriser la sortie, on ne tenait pas compte de la valeur du dosage du BNP. Par contre, le devenir du patient était analysé en fonction du taux de BNP dosé à la sortie.

Le BNP, dosé à l'entrée, était le plus discriminant et montrait le mieux le devenir du patient. Ainsi un BNP inférieur à 350pg /mL à l'admission avait un très bon pronostic, les patients ayant un BNP entre 350 et 700 pg/mL avaient, à 60 %, une ré-hospitalisation, et

lorsque le BNP était supérieur à 700 pg/mL, 92,7% de ces patients étaient ré-hospitalisés malgré le fait qu'ils fussent stables sur le plan clinique à leur sortie.

Valle et al. (18) ont montré l'intérêt pronostique du dosage du NT-pro BNP en institution. L'étude était réalisée à Venise chez cent un patients (comprenant 80% de femmes). Un dosage de NT-pro BNP et une échocardiographie cardiaque étaient réalisés. Au cours d'un suivi de 6 mois, la mortalité et les hospitalisations ont été recensées. Une valeur de NT-pro BNP supérieure à 350pg/mL était un facteur prédictif plus puissant que les critères habituels de mortalité ou d'hospitalisation pour l'insuffisance cardiaque à moyen terme.

Dans une étude réalisée par Wang et al en 2004 sur 3346 personnes sans insuffisance cardiaque avec une population âgée en moyenne de 59 ans, le taux de NT-pro BNP fournit une information supplémentaire par rapport aux facteurs de risques cardiovasculaire sur le devenir du patient (19).

Paulo Bettencourt et al. ont évalué sur 6 mois, 224 patients avec mesure du NT-pro BNP et échographie cardiaque. Ils ont montré que chez les insuffisants cardiaque âgés en moyenne de 70 ans avec une fonction gauche préservée ou non, le dosage du NT-pro BNP peut jouer un rôle comme outil pour identifier les individus risquant de présenter une nouvelle poussée d'insuffisance cardiaque (20).

### **I.2.c. Ajustement thérapeutique**

Concernant les thérapeutiques, l'étude de Logeart et al. montre un pronostic très péjoratif pour les patients présentant un stade de dyspnée NYHA II et III supposés équilibrés quand leur dosage de BNP est supérieur à 250pg/mL.

Un ajustement de leur traitement, avec l'aide du résultat du dosage du BNP, permettrait une diminution plus importante de la mortalité.

L'utilité du BNP serait donc de pouvoir majorer le traitement chez des patients a priori stables (21).

Chez 10% des patients diabétiques de l'étude qui présentent une insuffisance cardiaque et un résultat de dosage du BNP haut, le simple ajustement du traitement permet une diminution du BNP et également une diminution du risque de mortalité (22).

Plusieurs études ont proposé le dosage des facteurs natriurétiques comme indicateur de la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique et de l'insuffisance cardiaque modérée, chez des patients qui pourraient bénéficier de la mise en place d'un traitement précoce (23).

M. LEPRINCE, dans sa thèse (24), montre l'intérêt pronostique à long terme des dosages répétés du BNP chez les sujets âgés hospitalisés pour insuffisance cardiaque décompensée.

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective sur 15 mois incluant 61 sujets âgés de plus de 70 ans hospitalisés pour insuffisance cardiaque décompensée. Les résultats ont permis de montrer que deux dosages de BNP (à l'entrée et à la sortie) au cours de l'hospitalisation des sujets âgés pour décompensation cardiaque fournissent une information fiable sur le pronostic à long terme (pronostic 4 fois meilleur pour les patients ayant présenté une baisse de 40% au moins des BNP entre les deux dosages). Ces dosages répétés permettent ainsi d'intensifier la thérapeutique initiée.

Dans une étude réalisée en 2007 « plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure » (25), le résultat du dosage du BNP guide le traitement pour éviter la survenue d'une poussée d'insuffisance cardiaque. Cette étude multicentrique évalue l'impact pronostique et la stratégie thérapeutique de l'utilisation du taux de BNP.

Deux cent vingt patients ont été inclus dans l'étude, les critères d'inclusion portaient sur l'âge, les symptômes présentés, une échographie cardiaque stable, une optimisation du traitement un mois avant le début de l'étude. Les patients présentant une poussée d'insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale supérieure à 250 micro mol/L, une cirrhose, un asthme, une maladie respiratoire chronique ont été exclus.

Deux groupes ont été réalisés: dans le premier, le traitement était ajusté en fonction du dosage du BNP ; dans le second, le traitement était ajusté en fonction de la clinique, de l'échocardiographie et de la biologie (sans le BNP).

L'étude a montré que dans le groupe où les traitements ont été ajustés en fonction du BNP, il est apparu une augmentation de prescriptions des diurétiques, ce qui a conduit à une diminution de la pression artérielle systolique, à une diminution de la fréquence cardiaque, à une stabilisation du poids, à une amélioration de la survie, à une diminution du nombre des hospitalisations.

L'étude était limitée par le fait que les patients, avant de rentrer dans celle-ci, étaient stables au niveau cardiaque. L'étude montre, quand même, qu'il existe une meilleure prise en charge du patient lorsqu'on utilise le BNP pour adapter les traitements.

L'étude «NT-pro BNP a diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function» (26) réalisée en 2003, a duré 10 mois. Elle a réuni 2230 patients dont les patients les plus âgés avaient 75 ans.

A l'admission aux urgences une échographie cardiaque, l'histoire clinique, la clinique et le NT-pro BNP ont été colligés dans les vingt-quatre heures. Lorsque les patients avaient un NT-pro BNP supérieur à 357 pmol/L, ils présentaient aussi une fraction d'éjection inférieure à 40 % (ceci avec une sensibilité à 73% et une spécificité à 82 %).

Ils ont également montré que la concentration de NT-pro BNP diminuait après traitement par diurétique. Une valeur prédictive de NT-pro BNP pouvait être obtenue pour chaque patient en fonction de son âge, de son sexe, de sa valeur de créatininémie. Si la valeur de NT-pro BNP dosée dans le sang était inférieure à cette valeur cible, dans 97% des cas, la fraction d'éjection était supérieure à 40%.

Dans l'étude «only large reductions in concentrations of natriuretic peptides are associated with improved outcomes in ambulatory patients with chronic heart failure» (27) réalisée en 2008, 172 patients avec une dyspnée NYHA III et IV ont été inclus. Les patients ayant une transplantation prévue dans les six mois ou sur liste de transplantation ou ayant présenté une décompensation cardiaque dans les trente jours précédant l'inclusion ont été exclus de l'étude.

Les patients inclus ont été suivis durant deux ans, à raison d'une visite tous les trois mois avec dosage du BNP et NT-pro BNP et échographie cardiaque. L'étude a surtout suivi le devenir de la variation des dosages des peptides. La conclusion était que seule une diminution importante du BNP permettait de diminuer la mortalité et diminuer le nombre d'hospitalisation.

De même, une augmentation de plus de 80% du peptide natriurétique suggérait un mauvais pronostic. On pourrait donc adapter les thérapeutiques en fonction de la clinique et du résultat du dosage du BNP afin d'améliorer le devenir du patient.

Concernant le suivi, plusieurs facteurs ont démontré une corrélation entre l'évolution des concentrations de NT-pro BNP et l'évolution clinique des patients.

En effet, les variations de NT-pro BNP sont très faibles chez les patients stables sur le plan clinique (inférieures à 10 %). Le clinicien pourra donc s'aider de plusieurs mesures du NT-pro BNP pour suivre l'évolution de l'insuffisant cardiaque.

Chez les patients hospitalisés, un dosage à l'admission et un second au 7<sup>ème</sup> jour sont recommandés, lorsqu'on obtient une diminution de 30% du NT-pro BNP, on améliore le pronostic du patient.

Chez les patients en ambulatoire, au détours d'une hospitalisation, le dosage du NT-pro BNP permet d'optimiser leurs prises en charge et leurs pronostics (surtout chez les patients de moins de 75 ans). Le dosage du NT-pro BNP peut donc être recommandé lors du suivi des insuffisants cardiaques les plus sévères (NYHA III et NYHA IV).

José Paulo Araujo montre, dans une étude où il évalue les variations de NT-pro BNP chez l'insuffisant cardiaque stable. Cette étude inclut des patients âgés en moyenne de 69 ans. Une majoration de plus de 37% du taux de peptide équivaut à l'existence d'une décompensation cardiaque. Cette conclusion est valable lorsque le taux de NT-pro BNP de base est supérieur à 1300pg/mL. Chez les individus ayant un taux de peptide inférieur à 1300 pg/mL, les variations du dosage sont trop importantes pour se prononcer sur l'amélioration ou la détérioration de sa pathologie (28).

#### **I.2.d.Facteurs qui influencent le NT-pro BNP**

Le BNP peut être augmenté dans certaines situations comme l'âge supérieur à 75 ans, le fait d'être une femme, l'insuffisance rénale, l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'HTA, le cœur pulmonaire chronique, le syndrome coronarien aigu (SCA) (29).

D'autres facteurs diminuent le taux de BNP comme l'OAP flash, l'insuffisance cardiaque bien compensée, le dysfonctionnement diastolique modéré (30).

Dans une étude japonaise (31) dans laquelle est étudiée la relation entre le NT-pro BNP et l'élévation de la pression artérielle chez le non insuffisant cardiaque, on constate également que l'âge, l'indice de Sokolow (mesuré sur l'électrocardiogramme), le taux d'hémoglobine, le sexe, la valeur de la clairance de la créatinine ont une répercussion sur la valeur du dosage du NT-pro BNP et donc sur l'interprétation à en donner.

