



28/09/17



Nouvelles thérapies de l'insuffisance cardiaque - Entresto® et problématique du dosage du BNP versus le NT-proBNP

Marie-Lise BATS, MCU-PH

Laboratoire de Biochimie PTRR Hôpital Haut-Lévêque

François PICARD, PH

Unité de traitement de l'insuffisance cardiaque (UTIC)

Hôpital Haut-Lévêque

Programme



- Les peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque



- L'Entresto[®], une nouvelle arme dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque



- Expérience au CHU de Bordeaux

Quelques rappels de l'histoire des peptides natriurétiques...

1956 : études expérimentales découvrant que la dilatation atriale entraîne une natriurèse (Henry *et al.* *Circ Res*, 1956)

1964 : découverte de granules de sécrétion dans les myocytes (Jamieson *et al.*, *J Cell Biol*, 1964)

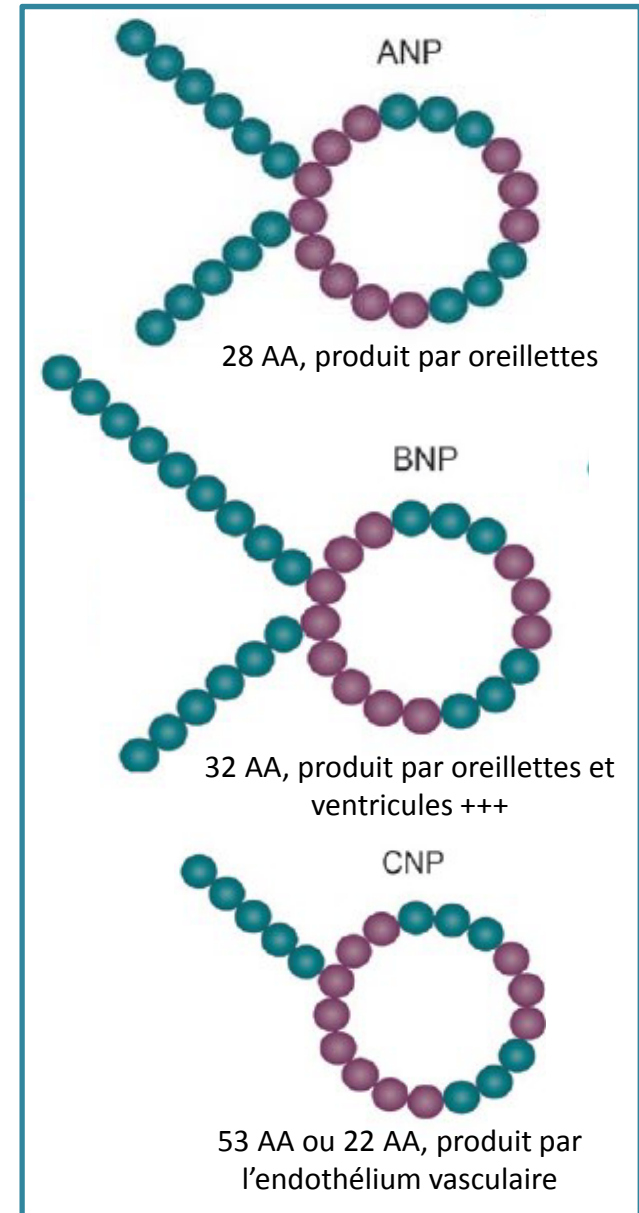
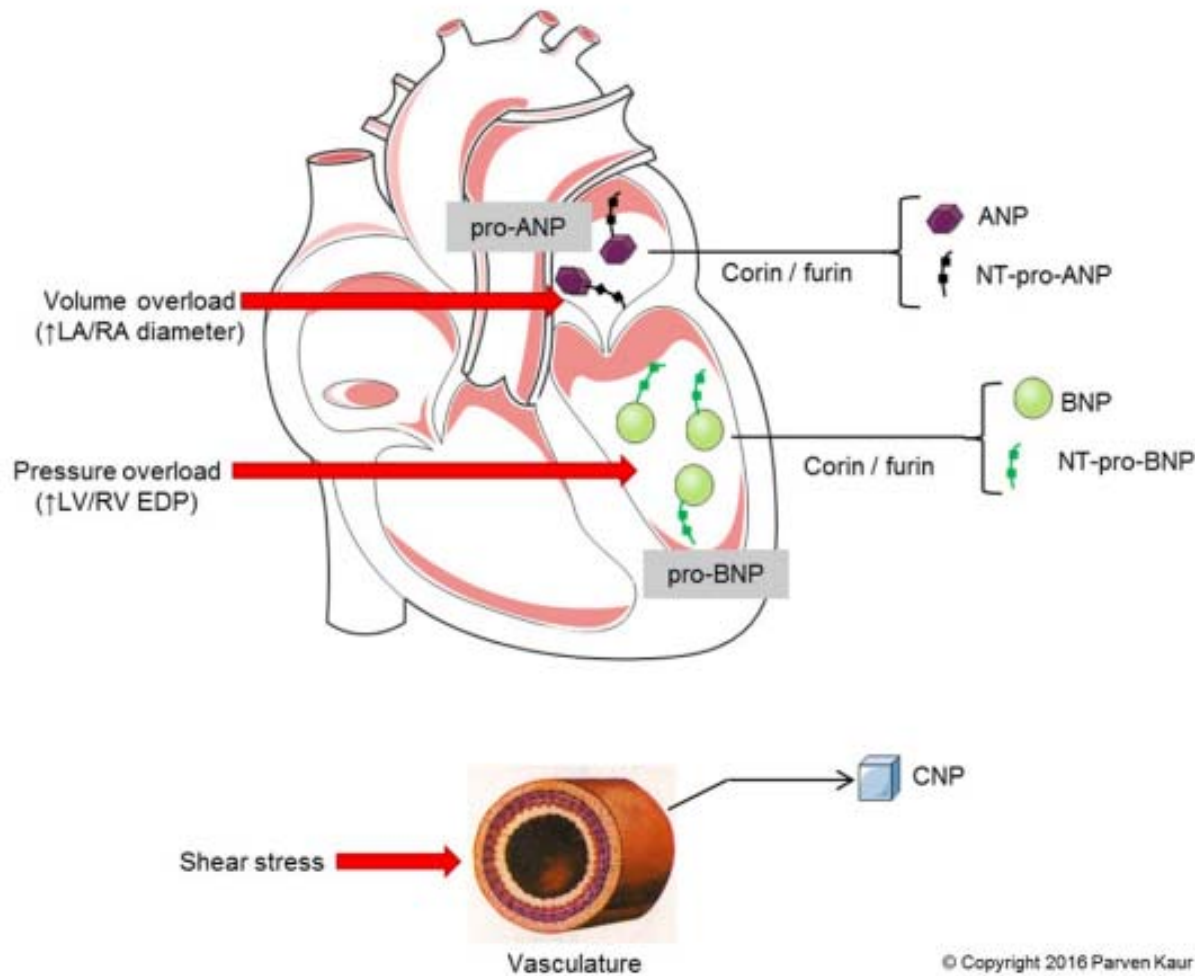
Introduction du concept de cœur « organe endocrinien » (Braunwald *et al.*, *Am J Med*, 1964)

1981 : l'injection d'extraits de cellules atriales entraîne chez le rat une diurèse et une natriurèse (de Bold *et al.*, *Life Sci*, 1981) → **Atrial natriuretic peptide**

1988 : un nouveau peptide est isolé dans le cerveau de porc (Sudo *et al.*, *Nature*, 1988) → **Brain natriuretic peptide**