Les facteurs classiques qui font varier le NT-pro BNP sont l'âge, le sexe, l'existence d'une atteinte rénale, pneumologique ou cardiaque préalable. Cependant, ces différents

facteurs n'entrent pas en jeu, à la même hauteur, dans la variation de la valeur du NT-pro BNP et n'ont pas, de plus, la même conséquence clinique chez le patient (32).

On constate que (*Tableau I*):

- Les concentrations de NT-pro BNP sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes, à âge identique et pathologie équivalente. Cette différence est faible par comparaison aux variations engendrées par les différentes affections cardio-vasculaires, et il n'est pas recommandé d'adapter les valeurs seuils selon le sexe.
- La concentration de NT-pro BNP augmente avec l'âge. Cette augmentation ne peut pas être attribuée à la seule augmentation de la prévalence des pathologies cardio-vasculaires et rénales dans cette population spécifique, car elle est également retrouvée dans les populations dites «saines» (31,33).
- L'obésité définie par un BMI (body mass index) supérieur à 30 s'accompagne d'une diminution des concentrations de NT-pro BNP à la fois chez les patients insuffisants cardiaques mais aussi chez les sujets sains. En cas d'obésité morbide avec un BMI supérieur à 40, la diminution de la concentration de NT-pro BNP peut atteindre 40%. Pour l'instant, les sociétés savantes recommandent de tenir compte de ce paramètre dans l'interprétation mais suggèrent de conserver les mêmes valeurs seuils (31,34).
- L'insuffisance rénale est probablement le facteur le plus important pouvant augmenter la concentration de NT-pro BNP. Cette augmentation est due à une diminution de la clairance du peptide, mais aussi et surtout à la rétention hydrique éventuelle, à l'augmentation du risque de coronaropathie sévère ou d'insuffisance cardiaque consécutive à l'insuffisance rénale. Aussi, toute mesure du NT-pro BNP devrait être accompagnée d'une mesure de la créatinine plasmatique dès lors que l'on ne peut pas affirmer que la fonction rénale du patient est normale (31, 35,36).
- Toutes les affections pulmonaires, lorsqu'elles sont sévères, entraînent une dilatation ou une contrainte au niveau du ventricule droit et donc une possible augmentation de la concentration du NT-pro BNP.

- L'élévation du NT-pro BNP n'est pas l'apanage de l'insuffisance cardiaque. Les troubles du rythme, certaines valvulopathies, les coronaropathies et même l'HTA (lorsqu'elle est compliquée) peuvent augmenter la concentration de ce marqueur.
- D'autres affections plus rares peuvent également modifier ces concentrations. On retrouve, notamment, certaines endocrinopathies (hyperthyroïdie, acromégalie, la maladie d'Addison, le phéochromocytome, le syndrome de Cushing), la prise de glucocorticoïdes, le diabète compliqué, une cirrhose avec ascite, une hémorragie sous arachnoïdienne.

Il existe donc de nombreux facteurs qui peuvent influencer la concentration du NT-pro BNP et donc l'interprétation finale du résultat.

Il faut garder à l'esprit qu'en cas de discordance, il ne faut pas hésiter à proposer un nouveau dosage.



	NT-proBNP	Importance	Nécessité
Sexe féminin	Diminution	Faible	Aucune adaptation
Age	Augmentation	Importante	A mentionner & adapter valeur seuil
Obésité	Diminution	Modérée	A mentionner. Aucune adaptation ?
Indication		Extrême	A mentionner & adapter valeur seuil
Affection pulmonaire	Augmentation	Importante	A mentionner. Aucune adaptation ?
Insuffisance rénale	Augmentation	Extrême	A mentionner  Créatinémie à mesurer  Adapter valeur seuil

**Tableau I: Variations du NT-pro BNP en fonction de l'existence de certaines situations pathologiques. (32)**

### **1.2.e.Intérêt diagnostique**

L'étude «BNP versus NT-pro BNP pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque chez le sujet âgé» (37) incluait 103 patients de plus de 75 ans admis aux urgences pour dyspnée aiguë.

Les taux plasmatiques du BNP et NT-pro BNP ont été mesurés à l'admission en plus du bilan biologique standard et des paramètres de l'examen clinique initial. Un premier diagnostic étiologique a été établi aux urgences, puis le diagnostic de consensus de dyspnée a

ensuite été établi par deux cardiologues indépendants qui avaient accès à tous les dossiers hormis les dosages de BNP et NT-pro BNP. Le diagnostic final d'insuffisance cardiaque a été retenu chez quarante-sept patients. La fonction rénale était fréquemment altérée avec une créatininémie moyenne à  $105 \pm 40 \mu\text{mol/L}$ . Les deux peptides semblaient avoir une valeur diagnostique similaire malgré une altération de la fonction rénale, la valeur seuil diagnostique de  $300 \text{pg/mL}$  pour le BNP et  $1500 \text{pg/mL}$  pour le NT-pro BNP pouvaient être retenues. (L'aire sous la courbe ROC pour le BNP et le NT-pro BNP en tant que marqueur de l'insuffisance cardiaque, sont identiques avec des valeurs respectivement de 0,79 et 0,80).

Gustafsson et al. ont étudié la pertinence du dosage du NT-pro BNP dans le diagnostic de l'insuffisance ventriculaire gauche systolique (IVGS) chez des patients ambulatoires adressés par leur médecin généraliste à l'hôpital pour des explorations complémentaires (ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche par échocardiographie, examens biologiques) (38). Ces auteurs démontrent qu'en ambulatoire, moins de 10% des patients ont une IVGS modérée ou sévère. En conséquence, dix échocardiographies sont demandées pour détecter une seule IVGS. Le dosage du NT-pro BNP pourrait être utilisé en « screening » chez de tels patients et contribuer ainsi à réaliser des économies.

Les travaux publiés par Mueller et al. sur l'impact de l'utilisation du dosage du BNP sur le rapport coût-efficacité de la prise en charge des dyspnées ont montré une diminution nette du coût total avant la mise en place du traitement (39).

Dans l'étude réalisée par Guillaumou, l'utilisation de deux seuils permettait de récuser ou d'affirmer une insuffisance cardiaque avec assez de certitude sans recourir à une échographie cardiaque, qui restait d'utilisation néanmoins intéressante pour la zone intermédiaire des dosages. Les deux seuils chez ces sujets d'âge moyen de 85 ans sont  $280 \text{pg/mL}$  et  $2100 \text{pg/mL}$  (40).

Valle et al, en 2005, ont montré dans une étude portant sur 101 patients âgés en moyenne de 84 ans que le NT-proBNP était significativement plus élevé en cas de dysfonction ventriculaire gauche. Lors de cette étude, deux seuils ont été définis pour classer en dysfonction ventriculaire gauche systolique ou diastolique (seuil à  $230 \text{pg/mL}$  avec sensibilité de 80% et spécificité de 60%), pour les dysfonctions diastoliques ou systoliques sévères (seuil à  $500 \text{pg/mL}$  avec une sensibilité de 95% e spécificité de 82%). Les sujets symptomatiques avaient un taux plus élevé de NT-pro BNP que les sujets asymptomatiques.

Cette attitude serait intéressante sur le plan coût et efficacité pour diminuer le recours à l'échographie cardiaque (18).

### **I.2.f.Intérêt du NT-pro BNP du sujet âgé versus sujet jeune**

Les peptides natriurétiques de type B comme le BNP ou le NT-Pro BNP sont des marqueurs diagnostiques et pronostiques reconnus et de plus en plus largement utilisés en pratique courante.

L'âge provoque une augmentation significative de ces peptides, en particulier, du fait de l'existence de nombreuses co-morbidités comme l'hypertension ou l'insuffisance rénale et elle nécessite une adaptation des normes utilisées.

La valeur diagnostique et pronostique du taux de BNP semble cependant préservée. Même s'il faut rester encore plus prudent chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, avant d'évoquer le diagnostic d'insuffisance cardiaque en cas de dosage de BNP modérément élevé.

Des études réalisées chez le jeune patient, pouvant être extrapolées aux sujet âgés, montrent que dans l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, il semble qu'une stratégie thérapeutique fondée sur les taux de BNP ou de NT-pro BNP soit plus efficace en terme de morbi-mortalité qu'un traitement basé sur l'observation des seuls éléments cliniques (40,41).

D'autres travaux ont montré également que le taux initial de BNP ou de NT-pro BNP était prédictif du bénéfice apporté par un traitement (42).

### **I.3.Etude chez les patients âgés et très âgés.**

#### **I.3.a.Intérêt diagnostique**

Depuis les recommandations de 2004, de nombreuses études ont été réalisées. Notamment, l'étude ICON où une valeur seuil de 1800 pg/mL est définie pour diagnostiquer une insuffisance cardiaque. Cette valeur a été, dans ce cas, déterminée chez des sujets de plus de 75 ans (43).

Berdagué (44) définit, quant à lui, deux valeurs seuils, chez des sujets d'âge moyen de 81 ans admis aux urgences, qui sont: 1200 pg/mL (seuil en deçà duquel on infirme l'existence

d'une insuffisance cardiaque en phase aiguë) et 4500 pg/mL (seuil au-delà duquel le diagnostic d'insuffisance cardiaque en phase aiguë est posé).

Entre ces deux seuils, des investigations complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer l'existence d'une insuffisance cardiaque en phase aiguë ou non. Les valeurs, ici, sont supérieures du fait du recrutement des patients.

Ainsi, chez Bayes-Genis et al. (45), un seul seuil diagnostique est retenu avec une performance diagnostique de 91% qui est de 972 pg/mL.

D'après l'analyse de la littérature, il serait plus intéressant chez le sujet âgé et très âgé de définir deux seuils afin de diagnostiquer une insuffisance cardiaque en phase aiguë ou non.

### **I.3.b.NT-pro BNP versus échographie cardiaque.**

Dans l'étude de Guillaumou et al. (40), l'échographie cardiaque est intéressante dans la zone intermédiaire et, également, pour compléter le diagnostic étiologique.

Une autre étude (46) malheureusement réalisée qu'avec un dosage de BNP et dans le cas de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée chez des sujets d'environ 75 ans montre que l'apport du dosage du BNP est équivalent aux résultats obtenus grâce à l'échographie cardiaque. Lorsque le dosage du BNP est non concluant, l'échographie apporte des résultats complémentaires. Il existe néanmoins des limitations, l'étude n'a porté que sur le BNP et sur l'insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée.

### **I.3.c.NT-pro BNP et pronostic chez le patient stable en ambulatoire.**

Dans une étude (47) où l'on compare quatre peptides, le NT-pro BNP et le BNP semblaient les plus efficaces en terme d'estimation de risques de mortalité cardiovasculaire.

Valle et al. (18) ont montré l'intérêt pronostique chez des patients résidant en institution. Une valeur de NT-pro BNP supérieure à 350 pg/mL est un facteur prédictif plus puissant que les critères habituels de mortalité ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) à moyen terme.

**En conclusion**, l'utilisation du NT-pro BNP est déjà réalisée et parfois recommandée dans certaines indications, et ce nombre d'indications ne cesse d'augmenter. N'oublions pas l'indication principale qui est, pour l'instant, la prise en charge de la dyspnée aiguë.

### **Les recommandations HAS Juillet 2010 (48)**

Le dosage des peptides natriurétiques peut être indiqué dans le diagnostic initial de l'insuffisance cardiaque chronique lorsque la symptomatologie est atypique. Des concentrations inférieures à 100 ng/L pour le BNP et à 300 ng/L pour le NT-pro BNP rendent peu probable ce diagnostic.

Dans l'insuffisance cardiaque chronique, il existe une corrélation entre les concentrations en peptides natriurétiques et le pronostic. Cependant, les modalités pratiques d'utilisation ne sont pas encore bien déterminées et l'impact du résultat sur la prise en charge des patients n'est actuellement pas suffisamment documenté. Il n'est donc pas actuellement indiqué de doser les peptides natriurétiques dans le seul but d'établir un pronostic. Le dépistage en routine de la dysfonction ventriculaire gauche par le dosage des peptides natriurétiques dans de larges populations asymptomatiques sans facteur de risque d'IC ou à haut risque d'IC n'est pas indiqué.

Dans le cadre du suivi thérapeutique des patients, plusieurs situations doivent être distinguées :

- Chez l'insuffisant cardiaque chronique stable sous traitement optimal, la répétition du dosage des peptides natriurétiques n'est pas indiquée,
- En cas de suspicion clinique de décompensation de l'insuffisance cardiaque chronique, le dosage des peptides natriurétiques peut aider à orienter la démarche diagnostique et thérapeutique. Si l'on dispose d'une valeur mesurée chez le patient stable, seule sera considérée comme significative une augmentation de la concentration d'au moins 50 %.
- Devant un tableau clinique typique de décompensation, une consultation cardiologique ou une hospitalisation s'impose dès que possible, sans réalisation préalable d'un dosage des peptides natriurétiques. Le dosage des peptides natriurétiques n'est pas indiqué dans le pronostic de la maladie coronarienne

chronique stable, faute de données permettant de statuer sur leur éventuelle place en pratique clinique. *Tableau II.*

**Tableau II: Intérêt du dosage du NT-pro BNP dans certaines situations cliniques.**

	Indication validée	Intérêt diagnostique	Intérêt pronostique	Applicabilité clinique	Valeurs seuils
Dyspnée aiguë aux urgences	++++	++++	++++	++++	Oui documentées
Dyspnée chronique, patient ambulatoire	+++	+++	++	+++	Oui documentées
Suivi patient hospitalisé	++	+	+++	+++	comparaison admission_sortie
Suivi patient ambulatoire	+++	++	+++	+++	Valeur référence individuelle
Dépistage population à risque	+	+++	++	++	A établir
Syndrome coronarien aigu	+	++	+++	++	A établir
Post infarctus du myocarde	+	+	++	++	A établir
Valvulopathie (rétrécissement aortique)	+/-	+	++	+++	A confirmer
Choc septique	+/-	-	+++	+	A établir
Embolie pulmonaire	++	++	++	++	Oui documentées
Patient recevant agent cardiotoxique	+/-	++	++	++	A établir

## **Partie 2**

### **L'étude**



## **II L'étude**

### **II.1.Contexte**

Nous avons étudié, de manière rétrospective, 71 patients âgés (âge moyen de 85 ans +/- 6 ans) considérés comme insuffisants cardiaques par le médecin traitant (insuffisance cardiaque systolique ou diastolique) (sélection initiale de 139 patients pour lesquels toutes les données requises n'étaient pas disponibles) qui ont bénéficié de la mesure du biomarqueur N-terminal-proBNP (NT-pro BNP). Une patiente a été exclue de l'étude en raison d'une insuffisance rénale de type terminal.

Sur les dix médecins ruraux et citadins, deux n'ont pas dosé de NT-pro BNP dans la population définie. Un autre médecin partait en retraite et n'a pas pu nous donner accès à ses dossiers.

Pour l'ensemble des médecins chez qui nous avons étudié la population définie de notre étude, une aide nous fut apportée par une biologiste du laboratoire de Verdun, en permettant de retrouver les patients ayant eu un dosage de NT-pro BNP chez ces médecins. Tous les dosages de NT-pro BNP pris en compte sont réalisés au laboratoire d'analyse biologique de Verdun.

Le travail fut long pour recruter les patients et réaliser l'enquête en recherchant dans les dossiers des médecins généralistes les paramètres étudiés.

La récupération des données s'est étalée de mai 2010 à septembre 2010.

### **II.2.Objectifs de l'étude**

#### **II.2.a.Objectif primaire:**

Le but de notre étude était d'analyser l'adaptation thérapeutique initiée par le médecin traitant face au résultat obtenu de NT-pro BNP, la symptomatologie de «dyspnée» étant renseignée ou non dans le dossier, le dosage était initié devant une modification de la présentation clinique habituelle du patient. Les cibles analysées étaient les suivantes:

modification du traitement diurétique par furosémide (introduction et/ou augmentation), existence d'une trithérapie, ou quadrithérapie comportant au moins un bêtabloquant et un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou un antagoniste de l'angiotensine II) et un traitement diurétique avec ajout de spironolactone marquant une inflation thérapeutique. D'autres éléments sont également analysés dans les deux groupes : âge, sexe, poids, antécédents cardiovasculaires, facteurs de risques cardiovasculaires.

La plupart des laboratoires proposent un seuil d'interprétation à 450 pg/mL pour signifier l'origine cardiaque de la symptomatologie. Différentes études menées sur des patients âgés de plus de 75 ans, dont celle de Berdagué et al. en 2006 (44) ont montré que ce seuil ne retrouve qu'une très faible spécificité du taux de NT-pro BNP, quant au diagnostic de dyspnée aiguë d'origine cardiaque alors qu'un seuil choisi entre 1600 et 2000 pg/mL augmenterait de manière significative la spécificité (65 à 72%) du test, quant à l'origine cardiaque de la symptomatologie avec une baisse acceptable de la sensibilité (87 à 92%).

Une analyse comparée des deux populations (NT-pro BNP>1800 et NT-pro BNP<1800) est réalisée en fonction du recueil ou non de l'information «dyspnée» par le praticien dans son dossier médical.

Un NT-pro BNP élevé est un marqueur de grave dysfonction ventriculaire

### **II.2.b.Objectifs secondaires:**

Par ailleurs, nous avons analysé les caractéristiques du sous groupe des patients pour lesquels un second dosage de NT-pro BNP était effectué par le praticien. Une analyse de la prise en charge en fonction du sexe des patients, en fonction de la présence de facteurs de risques cardio-vasculaires et de maladies cardio-vasculaires ou troubles du rythme, de la présence d'une insuffisance rénale est réalisée.

Nous avons également étudié les caractéristiques des patients selon le stade de la dyspnée qu'ils présentaient, et selon l'attitude thérapeutique du médecin en fonction des renseignements donnés dans le dossier patient sur le critère « dyspnée ».

### **II.3.Statistique méthodologique**

Les variables discrètes sont exprimées en pourcentages, les variables quantitatives sont exprimées avec leur moyenne±écart type. Les comparaisons de populations ont été réalisées par une analyse de variance GLM ANOVA. Les résultats étaient considérés comme significatifs pour un  $p < 0,05$ . Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel de statistiques NCSS.