Une structure en anneau commune importante pour l'activité physiologique

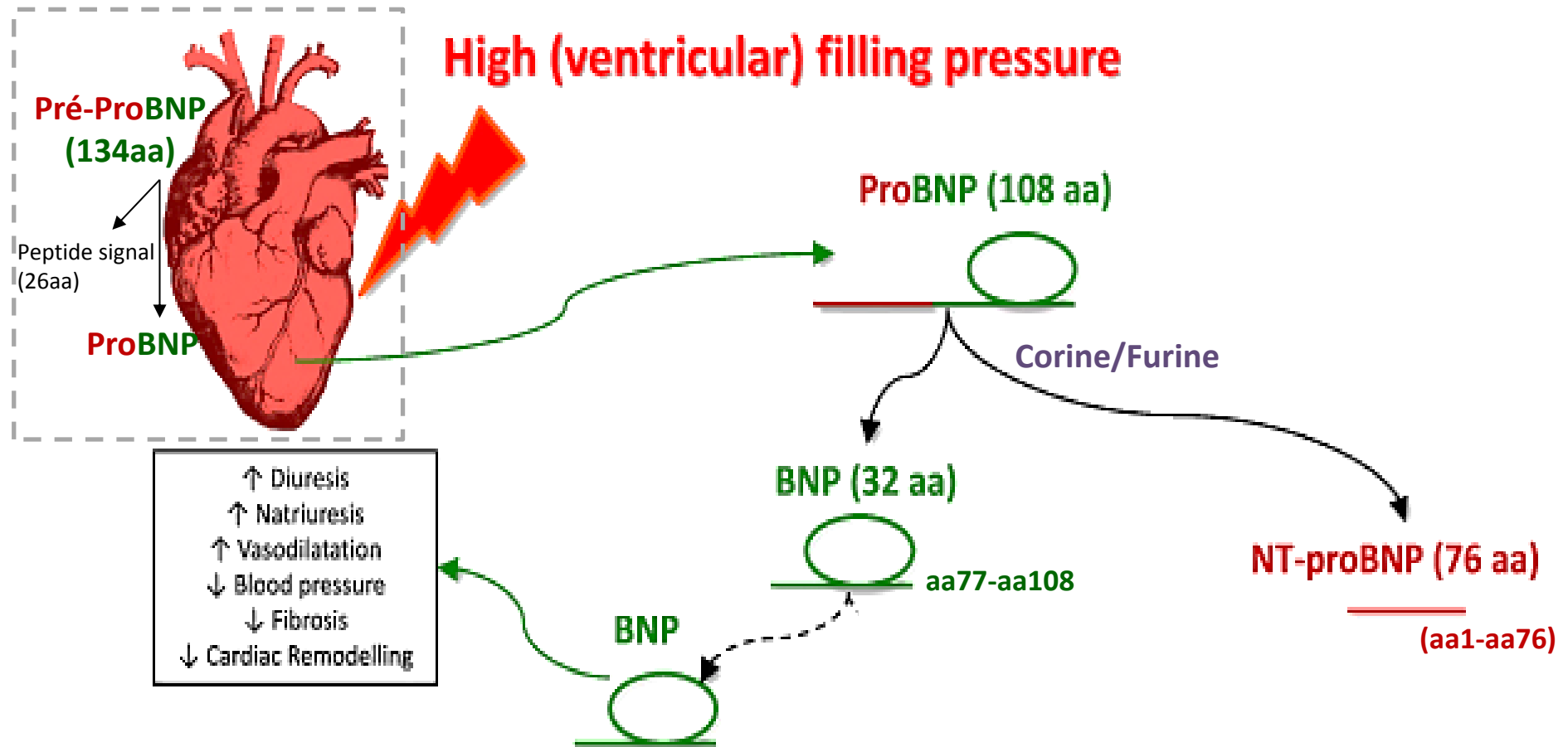


28/09/17

D'après Singh *et al.*, *Heart*, 2017

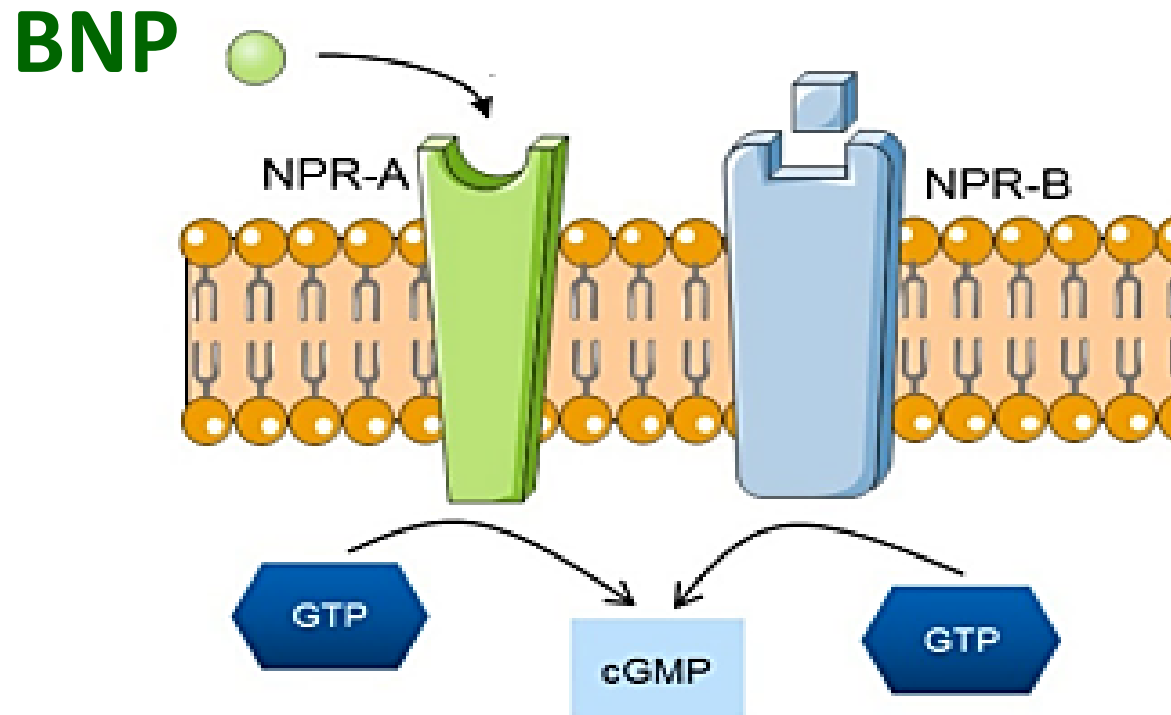
© Copyright 2016 Parven Kaur

La sécrétion des peptides natriurétiques de type B



Sécrétion BNP exclusivement régulée par la modulation de sa synthèse par des mécanismes transcriptionnels

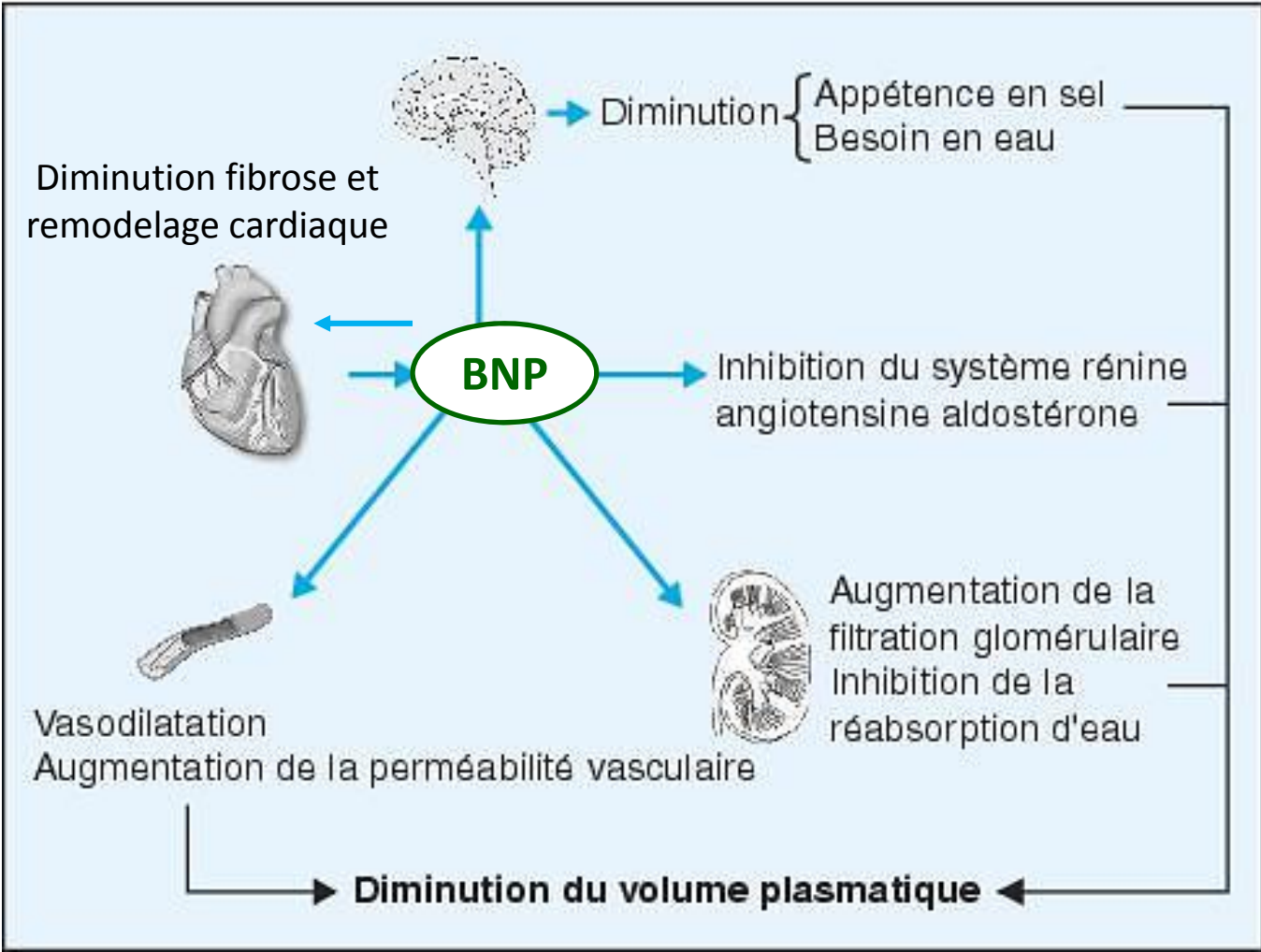
Les récepteurs des peptides natriurétiques (NPR)



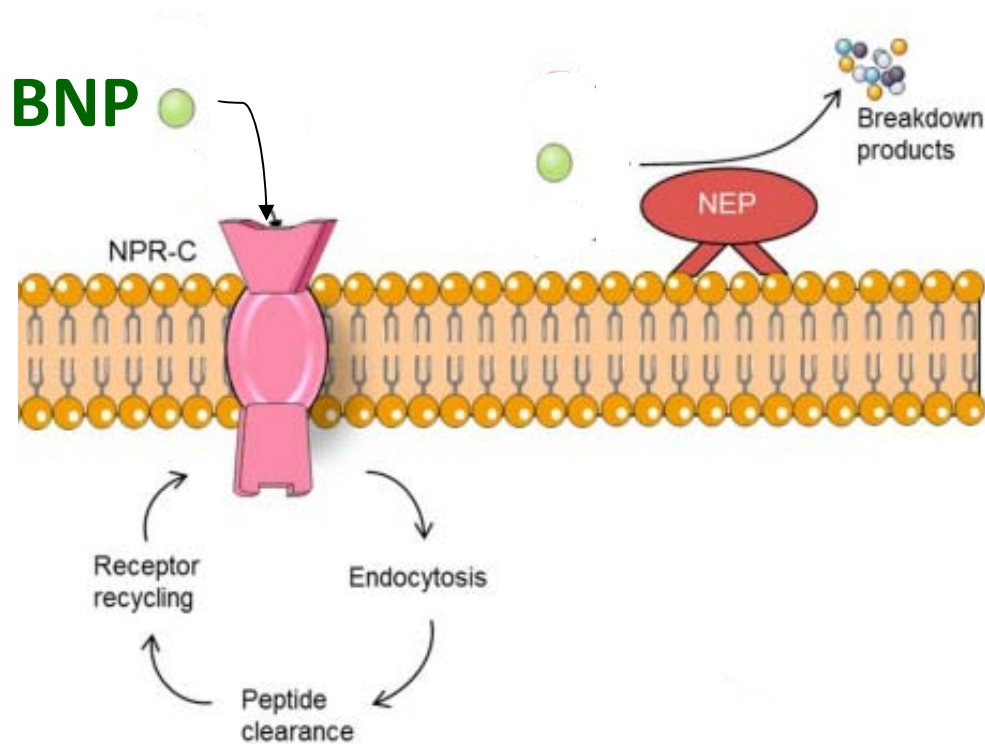
Adapté de Singh *et al.*, *Heart*, 2017

- 2 types : **NPR-A** (BNP et ANP) et **NPR-B** (CNP)
- Protéines transmembranaires couplées à la Guanylate Cyclase → production de GMPC
- Pas d'internalisation du récepteur après fixation du ligand
- Exposition ligand à long terme : **déphosphorylation et désensibilisation** du récepteur (↓ GMPC)