### **II.4.Résultats**

#### **II.4.a.Données générales sur la population**

La population comporte soixante et onze patients dont un a été exclu de l'étude. Chez ces patients, les paramètres suivants furent collectés: âge, sexe, poids, antécédent de cardiopathie ischémique, arythmie par fibrillation auriculaire chronique, hypertension artérielle, diabète, valeurs moyennes de pression artérielle systolique brachiale (PAS), valeur moyenne de pression artérielle diastolique brachiale (PAD), fréquence cardiaque moyenne(FC), notion de dyspnée et stade, mesure du taux plasmatique de NT-pro BNP lors de la consultation initiale, deuxième mesure du taux de NT-pro BNP dans le suivi, traitement de fond par trithérapie (bêtabloquant, diurétique et IEC ou ARA II) et quadrithérapie (adjonction d'aldactone), ajout ou majoration des doses de diurétique de l'anse après la consultation où le NT-pro BNP a été dosé, créatininémie, et notion d'hospitalisation et décès.

La patiente exclue de l'étude présentait une insuffisance rénale au stade terminal: valeur élevée de créatinine ainsi que de NT proBNP qui pourraient fausser les résultats de l'étude.

Concernant la population, elle est partagée de façon égale au niveau du sexe. On constate trente-cinq femmes pour trente-cinq hommes. Les caractéristiques générales de la population sont présentées dans le tableau 1.

L'âge moyen est de 85 ans avec un écart-type de +/- 6,4 ans. Ce qui montre que la population très âgée.

Le poids moyen des individus est de 77,2 kg avec un écart-type de +/- 21,0 kg.

Concernant le paramètre « dyspnée », le critère n'est pas bien renseigné puisqu'il n'y a que 44,3 % (31 patients) de dyspnée renseignée. Les 44,3% de dyspnée se décomposent ainsi : stade I de NYHA est de 18%, stade II de NYHA est de 20%, stade III est de 4%, stade IV est de 0%.

Au niveau hémodynamique, la pression artérielle systolique moyenne est de 135 mmHg avec un écart type à 18 mmHg. La pression artérielle diastolique moyenne est de 77 mmHg avec un écart-type à 10 mmHg. Au niveau de la fréquence cardiaque, on remarque une valeur moyenne de 77 bpm avec un écart-type de 10 bpm.

Pour les facteurs de risques pris en compte dans l'étude, 11% des individus présentent un diabète et 77 % présentent une HTA.

A propos des comorbidités, 43% des patients présentent une ACFA et 34 % une cardiopathie ischémique.

Concernant les traitements, dans l'étude, seulement 23 % des patients bénéficient d'un traitement de fond bien conduit (tri ou quadrithérapie) et 21 % des patients bénéficient de l'ajout de diurétique lors de la consultation du médecin.

La valeur moyenne de NT-pro BNP dans la population étudiée était de 2159 pg/ml avec un écart type de 4289 pg/ml. Le tableau 2 expose les concentrations plasmatiques moyennes de NT-pro BNP dans la population totale, la population féminine et la population masculine.

**Tableau 1 : Présentation des caractéristiques générales de la population étudiée.**

---

Nombre de patients (Femmes/Hommes)	70(35/35)
Age (années)	85,0±6,4
Age femmes/ Age hommes (années)	87,4±1/82±1 ( $p=0,0006$ )
Poids (kg)	77,2±21,0
Dyspnée renseignée (%)	44,3
Dyspnée stade I NYHA	13
Dyspnée stade II NYHA	14
Dyspnée stade III NYHA	4
<b>Paramètres Hémodynamiques</b>	
Pression artérielle systolique (mmHg)	135±18
Pression artérielle diastolique (mmHg)	77±10
Fréquence cardiaque (bpm)	77±10
<b>Facteurs de risques cardio-vasculaires</b>	
Diabète (%)	11
HTA (%)	77
<b>Comorbidités</b>	
ACFA (%)	43
Cardiopathie ischémique (%)	34
<b>Traitement</b>	
Traitement de fond (%)	23
Ajout de diurétique (%)	21

**Tableau 2: Concentrations plasmatiques moyennes de NT-pro BNP retrouvées dans notre population et concentrations plasmatiques moyennes de NT-pro BNP en fonction du sexe des patients lors du premier dosage de BNP.**

Taux plasmatique du NT-proBNP	Population totale	Femmes	Hommes
<i>N</i>	70	35	35
Valeur moyenne (pg/ml)	2159	2091,14	1475,71
Ecart type (pg/ml)	4289	3042,11	2179,63

#### **II.4.b.Comparaison de deux populations: NT-pro BNP< 1800 et NT-pro BNP> 1800**

Nous avons choisi, en nous basant sur les études portant sur les sujets âgés présentant un état d'insuffisance cardiaque aigu (40, 44, 47) un seuil de 1800 pg/mL au-delà duquel on estime que le patient âgé présente une importante dysfonction ventriculaire gauche.

Tout d'abord, dans le groupe NT-pro BNP< 1800, cinquante trois individus sont présents et comprend 53% d'hommes et 47 % de femmes. Dans l'autre groupe, dix-sept individus sont présents et ce groupe comprend 41% d'hommes et 59% de femmes.

On ne retrouve pas de différence significative en terme de sexe entre le groupe présentant un NT-proBNP élevé par rapport au groupe présentant un NT-pro BNP plus faible. Cependant, on note, tout de même, qu'en valeur absolue (notre population initiale étant comparable : 35 hommes et 35 femmes), il y a plus de femmes dans le groupe NT-pro BNP élevé. Tableau 2.

Concernant l'âge des patients, il existe une différence significative entre nos deux populations: dans la première population (NT-pro BNP <1800), l'âge moyen est de 83 ans, dans la seconde population (NT-pro BNP>1800), l'âge moyen est de 89 ans ( $p=0,002$ ).

Ainsi, comme on le retrouve dans la littérature, le fait d'avoir un âge élevé est considéré comme facteur de gravité.

Au niveau du poids, il existe également une différence significative moins importante que précédemment avec un  $p$  à 0,02. Le poids moyen pour la première population est de 81 kg et le poids moyen pour la deuxième population est de 63 kg. De façon significative, les patients présentant un NT-pro BNP>1800 sont plus maigres que les patients avec un NT-pro BNP<1800. Nous ne disposons malheureusement pas des valeurs d'Indice de Masse Corporelle pour notre population; ce critère n'ayant pas été renseigné à chaque fois.

Pour les antécédents de cardiopathie ischémique, notre étude ne montre pas de différence significative entre ces deux populations. La première comprend 36 % de cet antécédent, la seconde comprend 35% de celui-ci.

Par contre, dans la population NT-pro BNP<1800, il existe 37 % d'ACFA et dans la population NT-pro BNP>1800, il existe 70% d'ACFA. Il existe une différence significative avec  $p$  égale à 0,01. Ainsi, les patients présentant un NT-pro BNP> 1800 ont plus souvent une ACFA.

Au niveau de la fonction rénale, dans notre étude, la différence est non significative. Les valeurs moyennes dans les deux populations sont assez proches ; avec 11,23 mg/L dans la première population et 12 mg/L dans la deuxième population.

Concernant l'HTA, ce critère n'est pas significatif avec 84% de patients qui en présente une dans la population NT-pro BNP<1800 et, 76% de patients qui en présente une dans l'autre population.

Le critère diabète n'est pas non plus significatif. Dans notre étude, il existe moins de diabétiques dans la deuxième population (7%) que dans la première (14%). Ce critère n'est pas significatif.

Dans notre étude, les patients ne sont pas hospitalisés de manière plus significative lorsqu'ils ont un NT-pro BNP élevé.

On note, dans la population de NT-pro BNP élevé, un taux de décès plus important que dans la population présentant un NT-proBNP plus bas ( $p=0,03$ ). Ainsi, dans la première population, il existe 25 % d'hospitalisation et 4% de décès. Dans la seconde population, il

existe 36 % d'hospitalisation et 23 % de décès. On remarque qu'il existe tout de même une tendance à l'augmentation du nombre d'hospitalisations dans le groupe NT-proBNP élevé.

Au niveau des traitements, les patients présentant un NT-proBNP > 1800 pg/mL ont moins souvent une tri voire quadrithérapie (18%) et donc un traitement optimal (cette population étant plus âgée, il pourrait s'agir d'«underuse») et cette population au NT-proBNP élevé bénéficie plus souvent de l'ajout de diurétique de l'anse (type furosémide) (30%) que dans l'autre population mais de façon non significative.

La dyspnée est un critère qui est moins renseigné dans le groupe le plus grave (NT-proBNP > 1800). Toutefois, on ne retrouve pas de différence significative entre ces deux populations pour ce critère.



**Tableau 3: Comparaison par GLM Anova des deux populations NT-proBNP < 1800 pg/mL et > 1800 pg/mL (test de Fisher).**

		<b>BNP&lt;1800 pg/ml</b>	<b>BNP&gt;1800pg/ml</b>	<b>p</b>
<b>Effectif</b>	<i>n= 70</i>	<i>n=53</i>	<i>n=17</i>	
<b>Sexe</b>		53% hommes 47% femmes	41% hommes 59% femmes	<i>NS</i>
<b>Age (ans)</b>		83	89	<i>p=0,002</i>
<b>Poids (kg)</b>		81	63	<i>p=0,02</i>
<b>Atcd de cardiopathie ischémique</b>		36%	35%	<i>NS</i>
<b>ACFA</b>		37%	70%	<i>p=0,01</i>
<b>Créatininémie (mg/L)</b>		11,23	12	<i>NS</i>
<b>HTA</b>		84%	76%	<i>NS</i>
<b>Diabète</b>		14%	7%	<i>NS</i>
<b>Hospitalisation</b>		25%	36%	<i>NS</i>
<b>Décès</b>		4%	23%	<i>p=0,03</i>
<b>Traitement bien conduit (tri ou quadrithérapie)</b>		27%	18%	<i>NS</i>
<b>Ajout de furosémide</b>		22%	30%	<i>NS</i>
<b>Information dyspnée</b>		47%	35%	<i>NS</i>

#### II.4.c. Analyse des caractéristiques de la population pour laquelle un second dosage de NT-proBNP a été prescrit

Au cours de cette étude, les médecins prescrivaient parfois un second dosage de NT-pro BNP dans les suites de l'épisode aigu initial. J'ai décidé d'analyser les caractéristiques des patients ayant bénéficié de ce second dosage.