Les effets endocrines du BNP sont bénéfiques dans l'IC



Les peptides natriurétiques de type B sont éliminés de la circulation par 3 mécanismes

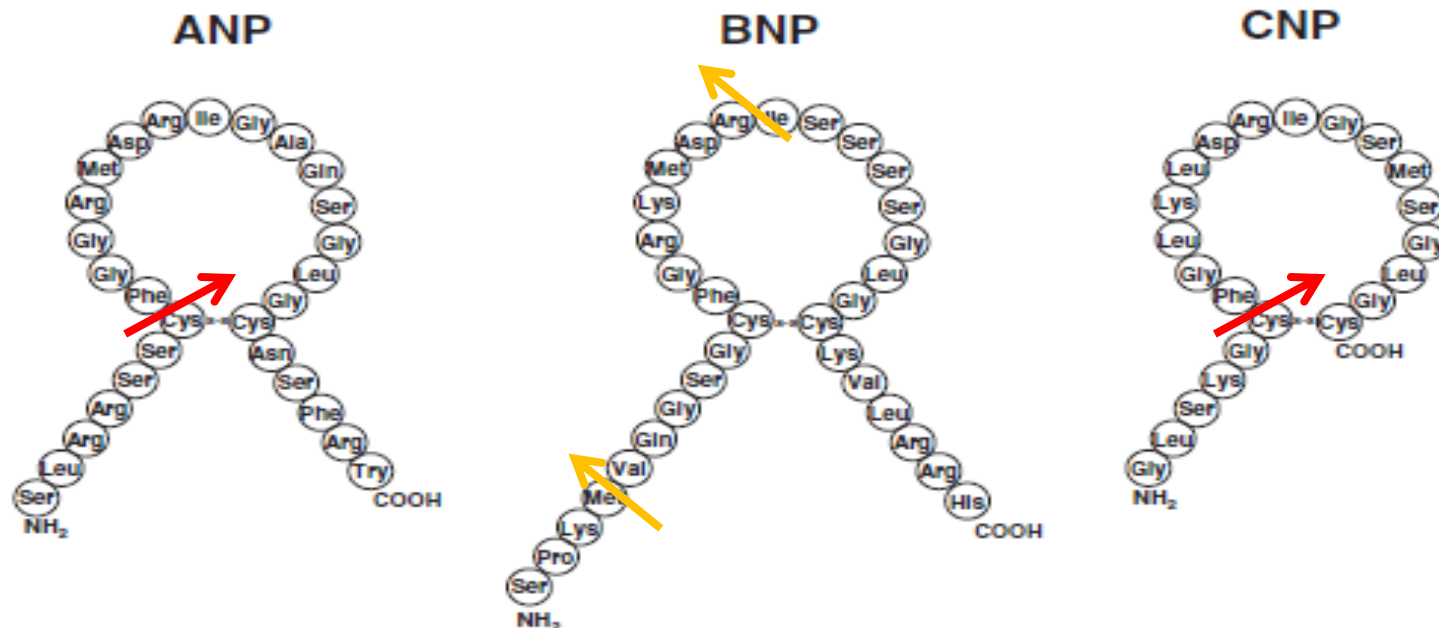


Néprilysine ou Endopeptidase Neutre
Protéine ancrée à la surface des cellules endothéliales

	Élimination rénale	Internalisation par NPR-C	Dégradation par la Néprilysine	Temps de demi-vie
BNP	Oui	Oui	Oui	22 min
NT-proBNP	Oui	Non	Non	60-120 min

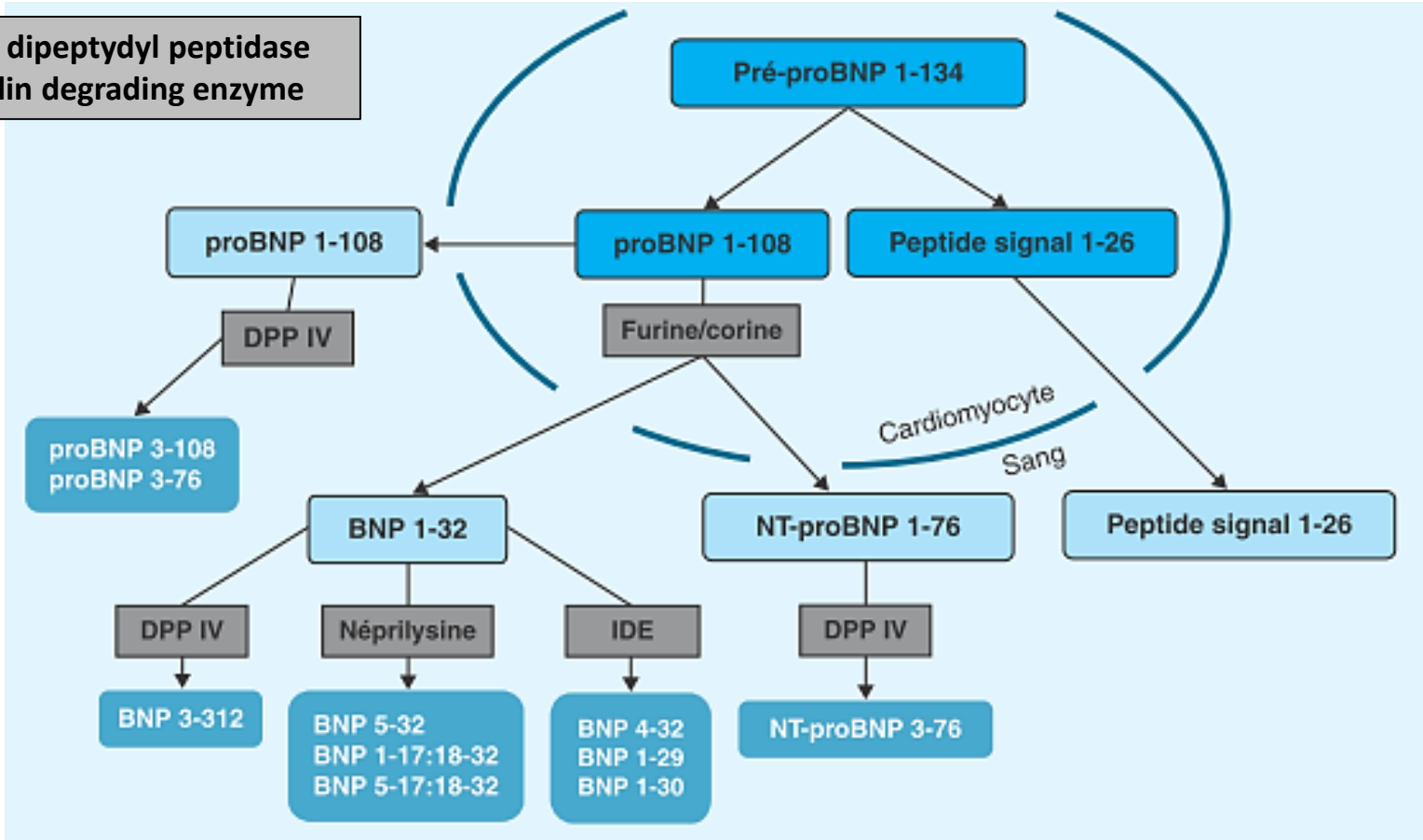
La Néprilysine ou endopeptidase neutre

- La Néprilysine est exprimée à des niveaux élevés dans les cellules endothéliales, dans les neutrophiles, les lymphocytes et les progéniteurs lymphoïdes.
- Responsable de la dégradation du BNP, ANP et CNP mais pas proBNP et NT-proBNP
- Plusieurs sites de coupure