Un second dosage était effectué chez quinze hommes et seize femmes (trente et un patients), la valeur moyenne du second dosage était significativement plus élevée ( $p=0,04$ ) chez les hommes ( 2071 pg/ml ) que chez les femmes (valeur moyenne à 1018 pg/ml). Tableau 3.

**Tableau 4 : Valeurs moyennes du deuxième dosage de NT-proBNP chez les 31 patients.**

Taux plasmatique du NT-proBNP	Population totale	Femmes	Hommes
<i>N</i>	<i>31</i>	<i>16</i>	<i>15</i>
Valeur moyenne (pg/ml)	1544	1018	2071
Ecart type (pg/ml)		349	360

La durée entre la réalisation des deux dosages a, également, été évaluée (en mois): on ne retrouve pas de différence significative entre les deux sexes, en terme de délai d'évaluation et dosage du deuxième NT-proBNP en fonction du sexe: 3,5 mois en moyenne pour les femmes et 4,4 mois pour les hommes.

Dans ce groupe de trente et un patients ayant bénéficié de ce second dosage, (Tableau 4):

- les femmes (89 ans) étaient significativement plus âgées que les hommes (82 ans) ( $p=0,001$ ),

- Le taux de NT-proBNP dosé initialement était identique chez les hommes et chez les femmes (valeur moyenne = 3148 pg/ml, donc au-dessus de notre seuil de gravité),
- Deux fois plus d'hommes que de femmes ont reçu un traitement supplémentaire par diurétique de l'anse (p=NS),
- Seulement 6 % des femmes, ayant eu un second NT-proBNP, étaient traitées de manière optimale par tri ou quadrithérapie alors que 46% des hommes étaient traités de manière optimale (p=0,01),
- Quant à l'information dyspnée (stades I, II ou III), celle-ci était recueillie pour seulement 12% des femmes de cette population contre 40% des hommes de cette population (p= 0,05).

**Tableau 5 : Analyse du sous groupe de trente et un patients ayant bénéficié du dosage d'un second NT-proBNP .**

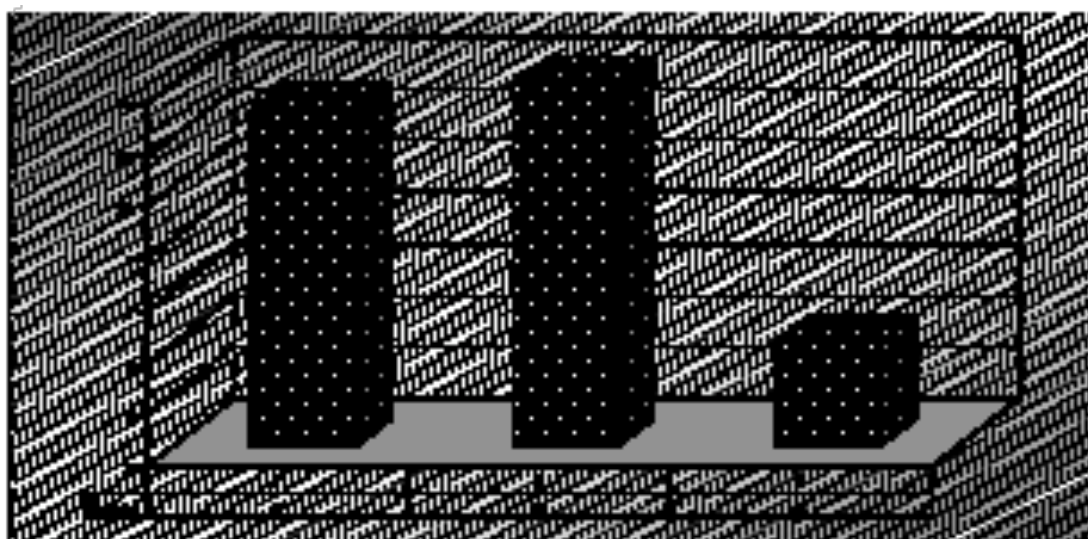
	Total	Hommes	Femmes	p
<b>Effectif</b>	<i>n= 31</i>	<i>n=15</i>	<i>n=16</i>	
<b>Age (ans)</b>		82±1,4	89,3±1,4	<i>p=0,001</i>
<b>Durée entre les deux dosages de NT-proBNP (mois)</b>		4,4±1,3	3,5±1,2	<i>p=NS</i>
<b>Taux initial de NT-proBNP (pg/mL)</b>	3148	2476±1459	3820±1413	<i>p=NS</i>
<b>Traitement bien conduit (tri ou quadrithérapie)</b>		46%	6%	<i>p=0,01</i>
<b>Ajout de furosémide après le 1<sup>er</sup> dosage de NT-proBNP</b>		28%	14%	<i>p=NS</i>
<b>Information dyspnée</b>		40%	12%	<i>p=0,05</i>

#### **II.4.d. Analyse du recueil de l'information «dyspnée» présente ou non, analyse de l'attitude du médecin en fonction de la gravité de la dyspnée (I,II,III)**

La dyspnée est une caractéristique très importante à recueillir lors de l'examen clinique initial du patient, motivant souvent la réalisation du dosage de NT-proBNP, c'est pourquoi, nous avons souhaité analyser le recueil de cette information.

1) Analyse en fonction du stade de la dyspnée:

*Graphique 1: Histogramme représentant les effectifs de population pour lesquels l'information dyspnée et son stade (1, 2 ou 3) a été recueillie et consignée dans le dossier patient: n= 33 patients.*



De manière significative ( $p=0,03$ ), plus le stade de dyspnée est élevé plus l'âge des patients est élevé:

- stade I: patients de  $80,8 \pm 1,7$  ans
- stade II: patients de  $83,4 \pm 1,6$  ans
- stade III: patients de  $86 \pm 3$  ans

Plus le stade de dyspnée s'aggrave plus les patients présentent des antécédents de cardiopathie ischémique ( $p=0,01$ ):

- stade I: 15 % de patients présentant une cardiopathie ischémique dans les antécédents.
- stade III: 25 % de patients présentant une cardiopathie ischémique dans les antécédents.

Plus le stade de la dyspnée est élevé, plus le taux de NT-proBNP est élevé :

- stade I: valeur moyenne du NT-proBNP 2802 pg/ml
- stade III: valeur moyenne du NT-proBNP 4004 pg/ml

Par contre, on ne retrouvait aucun lien significatif, dans notre population entre la sévérité de la dyspnée et le poids des patients, le taux de créatininémie, les antécédents de fibrillation auriculaire, les antécédents d'hypertension artérielle, le nombre d'hospitalisations.

## 2) Analyse en fonction de l'absence de l'information «dyspnée» consignée dans le dossier

Lorsque l'on considère l'information « dyspnée » en tant que telle, consignée dans le dossier, cet élément n'est pas renseigné pour 30 % d'hommes et 70 % de femmes. Cette différence est significative ( $p=0,001$ ).

Les patients pour lesquels l'information dyspnée n'a pas été renseignée étaient:

- Significativement plus âgés que ceux ayant l'information, respectivement  $86,5\pm 0,9$  ans versus  $82,6\pm 1,1$  ans ( $p=0,01$ ).
- Étaient plutôt des femmes (22% d'information dyspnée recueillie chez les femmes versus 66% chez les hommes ( $p=0,0001$ ).
- Présentaient plus d'antécédents de cardiopathie ischémique que ceux ayant l'information, respectivement 52% versus 16% ( $p=0,001$ ).
- Présentaient plus d'antécédents de FA que ceux ayant l'information, respectivement 57% versus 32% ( $p=0,04$ ).
- Ont beaucoup moins bénéficié de l'introduction ou augmentation des diurétiques de type furosémide que ceux ayant l'information « dyspnée » ( $p=0,000001$ ).

Les patients, pour lesquels l'information dyspnée était renseignée de manière significative, étaient les patients diabétiques ( $p=0,01$ ).

Il faut préciser que les taux initiaux de NT-pro BNP relevés chez les patients où le critère était renseigné, et chez ceux dont le critère était absent, n'étaient pas différents de manière significative.

## **Partie 3**

### **Discussion**



### **III. Discussion**

#### **III.1. Analyse des données sur la population générale**

Il s'agit ici de la première étude rétrospective concernant le dosage du NT-pro BNP (motivé par une modification de l'état clinique du patient) chez des patients très âgés, insuffisants cardiaques, suivis en ambulatoire avec analyse des conduites thérapeutiques.

Les taux de NT-pro BNP retrouvés dans notre population générale ( $2159 \pm 4289$  pg/mL), sont en accord avec ceux de la littérature pour cette classe d'âge de patients très âgés (lorsqu'on a la notion d'une situation aiguë (18)).

#### **III.2. Prise en charge thérapeutique**

##### **III.2.a. Prise en charge thérapeutique selon le taux de NT-pro BNP initial**

En terme de prise en charge thérapeutique, il est important de noter que de nombreuses études concernant le suivi de l'insuffisance cardiaque chez le sujet âgé préconisent l'utilisation de l'association de «nouveaux traitements», tels les betabloquants (49) ainsi que la spironolactone (pour les patients jeunes, dans les stades avancés d'insuffisance cardiaque) associés à des traitements dits «traditionnels» tels les IEC, les ARA2 qui permettent une réduction significative de la morbidité et mortalité chez ces patients.

Cependant, il reste des zones d'ombre concernant la prise en charge des patients très âgés.

Les résultats de notre étude montrent que les patients ayant un taux de NT-pro BNP élevé bénéficieraient d'une «moins bonne prise en charge» thérapeutique. En effet, ceux-ci ont moins de tri ou quadrithérapie bien conduite ; on note cette tendance, même si le résultat n'est pas significatif.

Seulement 18 % des patients ayant un NT-pro BNP très élevé ont une tri ou quadrithérapie contre 27% de ceux ayant un NT-pro BNP plus bas.

On pourrait rechercher les facteurs limitant telle une altération de la fonction rénale plus importante dans le groupe des patients ayant un NT-pro BNP élevé. Cependant, en terme

de fonction rénale, les deux groupes NT-pro BNP élevé et plus bas sont équivalents, respectivement 12,0 mg/L contre 11,2 mg/L.

Par ailleurs, les patients présentant un NT-pro BNP élevé ont reçu plus de diurétiques de l'anse (30% versus 20%). Là encore, le résultat n'est pas significatif, mais on note cette tendance.

On sait que les bêtabloquants sont sous-utilisés chez les sujets âgés insuffisants cardiaques, et lorsqu'ils sont utilisés, ils le sont à faible dose. Les études cliniques ont, cependant, démontré que l'amplitude des effets bénéfiques est identique dans différentes classes d'âge (50).

La prévention et le traitement rapide des facteurs précipitants comme la décompensation cardiaque sont préconisés, surtout dans le cas des insuffisances cardiaques diastoliques, ceci était également vrai pour notre population.

En effet, les patients ayant un NT-pro BNP élevé présentaient de manière significative, dans leurs antécédents, une fibrillation auriculaire chronique, 70% versus 37 % (NT-pro BNP < 1800 pg/ml) ( $p=0,01$ ).

Alors, comment expliquer cette différence entre les deux groupes? L'une des explications possible va être traitée dans le paragraphe suivant: prise en charge thérapeutique selon le sexe.

### **III.2.b.Prise en charge thérapeutique selon le sexe**

Les femmes, en terme de prise en charge thérapeutique, bénéficient moins que les hommes d'un tri ou quadrithérapie bien conduite. On le constate que 20% des femmes reçoivent un traitement optimal alors que 30 % des hommes reçoivent ce traitement.

Lorsqu'on étudie la population générale, on a une différence significative en terme d'âge entre les sexes. Les femmes de la population de l'étude sont significativement plus âgées que les hommes respectivement  $87,4\pm 1$  ans versus  $82\text{ ans}\pm 1$  ans ( $p=0,0006$ ).

Peut-être pourrait-on incriminer l'âge plus avancé des femmes dans cette différence de prise en charge?

De plus, les femmes étaient plus maigres que les hommes: 73kg versus 79kg pour les hommes ( $p=NS$ ); ce qui peut conduire aussi à une diminution des doses des médicaments voire un arrêt des traitements en raison d'une crainte d'une biodisponibilité augmentée des traitements et donc, de plus, d'effets secondaires.

On sait que, dans le cas des syndromes coronariens aigus ST+ , les femmes en raison, de leur âge plus avancé, de leurs facteurs de risques cardiovasculaires plus graves présentent

des hospitalisations plus prolongées ainsi que des taux de mortalité plus élevés que ceux des hommes.

C'est une hypothèse que l'on peut également soulever dans notre cas, bien que les patientes aient présenté le même profil de risques cardiovasculaires que les hommes. Elles ont, cependant, dans les suites de l'étude, été plus hospitalisées que les hommes (32% versus 23%,  $p=NS$ ). Elles étaient également plus âgées ( $p=0,0006$ ) et le critère dyspnée était moins relevé chez elles (critère de gravité).

### III.2.c.Prise en charge thérapeutique dans le sous-groupe où un second NT-pro BNP a été dosé

Nous avons souhaité identifier, dans cette étude, les facteurs ayant conduits les praticiens à doser un second taux de NT-pro BNP.

Dans ce groupe de trente et un patients, suivi en moyenne à quatre mois, comportant presque autant d'hommes que de femmes (quinze hommes/ seize femmes), le NT-pro BNP initial dosé était identique pour les deux sexes (valeur moyenne à 3148 pg/mL, donc au-dessus du seuil fixé par nos soins de gravité).

Ceux qui n'ont pas bénéficié d'un second dosage de NT-pro BNP avaient une valeur moyenne de NT-pro BNP à  $1221\pm 2575$  pg/mL (en deçà de notre seuil de gravité).

On peut donc supposer que les médecins ont été alertés par un taux anormalement élevé de NT-pro BNP initial. Nous n'avons pas d'explications pour la durée moyenne entre les deux dosages qui est équivalente chez les hommes et les femmes (quatre mois en moyenne).

Les patientes étaient significativement plus âgées que les patients ( $89,3\pm 1,4$  ans versus  $82,0\pm 1,4$  ans ;  $p=0,001$ ). L'information sur la dyspnée était aussi significativement absente chez ce groupe de patientes.

Le second taux de NT-pro BNP, quant à lui, était de moitié pour les femmes par rapport aux hommes, respectivement  $1018\pm 349$  pg/mL versus  $2071\pm 360$  pg/mL.

Pourtant ces patientes ont reçu moins de traitement par diurétiques de l'anse durant l'épisode aigu et par ailleurs, ont également moins bénéficié que les hommes d'un traitement bien conduit.

Des études réalisées, lors d'hospitalisation, ont montré l'intérêt d'un suivi des dosages du NT-pro BNP. Ainsi, dans l'étude de Logeart et al. (17), il est indiqué que le BNP est un

marqueur pronostique très puissant du devenir à court terme. De ce fait, il pourrait être utilisé pour inciter le clinicien à renforcer le traitement ou le suivi immédiat des patients à haut risque, voire, à autoriser une sortie plus rapide.

De même, des études en ambulatoire ont été réalisées (moins nombreuses). Néanmoins, deux études préliminaires montrent qu'un dosage à chaque consultation induit un moindre taux d'évènements cardio-vasculaires (avec, bien sûr, l'indication de majorer le traitement en cas de concentration au delà d'un seuil défini) (41, 51).

### **III.3. Analyse du critère «dyspnée»**

Les signes habituels de l'insuffisance cardiaque du sujet jeune sont souvent absents chez le sujet âgé, et la dyspnée de repos peut être absente. L'asthénie est un symptôme fréquemment retrouvé associé à d'autres signes tels qu'un syndrome confusionnel, des troubles du sommeil, des chutes, une perte d'autonomie, la dépression, une altération des fonctions cognitives; signes plus difficiles à identifier pour le praticien.

Dans l'étude Princeps BNP Study qui a inclus 1586 patients dyspnéiques, l'analyse combinée de la clinique et de la valeur de BNP permet de réduire le taux d'imprécision diagnostique de 74 % (15, 52).

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de relation significative entre la décompensation cardiaque et le grade de dyspnée. En effet, dans la comparaison NT-pro BNP inférieur ou supérieur à 1800 pg/mL, le critère dyspnée est encore moins précisé que dans la population qui connaît des valeurs plus fortes de NT-pro BNP (de façon non significative). Il eut été intéressant d'avoir la symptomatologie précise accompagnant la poussée d'insuffisance cardiaque.

Dans l'étude de Januzzi (43), il existe une relation entre le grade de dyspnée et la valeur de NT-pro BNP ( $p=0,008$ ) avec des valeurs de NT-pro BNP variant de (1395-8588 pg/mL) pour NYHA II, (2260-11001 pg/mL) pour NYHA III et de (2757-13295 pg/mL) pour NYHA IV.

D'autres études encore comme celle De Filippi (53) et M Escande (16) utilisent les critères de Framingham pour évaluer l'état clinique du patient. La notion de dyspnée est importante.

Dans l'étude de Maisel (54) la valeur du BNP est corrélée au stade fonctionnel NYHA.

Chez Dao et al (55), il existe également une relation étroite entre le grade de dyspnée et la concentration de BNP.

Ainsi plus la valeur de BNP est élevée, plus le stade de dyspnée est élevé. D'où, la nécessité de recueillir ce symptôme. Mais la clinique du sujet âgé est atypique et s'avère difficile même avec les critères de Framingham. Il existe un vrai besoin de déterminer des critères majeurs dans cette population.

Dans l'analyse de notre population, aucun patient n'est côté dyspnée NYHA grade IV alors que des valeurs très élevées de NT-pro BNP sont retrouvées.

Pourquoi le critère dyspnée est-il mal renseigné?

Existe-t-il d'autres critères, tout aussi importants, à prendre en compte dans la décompensation cardiaque du sujet très âgé ?