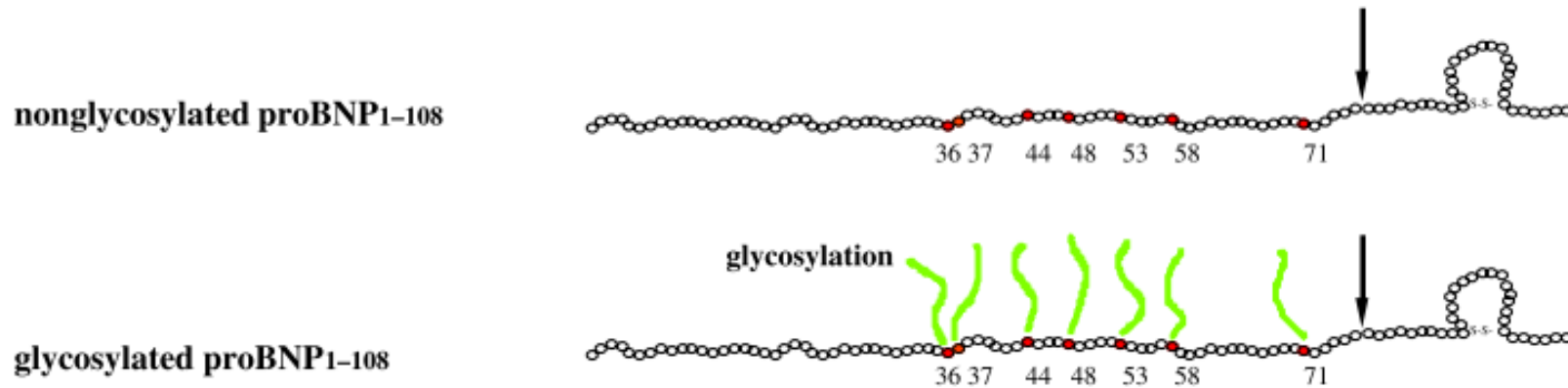


Dégradation enzymatique des peptides natriurétiques

DPP IVV : dipeptidyl peptidase
 IDE : insulin degrading enzyme

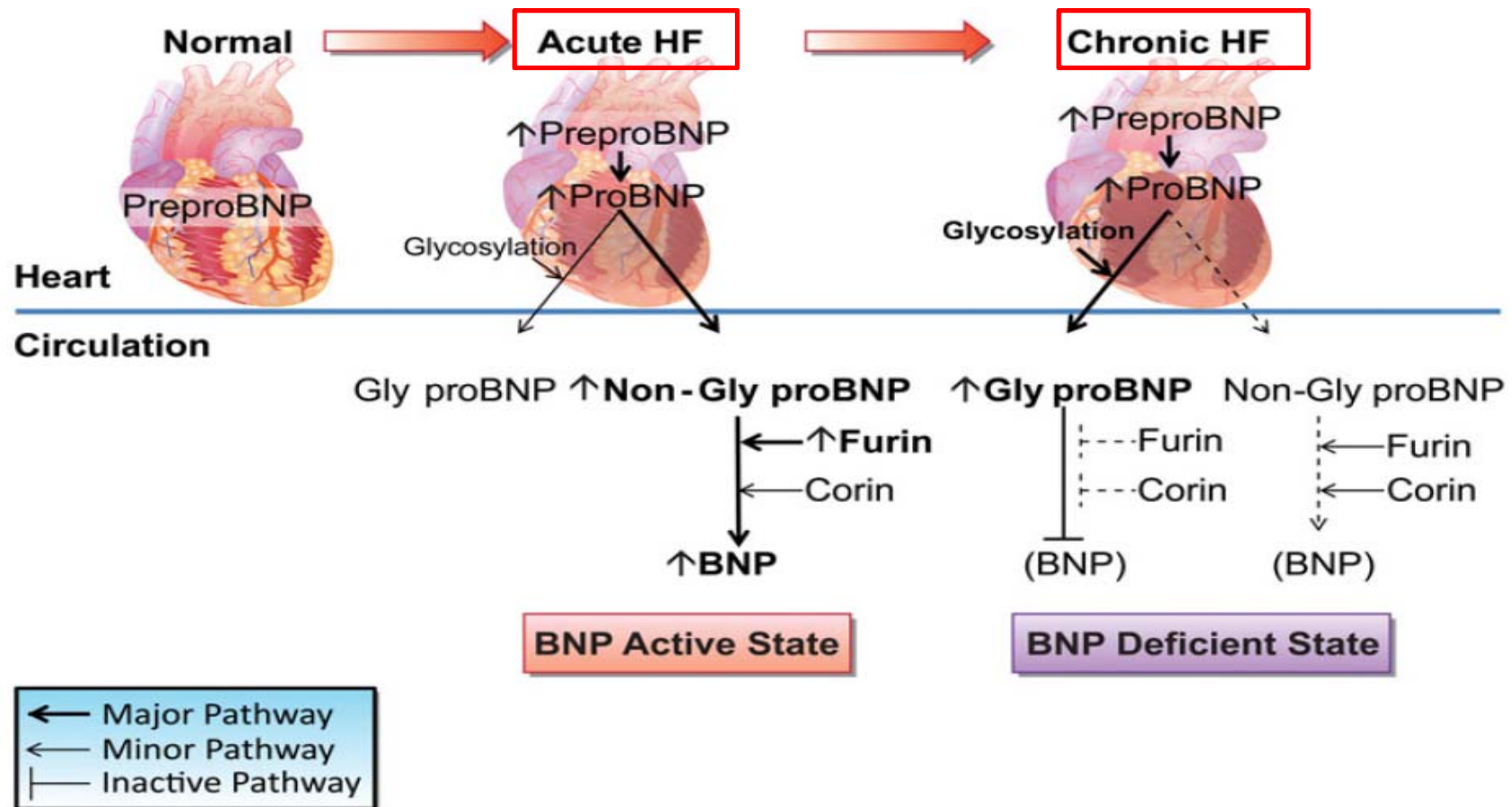


La glycosylation du proBNP régule le processus de clivage enzymatique



- **7 sites de O-glycosylation** sur le proBNP tous situés dans la région des aa 1-76 correspondant au NT-proBNP
- La glycosylation (**Thréonine 71**) joue un rôle important dans la régulation du clivage enzymatique du proBNP par les 2 protéases : la corine et la furine

La glycosylation au cours de l'IC



Dans les dyspnées d'origine cardiaque ou l'ICA, la production de proBNP glycosylé sur la thréonine 71 est faible contrairement à l'ICC.

La glycosylation du proBNP, dérégulée dans l'ICC, empêche la conversion du proBNP en BNP par la Furine/corine.

Le taux de BNP₁₋₃₂ est très faible chez l'ICC

- 70 patients en ICC stade NYHA I à IV

Table 2. Natriuretic Peptide System Profile

Variable		Mean ± SD	Median (min, max)
Clinical BNP, pg/mL	n=70	722 ± 806	418 (34, 4000)
ProBNP, pg/mL	n=69	816 ± 799	609 (94, 5874)
MR-proANP, pg/mL	n=68	26 ± 17	23 (5, 99)
Corin, pg/mL	n=65	879 ± 379	775 (317, 1918)
No. of samples among 70 with the following analytes detected by MS			
MS BNP 1-32, pg/mL	n=39 (56%)	19 ± 33	10 (0, 204)
MS fragment 3-32, pg/mL	n=38 (54%)	35 ± 85	16 (0, 664)
MS fragment 4-32, pg/mL	n=50 (71%)	26 ± 47	16 (0, 359)
MS fragment 5-32, pg/mL	n=60 (86%)	60 ± 134	27 (0, 1073)
No. of individual fragments identified			
All 4 fragments identified	n=25		
MS BNP 1-32 only	n=1		
MS BNP fragment 3-32 only	n=0		
MS BNP fragment 4-32 only	n=4		
MS BNP fragment 5-32 only	n=8		
No fragments identified	n=2		
No. of BNP fragments identified per patient		2.7 ± 1.2	3 (0, 4)

SD indicates standard deviation; BNP, B-type natriuretic peptide; MS, mass spectrometry.

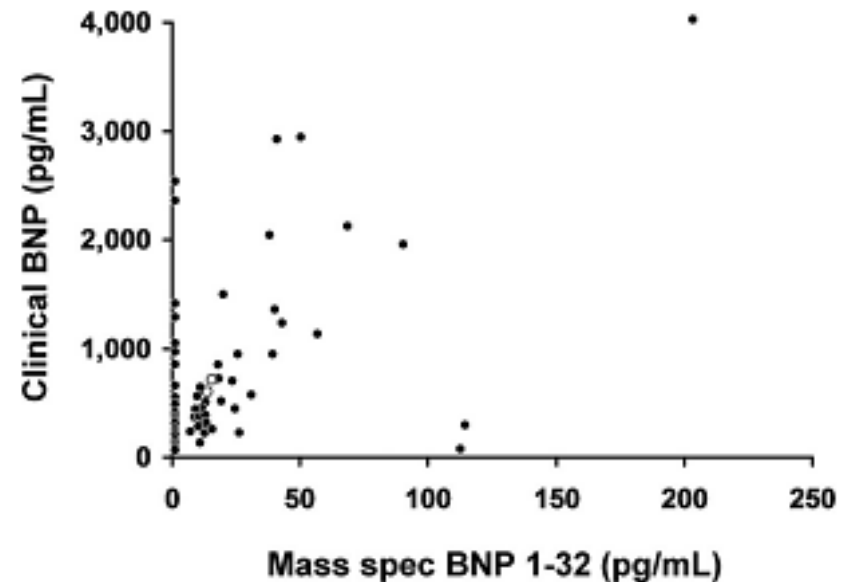
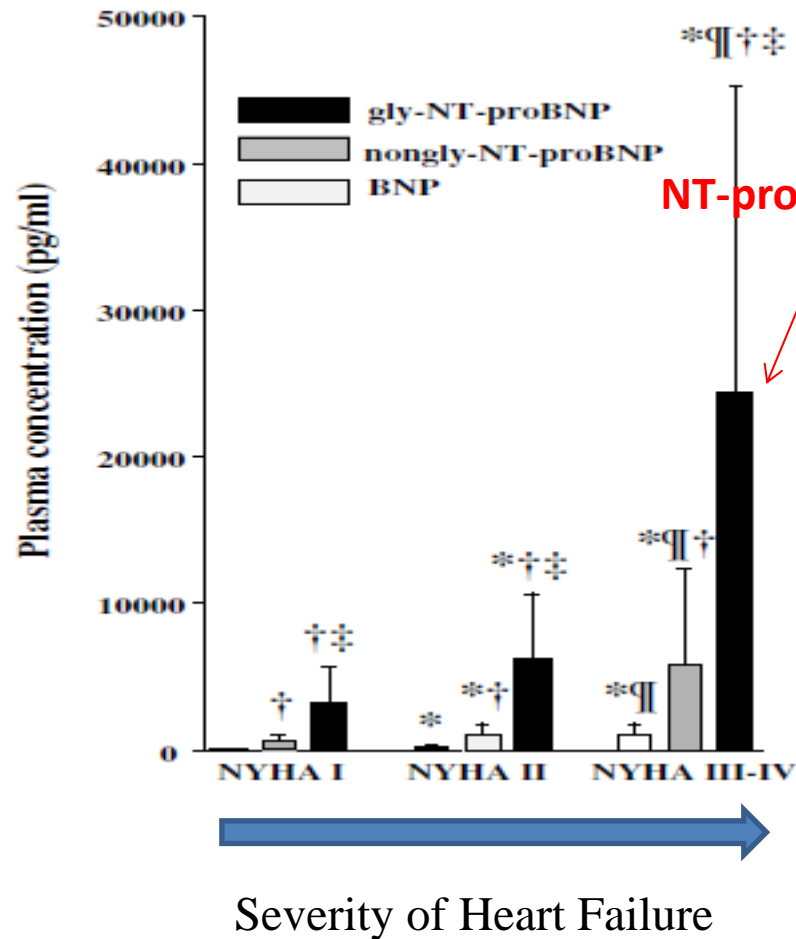


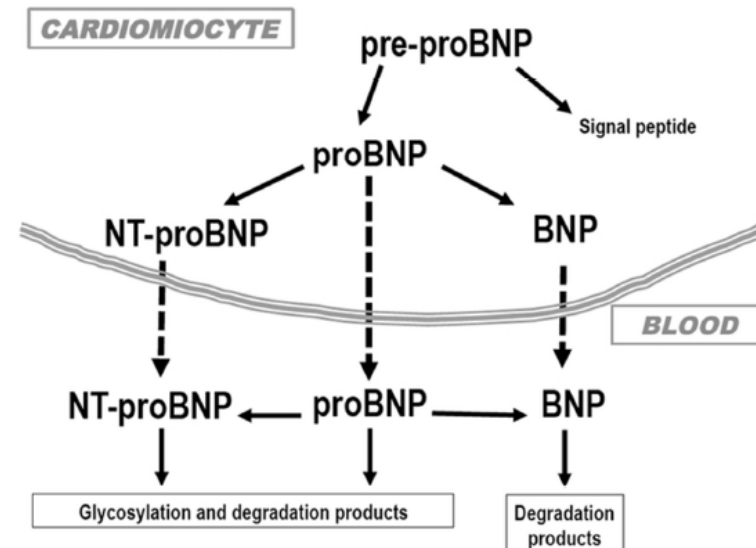
Figure. Scatterplot demonstrating the association of MS B-type natriuretic peptide (BNP) 1-32 versus clinical BNP values. The open circles indicate the patients with LVEF >50%.

Le NT-proBNP est majoritairement sous forme glycosylée dans les formes sévères d'IC



Risque de sous-estimation
du dosage !!!

En résumé, comparaison proBNP, BNP et NT-proBNP



	BNP	NT-proBNP	proBNP
Molecular mass	3462 Da	8457 Da *	11900 Da *
Amino acids	32	76	108
Biological function	active hormone	inactive	pro-hormone
Half life	15-20 min	> 60 min	> 60 min
Glycosylation	not glycosylated	Highly glycosylated in vivo	Highly glycosylated in vivo
ICC	Concentrations faibles BNP ₁₋₃₂ Autres fragments	Sous forme glycosylée	Peptide majoritaire sous forme glycosylée

BNP et NT-proBNP: des biomarqueurs d'intérêt

- **Dyspnée aigue :**

Diagnostic différentiel entre étiologie pulmonaire et cardiaque

- **Insuffisance cardiaque :**

- Aide au diagnostic (quand doute persiste)
- Stratification pronostique (faibles taux de peptides natriurétiques sont de bon pronostic et inversement)
 - État stable
 - Durant l'hospitalisation : entrée, J2, sortie
- Aide au suivi et à l'ajustement thérapeutique

Le BNP et le NT-proBNP aident au diagnostic étiologique des dyspnées aiguës



The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study

Etude prospective
1586 patients qui consultent aux urgences pour dyspnée aiguë

599 patients aux urgences pour dyspnée aiguë

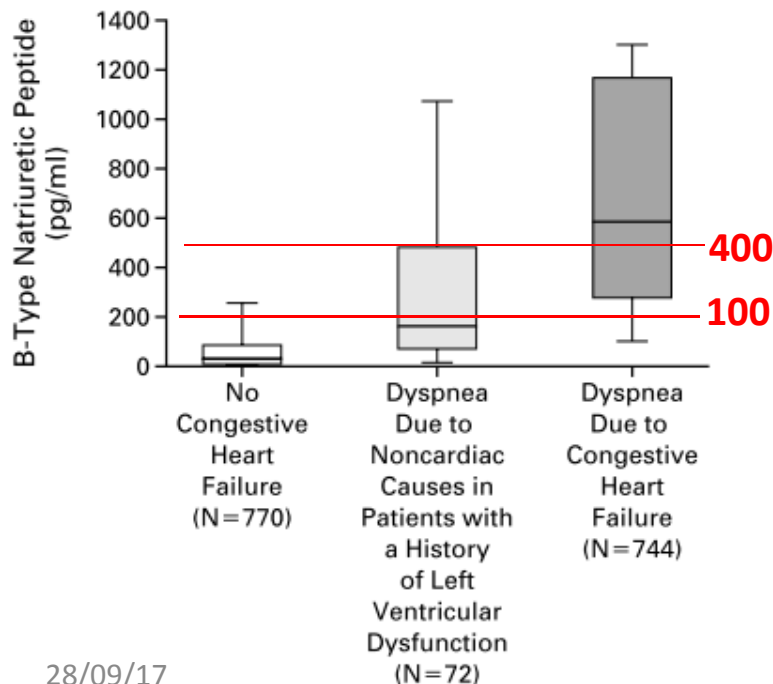


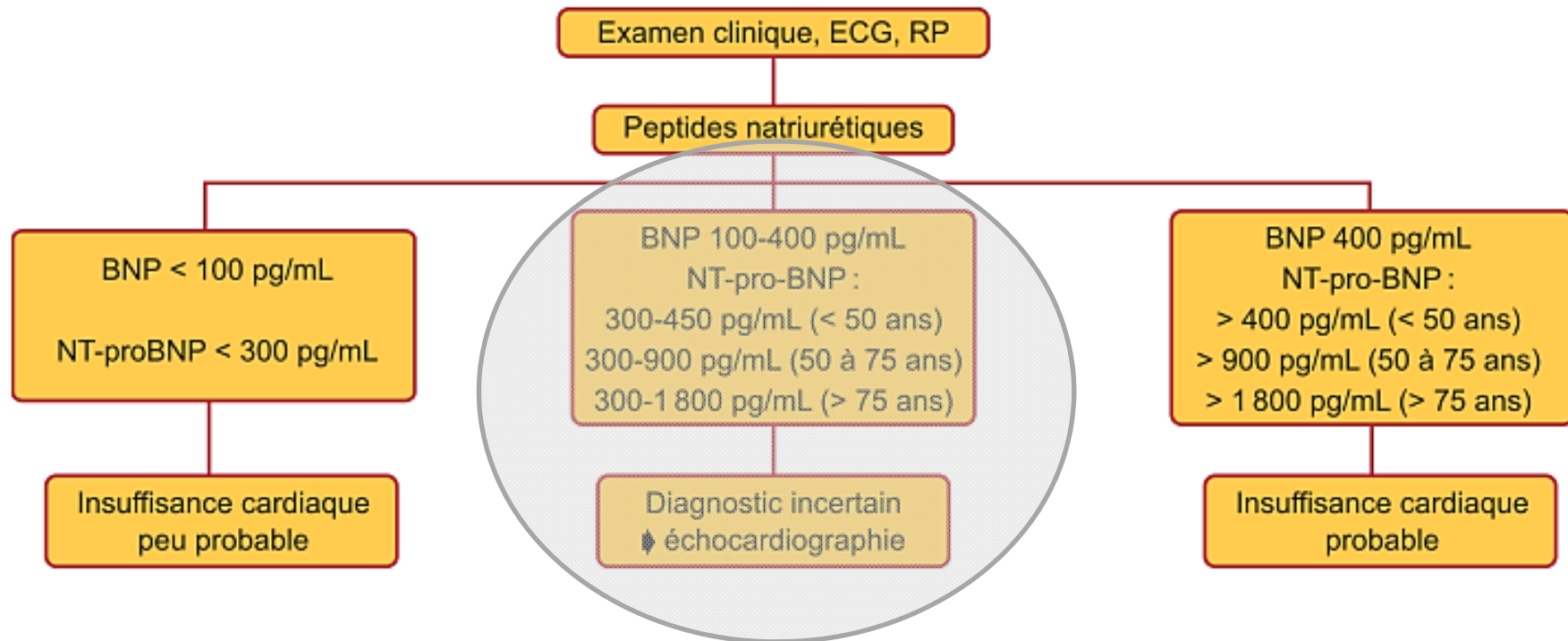
TABLE 2 Optimal NT-proBNP Cutpoints for Ruling In and Ruling Out Acute Congestive Heart Failure (CHF)*

	Optimal Cutpoint (pg/ml)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)	Accuracy (%)
Rule-in cutpoints						
All patients (n = 599)	900	90	85	76	94	87
<50 yrs old (n = 144)	450	93	95	67	99	95
≥50 yrs old (n = 455)	900	91	80	77	92	85
Rule-out cutpoint						
All patients (n = 599)	300	99	68	62	99	83

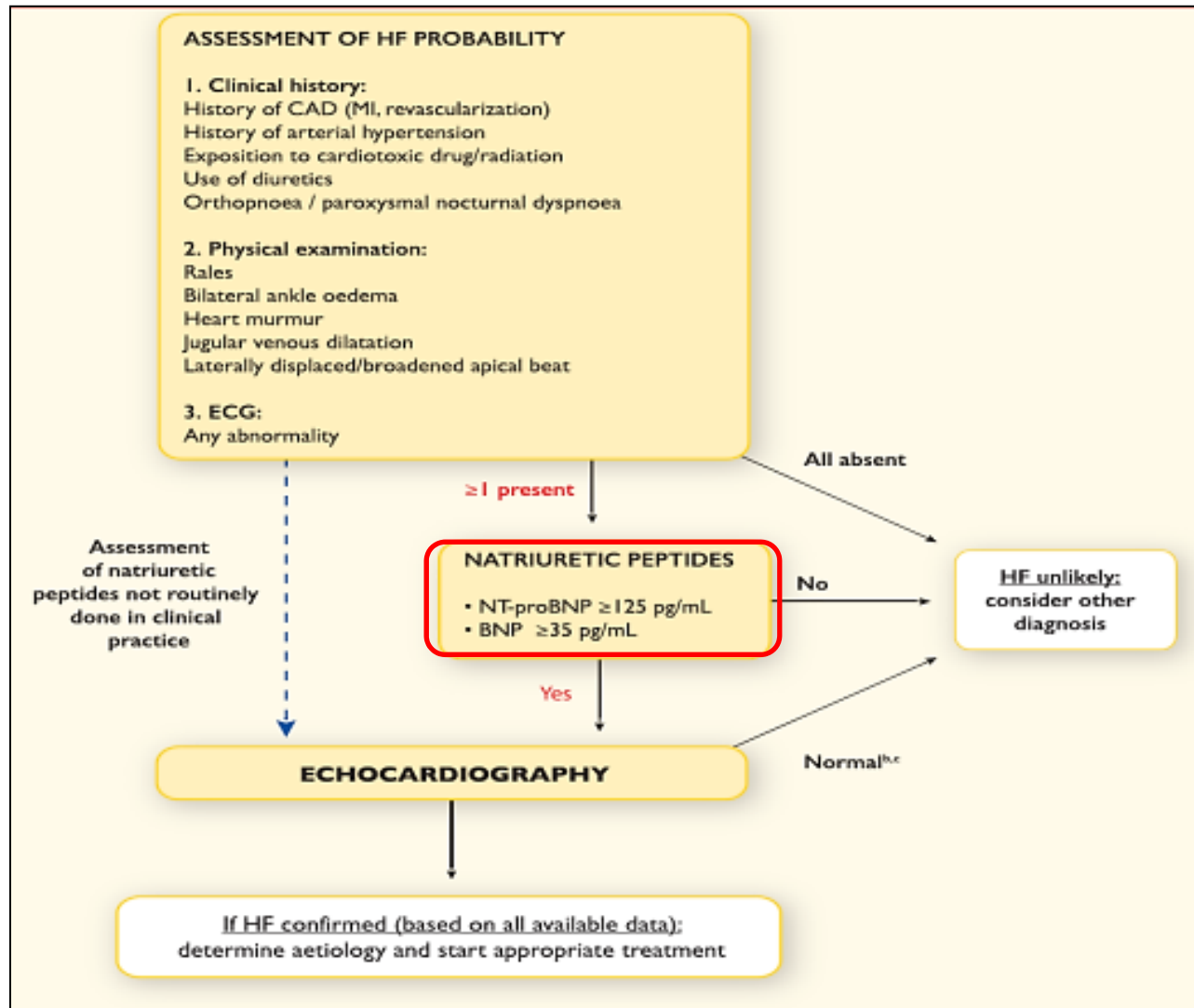
*NT-proBNP testing was of value to identify and exclude acute CHF with high accuracy. In the PRIDE study, the optimal rule-in strategy using NT-proBNP was an age-stratified approach with 2 cutpoints, whereas a single cutpoint of 300 pg/ml was of value for excluding the diagnosis.

Maisel et al. *N Eng J Med*, 2002
Januzzi et al. *Am J Cardiol*, 2005

Recommandations ESC 2008 pour le diagnostic et le traitement de l'IC aiguë et chronique



Recommandations ESC 2016 : Diagnostic d'IC



Les taux plasmatiques de BNP sont bien corrélés avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Le NT-proBNP est moins discriminant des classes III et IV NYHA

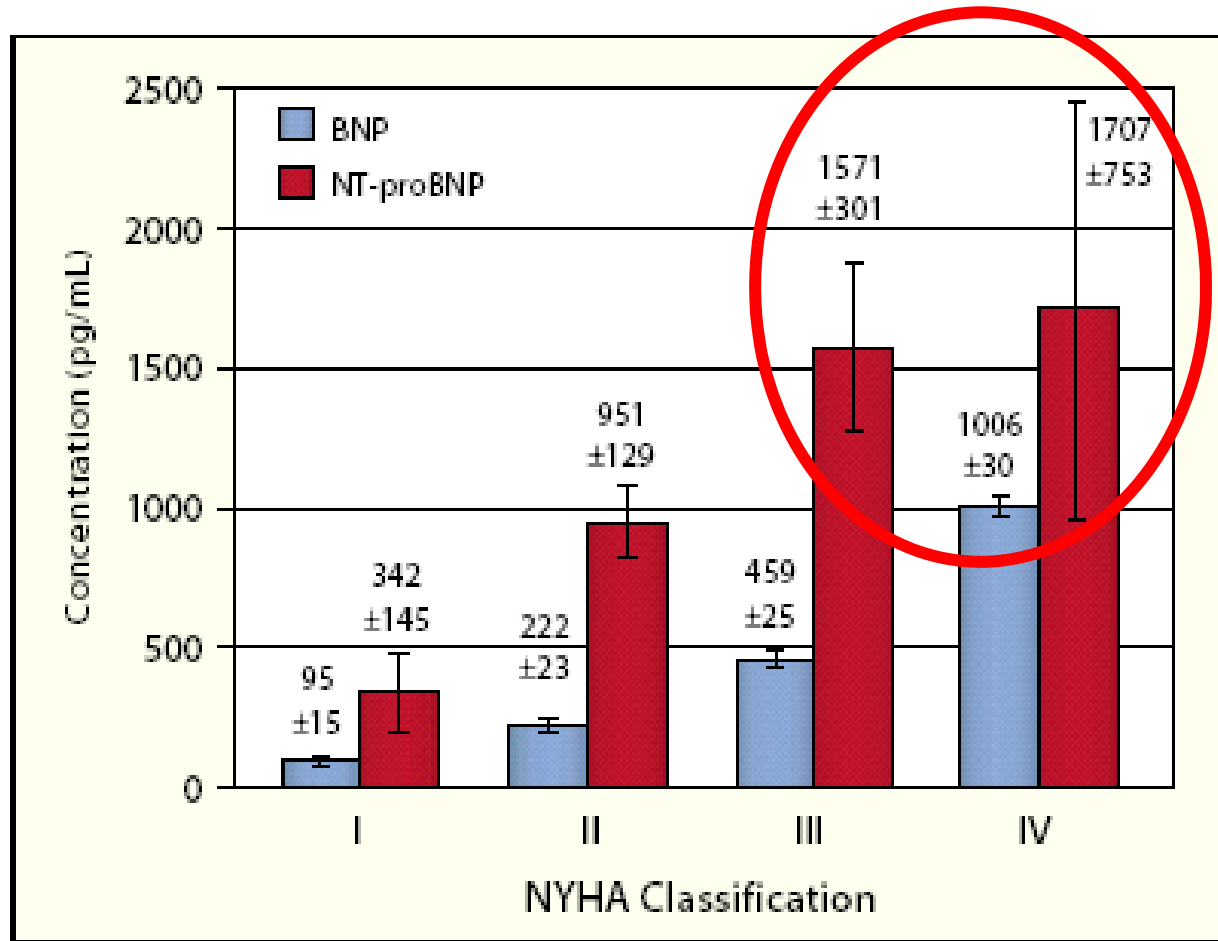


Figure 3. Relationship between B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal (NT)-proBNP and New York Heart Association (NYHA) functional classification. Data from Roche Diagnostics¹ and Biosite Inc.²

BNP/NT-proBNP et dysfonction ventriculaire gauche

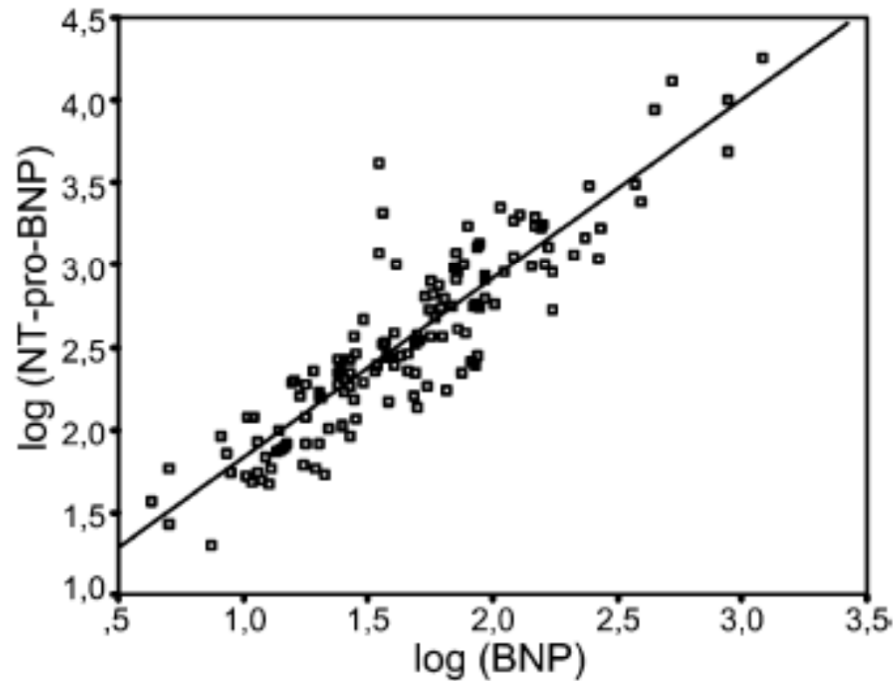


Fig. 2. Scatter plot showing the linear correlation of logarithmic (log) values of NT-proBNP and BNP.

Table 5

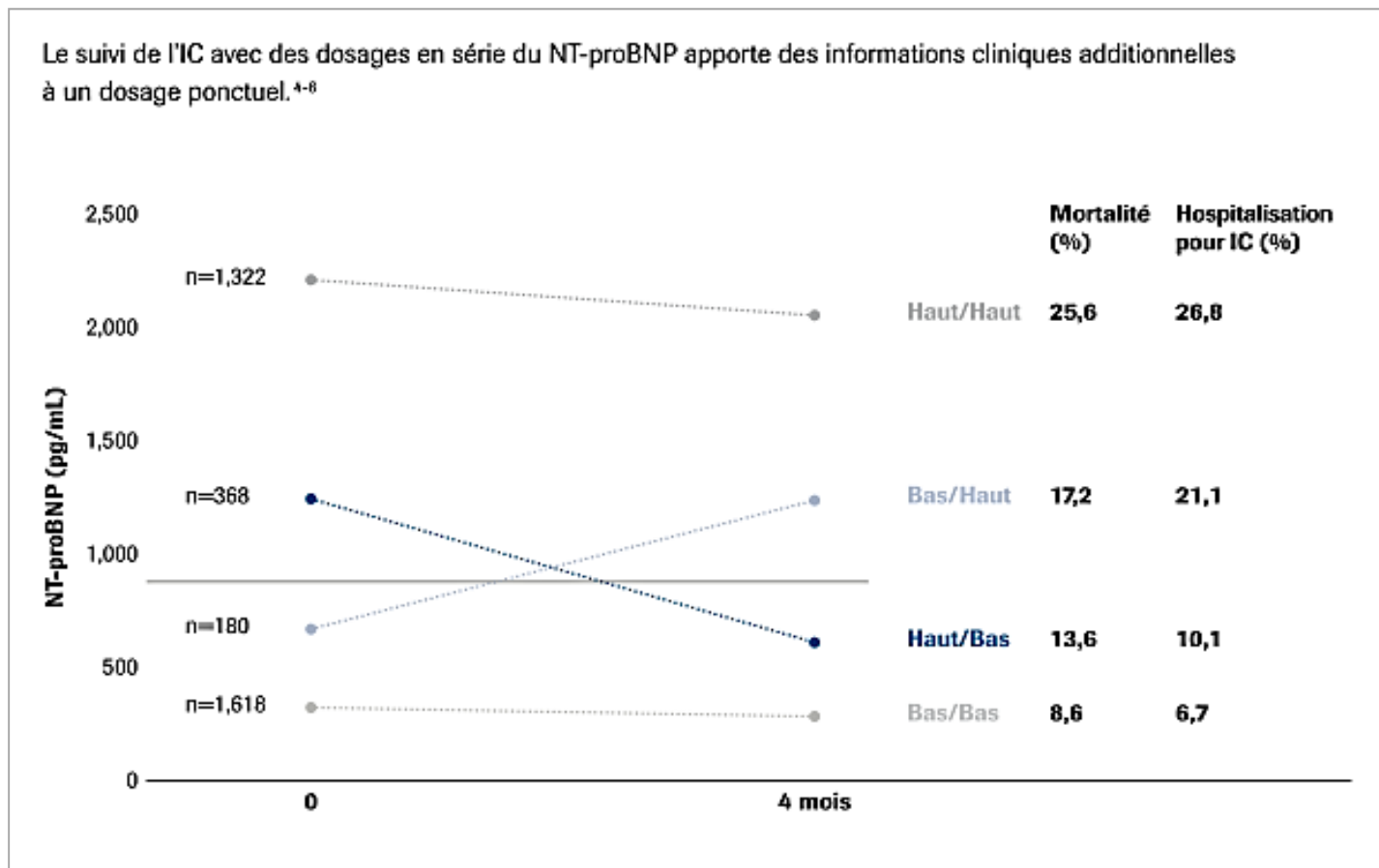
Comparison of the diagnostic performance of NT-proBNP and BNP for identifying an invasively determined LV-dysfunction in patients with both markers available ($n = 149$)

LV-Dysfunction	AUC (95% CI)	
	NT-proBNP	BNP
Severe systolic	0.87 (0.77–0.96)	0.87 (0.75–1.00)
Systolic	0.72 (0.62–0.81)	0.72 (0.62–0.82)
Diastolic/systolic	0.74 (0.66–0.82)	0.71 (0.63–0.80)

La variation des taux de NT-proBNP donne des informations pronostiques importantes

Cohorte Val-HeFT : 1742 patients

Dosage à la randomisation et 4 mois plus tard.



Utilisation du BNP en milieu hospitalier

Consensus (statement 9 : BNP consensus panel 2004)

- Dosage du BNP à l'admission pour le diagnostic, l'orientation du patient ainsi que l'évaluation de la sévérité
- Dosage après 48 heures pour contrôler l'efficacité thérapeutique et le pronostic
- Dosage du BNP avant la sortie pour planifier le suivi et à visée pronostique



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

Insuffisance cardiaque : les peptides natriurétiques en médecine ambulatoire

Le dosage des peptides natriurétiques, **BNP** et **NT-proBNP**, doit être réservé en médecine ambulatoire à quelques situations spécifiques dans l'insuffisance cardiaque : devant des symptômes atypiques pouvant faire évoquer une insuffisance cardiaque, ou pouvant faire évoquer une décompensation d'une insuffisance cardiaque connue.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

USAGE DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

cardiaque :
les peptides
en médecine ambulatoire

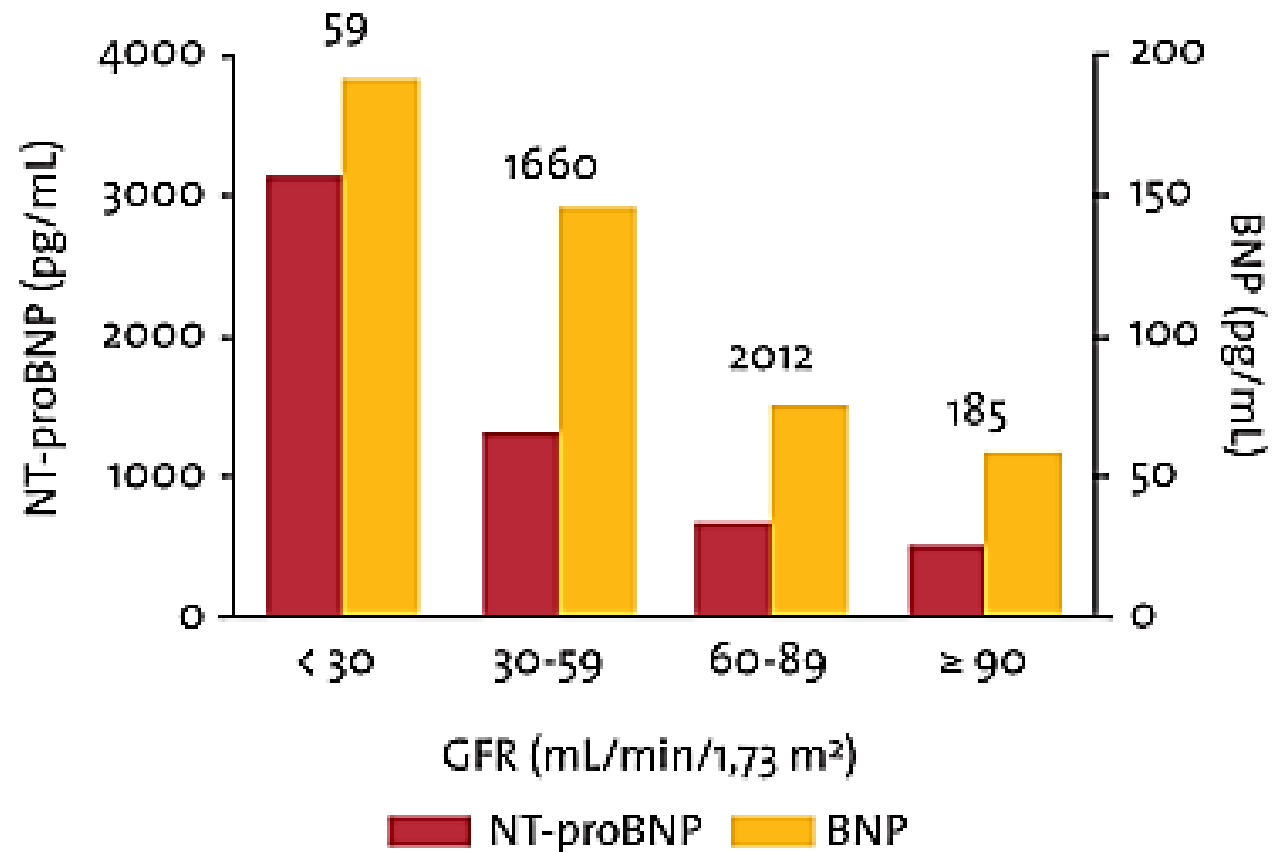
NON RECOMMANDÉ

Le dosage des peptides natriurétiques, **BNP** et **NT-proBNP**, doit être réservé en médecine ambulatoire à quelques situations spécifiques dans l'insuffisance cardiaque : devant des symptômes atypiques pouvant faire évoquer une insuffisance cardiaque, ou pouvant faire évoquer une décompensation d'une insuffisance cardiaque connue.

Les concentrations de BNP et de NT-proBNP varient en fonction du DFG

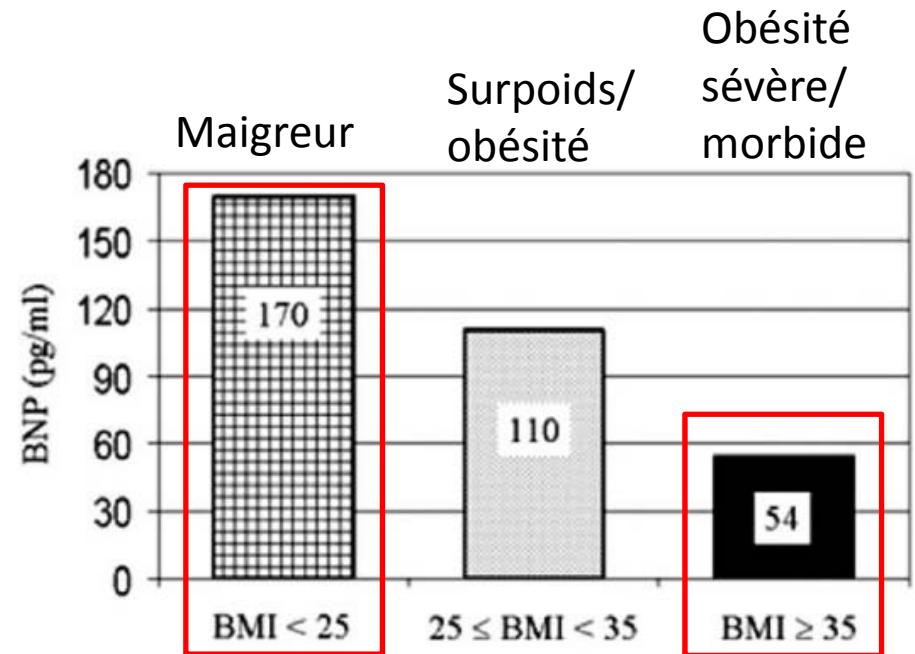
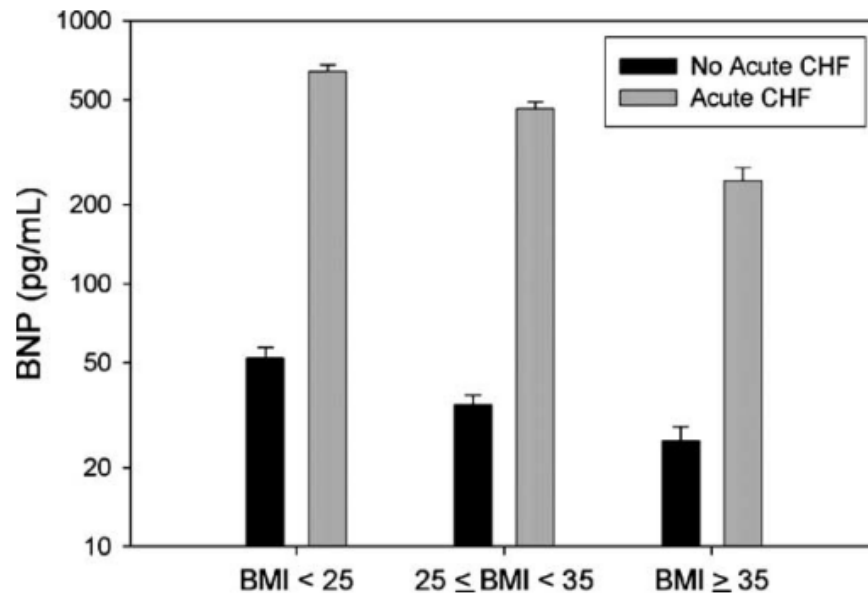
Etude Val-HeFT

- Bonne corrélation entre les 2 peptides quelle que soit la sévérité de l'IR
- Chez l'IRC : augmentation des valeurs seuils diagnostiques si DFG < 60 mL/min



L'obésité affecte les VPP du BNP dans le diagnostic d'IC

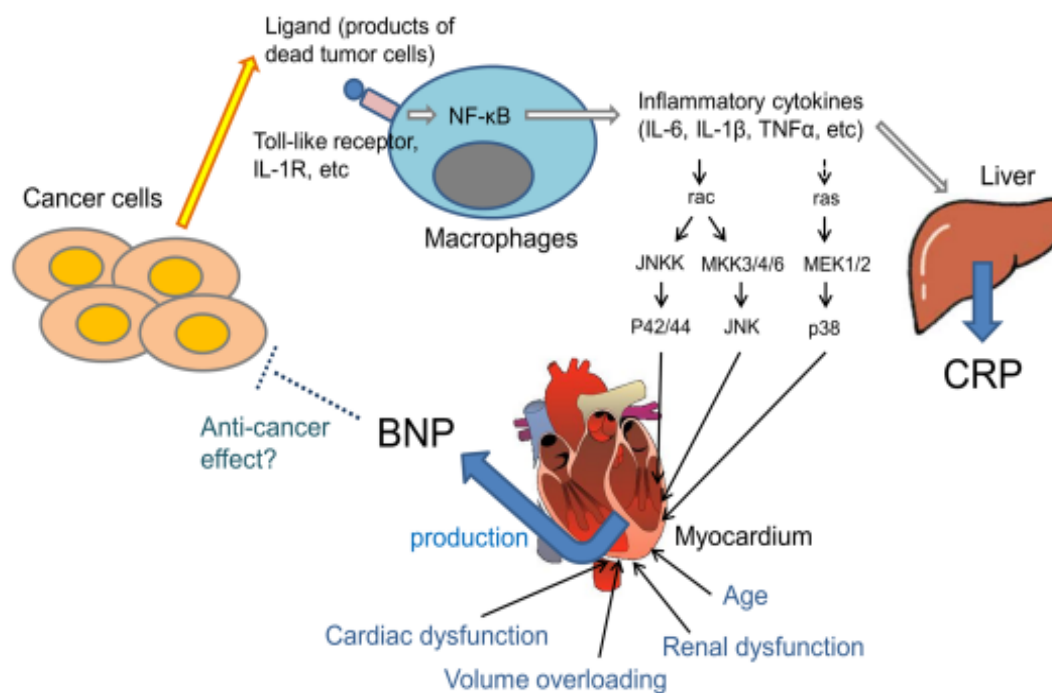
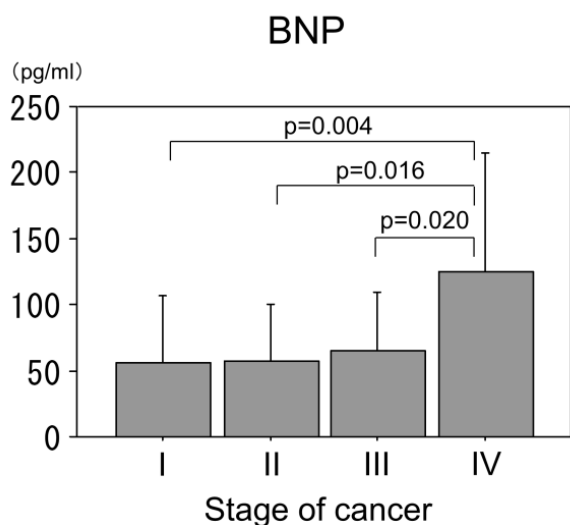
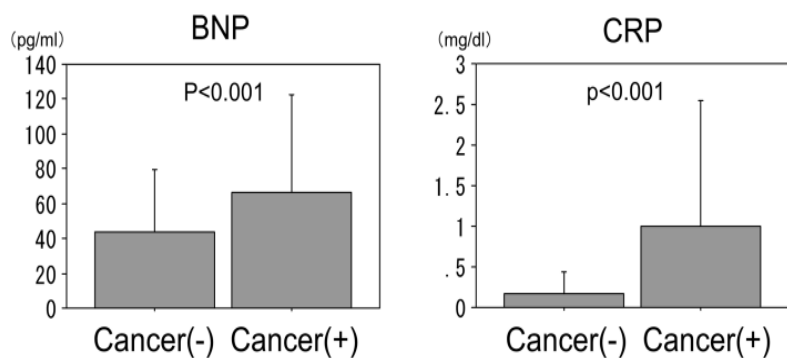
Cohorte étude Breathing Not Properly
Dosage BNP à l'arrivée
46% diagnostiqués IC



B-type natriuretic peptide cut-point for 90% sensitivity in diagnosing congestive HF for each BMI group. Specificity at the 90% sensitivity level shown was at least 70% for all 3 groups.

Les taux de BNP sont élevés chez les patients atteints d'un cancer

- Etude rétrospective, 80/234 patients atteints cancer (IC exclus)
- Prise de sang avant chirurgie et/ou chimiothérapie



Les concentrations des peptides natriurétiques varient considérablement en dehors de l'IC



Causes fréquentes

Pathologie pulmonaire aiguë et chronique avec retentissement ventriculaire droit

Valvulopathies (RA, RM, IM)

Hypertrophie ventriculaire gauche primitive et secondaire

Insuffisance rénale

Arythmie auriculaire

Sepsis

Ischémie myocardique aiguë

Dysfonction systolique chronique (augmentation modérée en l'absence de décompensation aiguë)

Causes plus rares

Hyperthyroïdie

Cushing ou prise de glucocorticoïdes

Hyperaldostéronisme primaire

Maladie d'Addison

Diabète (microalbuminurie, dysfonction autonome)

Cirrhose hépatique avec ascite

Syndrome paranéoplasique

Hémorragie sous arachnoïdienne

Age (NT-proBNP)

Anémie

Sexe féminin (NT-proBNP)



Principales circonstances n'entraînant pas d'augmentation des peptides natriurétiques

Délai insuffisant entre prélèvement et début de symptômes : OAP flash, IM aiguë.

Obésité



Interprétation des seuils

BNP vs NT-proBNP












Le point de vue du biologiste