Est-ce un ensemble de signes qui fait majorer le traitement et demander le dosage du NT-pro BNP?

Dans notre étude, nous ne sommes pas en concordance avec les données des autres études. Aussi faut-il tenir compte qu'ici les sujets sont beaucoup plus âgés et que l'étude a été réalisée de façon rétrospective?

Au moment de prendre en charge le patient, le médecin généraliste a eu la donnée dyspnée ou une autre donnée clinique, mais ne l'a pas conservée dans le dossier du patient. Donc une question se pose: pourquoi ne conserve-t-il pas cette donnée à la suite de la consultation? ( Et encore plus, lorsque nous sommes face à un tableau de décompensation cardiaque). Il ne faut pas oublier que beaucoup de sujets âgés ont des consultations à domicile et qu'il est parfois plus difficile de rendre compte, a posteriori, des données recueillies sur place.

Pour que la prise en charge des personnes âgées soit meilleure, ne pourrait-on pas imaginer un minimum à renseigner dans les dossiers médicaux pour le suivi de ces

patients fragiles, et préconiser également une évaluation standardisée de cette fragilité selon certains critères bien déterminés en gériatrie?

Le critère dyspnée, chez les sujets jeunes, nous aide à ajuster le traitement. Chez le sujet âgé, en général, les études précédemment citées, montrent une relation étroite entre la concentration de NT-pro BNP et le critère dyspnée. Nous pourrions donc nous aider, chez ces patients, des variations du taux de NT-pro BNP en cas d'absence de ce critère pour ajuster nos thérapeutiques.

# **Partie 4**

## **Limitation de l'étude**

#### **IV.Limitations de l'étude**

- Faible effectif
- D'autres facteurs sont nécessaires dans cette étude: précision sur le type des traitements, plus de renseignements sur la symptomatologie complexe des personnes âgées présentant une insuffisance cardiaque en poussée.
- Nous n'avons pu recueillir que très peu d'informations échocardiographiques sur le type de dysfonction ventriculaire gauche que présentaient ces patients (peu de traçabilité de la réalisation des échocardiographies et du recueil de l'information fraction d'éjection ventriculaire gauche chez les patients).



# **Partie 5**

## **Conclusion**

## **V. Conclusion**

Les patients âgés présentant une insuffisance cardiaque, sont sous traités par rapport à ce qu'ils devraient être. On ne retrouve que 30%, dans la population de notre étude, de patients traités de manière optimale. On pourrait donc parler «d'underuse» en ce qui concerne l'insuffisance cardiaque du sujet âgé.

Les patients les plus graves sont les femmes, âgées, chez qui on relève moins de c critères de gravité comme la dyspnée. Cependant, quand elles sont très graves (NT proBNP très élevé > 3000 pg/mL), elles reçoivent le même traitement en aigu que les hommes et récupèrent des taux de NT-pro BNP deux fois plus faibles que les hommes, ce qui sont de bons pronostics en terme de mortalité.

# **GLOSSAIRE**

HTA : Hypertension Artérielle

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

ANP : Atrial Natriuretic Peptid

BNP : Brain Natriuretic Peptid

DNP : Dendroaspis Natriuretic Peptid

VNP : Vasonatine Natriuretic Peptid

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

VPN : Valeur Prédicative Négative

ECG : Électrocardiogramme

NYHA : New York Heart Association

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

OAP : Œdème Aigu Pulmonaire

BMI : Body Mass Index

# BIBLIOGRAPHIE

1 Sous l'égide du Collège National des Enseignants de Cardiologie et de la Société Française de Cardiologie Sous la direction de : LACROIX D. Elsevier Masson S.A.S. Polycopié national de cardiologie. sept 2010.

2 JOURDAIN P., LEFEVRE G., ODDOZE C., SAPIN V., DIEVART F., JONDEAU G., MEUNE C., GALINIER M.- NT-proBNP en pratique « De la biologie à la clinique » .

3 GAULIEZ B., BERTHE M.C., LAVOINNE A.-Le BNP : aspects physiologiques, biologiques et cliniques. Annales de biologie clinique 2005 ; vol 63(1) :15-25.

4 WEBER M., HAMM C.- Role of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and NT-pro BNP in clinical routine. Heart 2006 ; 92 : 843-849.

5 NEWBY D-E, GRUBB N-R- Cardiologie. Elsevier Eds. Avril 2006.

6 MEUNE C. - Principales indications du dosage du NT-proBNP. 2011 F. Hoffmann-La Roche Ltd.

7 GIBBONS V. , DEVLIN G. , SPEED J. , LAWRENSON R. -The use of amino terminal fraction brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) assays in general practices in Waikato, New Zealand. N Z Med J. 2007 Jun 1;120(1255):U2555.

8 HEDBERG P. , LONNBERG I. , JONASON T. , NILSSON G. , PEHRSSON K. , RINGQVIST I. -Electrocardiogram and B type natriuretic peptide as screening tools for left ventricular systolic dysfunction in a population based of 75 year old men and women. Am Heart J. 2004 Sep;148(3):524-9.

9 NIELSEN L-S. , SVANEGAARD J. , KLITGAARD N-A. , EGEBLAD H.-N terminal pro brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non cardiac dyspnoea. Eur J Heart Fail. 2004 Jan;6(1):63-70.

10 EBERLE F.-NT-pro-BNP revue de littérature récente. Déc 2004.

11 DELERME S., CHENEVIER-GOBEAUX C. , LEFORT Y. , RAY P.- Apports des marqueurs biologiques, urgences 2008 FMU.

12 LAPOINTE J. , VAN HOIAI VIET LE -Dosage du NT-pro-BNP : brève expérience clinique à l'hôpital Maison Neuve-Rosemont. Ann Biol Clin Que 2007 ; 44 (2) 7-12.

13 VARGAS F. , BUI N. , CLOUZEAU B. , GRUSON D. , HILBERT G.-Le BNP un marqueur biologique de l'insuffisance cardiaque aiguë. JARCA 2005.

14 GABRIEL L.- Le diagnostic biologique de la décompensation cardiaque.Louvain médical .2007, vol. 126, n° 10 (90 p.).

15 MAISEL A., HOLLANDER J-E. , GUSS D. , MCCULLOUGH P. , NOWAK R. , GREEN G. , SALTZBERG M. , ELLISON S-R. , BHALLA M-A., BHALLA V. , CLOPTON P. , JESSE R. - Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath.J Am Coll Cardiol. 2004 Sep 15;44(6):1328-33.

16 ESCANDE M. - Expérience de la valeur pronostique du BNP à l'admission en cardiogériatrique. Annales de cardiologie et d'angéiologie. 2009. Vol 58 . 284-288. Elsevier.

17 LOGEART D. , THABUT G. , JOURDAIN P. , CHAVELAS C. , BEYNE P. , BEAUVAIS F. , BOUVIER E. , SOLAL A-C.- Predischarge B type natriuretic peptide assay for identifying patients at High Risk of re admission after decompensated heart failure.J Am Coll Cardiol. 2004 Feb 18;43(4):635-41.

18 VALLE R. , ASPROMONTE N. , BARRO S. , CANALI C. , CARBONIERI E. , CECI V. , CHINELLATO M. , GALLO G. , GIOVINAZZO P. , RICCI R. , MILANI L.- The NT-pro-BNP assay identifies very elderly nursing home residents suffering from pre-clinical heart failure.Eur J Heart Fail. 2005 Jun;7(4):542-51.

19 WANG T-J. , LARSON M-G. , LEVY D. , BENJAMIN E-J. , LEIP E-P. , OMLAND T. , WOLF P-A. , VASAN R-S. - Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death.N Engl J Med 2004; 350:655-663February 12, 2004.

20 BETTENCOURT P. ,AZEVEDO A. , FONSECA L. , ARAUJO J. , FERREEIRA S. , ALMEIDA R. , ROCHA-GONCAVELES F. , FERREIRA A. - Prognosis of decompensated heart failure patients with preserved systolic function is predicted by ntprobnp variations during hospitalisation.International journal of cardiology 117 (2007) 75-79.Elsevier.

21 LOGEART D .-Dosage du BNP dans l'insuffisance cardiaque.MT Cardio. Volume 1, Numéro 3, 276-82, mai-juin 2005, Dossier – BNP en pathologie cardiovasculaire.

- 22 MANT D, HOBBS FR, GLASZIOU P, WRIGHT L, HARE R, PERERA R, PRICE C, COWIE M. - Identification and guided treatment of ventricular dysfunction in general practice using blood B type natriuretic peptide. *Br J Gen Pract.* 2008 Jun;58(551):393-9.
- 23 VALLI N., GOBINET A. , BORDENAVE L. -Dix ans d'utilisation clinique du BNP en cardiologie : revue de la littérature *Revue de l'ACOMEN*, 2000, vol.6, n°1.
- 24 LEPRINCE P.- BNP versus Ntpro BNP pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque chez le sujet âgé. Thèse med. Université Paul Sabatier (Toulouse).2005. 2005TOU31051.
- 25 JOURDAIN P. , JONDEAU G., FUNCK F. , GUEFFET P. , LE HELLOCO A. , DONAL E. , AUPETIT J-F. , AUMONT M-C. , GALINIER M. , EICHER J-C. , COHEN-SOLAL A. , JUILLIERE Y. - Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 20;50(21):2097-8; author reply 2098-9.
- 26 BAY M. , KIRK V. , PARNER J. , HASSAGER C. , NIELSEN H. , KROGSGAARD K. , TRAWINSKI J. , BOESGAARD S. , ALDERSHVILE J.- NT-pro-BNP a diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart.* 2003 Feb;89(2):150-4.
- 27 MILLER W-L. , HARTMAN K-A. , GRILL D-E., BURNETT J-C. , JAFFE J., JAFFE A-S. - Only large reductions in concentrations of natriuretic peptides are associated with improved outcomes in ambulatory patients with chronic heart failure. *Clinical Chemistry* 55: 78-84, 2009.
- 28 ARAUJO J-P. , AZEVEDO A. , LOURENCO P. , GONCALVES F-R. , FERREIRA A. , BETTENOURT P. - Intraindividual variation of amino-terminal pro b type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure.2006 elsevier .*am J Cadiol* 2006 ; 98 :1248-1250.
- 29 P. JOURDAIN P. , FUNCK F. , BELLORINI M. , THEBAULT B. , LOIRET J. , GUILLARD N. , DESNOS M. - BNP, insuffisance cardiaque et sujet .*Annales de cardiologie et d'angéiologie.* Paris, Elsevier, 2003, vol. 52, n°5, pp. 285-289.
- 30 LOGEART D. , SAUDUBRAY C. , BEYNE P. , THABUT G. , ENNEZAT P-V. , CHAVELAS C. et al. - Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 ; 1794-800.
- 31 TODA K., SATO Y. , HARA T. , HIJIYA K. , KANEKO R. , OKADA T. , TAKATSU Y. , FUJIWARA H. , IWASAKI T. - Correlates of NT-proBNP Concentration in Patients With Essential Hypertension in Absence of Congestive Heart Failure.

32 MEUNE C. - Pré requis au Dosage du NT-pro-BNP. 2011. F. Hoffmann-La Roche Ltd.

33 SILVER M-A. , MAISEL A. , YANCY C-W. , McCULLOUGH P-A. , BURNETT Jr J-C. , FRANCIS G-S. et al. - BNP consensus panel 2004 : a clinical approach for the diagnostic, pronostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic rôles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004 ;10 : 1-30.

34 BAYES-GENIS A. , LLOYD-JONES D-M. , VAN KIMMENADE R-R. , LAINCHBURY J-G. , RICHARDS A-M. , ORDONEZ-LLANOS J. et al. - Effect of body mass index on diagnostic and pronostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 400-7.

35 LUCHNER A. , HENGSTENBERG C. , LOWEL H. , RIEGGER G-A. , SCHUNKERT H. , HOLMER S. - Effect of compensated rénal dysfunction on approved heart failure markers : direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension* 2005 ; 46 :118-23.

36 ANWARUDDIN S. , LLOYD-JONES D-M. , BAGGIST A. , CHEN A. , KRAUSER D. , TUNG R. et al. - Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain atriuretic peptide measurement : results from the probnp investigation of dyspnea in the emergency département (PRIDE) study. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 ; 91-7.

37 MAHMOUD E.-BNP versus NT-pro BNP pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque chez le sujet âgé. Thès Med. Université Paris Diderot. (Paris 7) . 2003. 2003PAO72084.

38 GUSTAFSSON F. , BADSKJAER J. , HANSEN FS. et al. - Value of N-terminal proBNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography. *Heart drug*, 2003, 3, 141-146.

39 MUELLER C. , SCHOLER A. , LAULE-KILIAN K. , et al. - Use of Btype natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N. Eng. J. of Med.*, 2004, 12, 647-654.

40 GUILLAUMOU G. , DURANT R. , VENTURA E. , REYGROBELLET P. , FERREIRA DA MOTA E. , CRISTOL J-P. , JEANDEL C. - Interet des peptides natriuretiques dans le diagnostic et le pronostic de l'insuffisance cardiaque du sujet âgé dyspnéique hospitalisé. *Rev Med Interne* 2007 ; 28 :68.

41 TROUGHTON R-W. , FRAMPTON C-M. , YANDLE T-G. , ESPINER E-A. , NICHOLLS M-G. , RICHARDS A-M. - Treatment of heart failure guided by plasma

aminoterminal brain natriuretic peptide-(N-BNP) concentrations. Lancet 2000 ; 355 ; 1126-30.

42 WEBER M., HAMM C. - Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-pro-BNP in clinical routine. Heart 2006 ; 92 : 843-9.

43 JANUZZI J-L. , VAN KIMMENADE R. , LAINCHBURY J. , BAYES-GENIS A. , ORDONEZ-LLANOS J. , SANTALO-BEL M. , PINTO Y-M. , RICHARDS M.- 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.

44 BERDAGUE P., CAFFIN P-Y. , BARAZER I. , VERGNES C. , SEDIGHIAN S. , LETRILLARD S. , PILOSSOF R. , GOUTORBE F. , PIOT C. , RENY J-L.- Use N-terminal prohormone brain natriuretic peptide assay for etiologic diagnosis of acute dyspnea elderly patients. Am Heart J. 2006 Mar;151(3):690-8.

45 BAYES-GENIS A., SANTALO-BEL M. , ZAPICO-MUNIZ E. , LOPEZ L. , COTES C. , BELLIDO J. , LETA R. , CASAN P. ORDONEZ-LLANOS J. - N-terminal probrain natriuretic peptide (NtproBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnea and ventricular dysfunction. Eur J Heart Fail (2004) 6 (3): 301-308.

46 ARQUES S. , ROUX E. , SBRAGIA P. , AMBROSI P. , TAIEB L. , PIERI B. , GELISSE R. , LUCCIONI R.- Accuracy of tissue Doppler echography in the emergency diagnosis of decompensated heart failure with preserved left ventricular systolic function: comparison with B type natriuretic peptide measurement. Echocardiography. 2005 Sep;22(8):657-64.

47 ALEHAGEN U. , SVENSSON E. , DAHLSTROM U. - Natriuretic peptide biomarkers as information indicators in elderly patients with possible heart failure followed over six years: a head-to-head comparison of four cardiac natriuretic peptides. J Card Fail. 2007 Aug;13(6):452-61.

48 LEGRIS C.-Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire. HAS. Texte court du rapport d'évaluation technologique. Juillet 2010.

49 FLATHER M-D, SHIBATA M-C, COATS A-J et al. – Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure ( SENIORS). Eur Heart J 2005 ; 26 : 215-25.

50 Société Française de Cardiologie, Société Française de Gériatrie et gerontology. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque agée. Revue de Gériatrie 2004 ; 29 : 577- 594.



51 MURDOCH D-R. , McDONAGH T-A. , BYRNE J. et al. - Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration : randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999 ; 138 : 1126-32.

52 McCULLOUGH P. , NOWAK R-M. , McCORD J. et al. - B-Type natriuretic peptide and clinical judgement in the emergency diagnosis of heart failure: an analysis from the breathing not properly (BNP) multinational study. *Circulation* 2002 ; 106 : 416-22.

53 DEFILIPPI C-R. , CHRISTENSON R-H. , et al. - Dynamic Cardiovascular risk assessment in elderly people. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55; 441-450.

54 MAISEL A-S. , KOON J. , HOPE H. et al. - A rapid bedside test for brain natriuretic peptide accuracy predicts cardiac function in patients referred for echocardiography. *Am Heart J* 2001; 141: 374-9.

55 DAO Q, KRISHNASWAMY P. , KAZANEGRA R. et al. - Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-85.

## RESUME

**But :** Le but de notre étude est d'analyser l'adaptation thérapeutique initiée après dosage du NT-proBNP chez des patients de plus de 75 ans suivis en ambulatoire.

**Patients et méthodes :** Etude rétrospective de 70 patients de plus de 75 ans considérés comme insuffisant cardiaque et ayant eu un ou deux dosages de NT-proBNP. Une analyse comparée de 2 populations (NT-pro BNP>1800 pg/ml et NT-pro BNP<1800 pg/ml) est réalisée en suivant les modifications thérapeutiques (diurétiques, traitement considéré comme optimal de l'insuffisance cardiaque).

**Résultats :** L'âge moyen des patients (35 femmes) était de 85 ans  $\pm$  6 ans. La dyspnée n'était renseignée que dans 44,3% des cas. Seulement 23 % des patients bénéficiaient d'un traitement fond bien conduit et 21 % des patients bénéficiaient de l'ajout de diurétique. La valeur moyenne de NT-proBNP était de 2159 pg/ml  $\pm$  4289 pg/ml. Les patients du groupe NT-pro BNP>1800 pg/ml étaient plus âgés ( $p=0,002$ ), plus maigres ( $p=0,02$ ), présentaient plus d'antécédents d'arythmie cardiaque ( $p=0,01$ ), un nombre de décès plus important ( $p=0,03$ ), leur traitement par diurétique était renforcé dans 30% des cas et ils avaient moins souvent un traitement optimal (18%) après la première consultation que ceux de l'autre groupe. Seulement 6 % des femmes étaient traitées de manière optimale contre 46% des hommes ( $p=0,01$ ).

**Conclusion :** Les patients très âgés, notamment les femmes, présentant un critère de gravité avec un NT-proBNP>1800 pg/ml ne bénéficient pas d'un traitement optimisé de l'insuffisance cardiaque en ambulatoire.

Outpatient monitoring and treatment of heart failure in elderly guided by amino terminal pro B type natriuretic peptide measurement.

Thèse de Médecine Générale : Année 2011

**Mots clés :** NT-pro BNP, sujets âgés, insuffisance cardiaque.

**UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex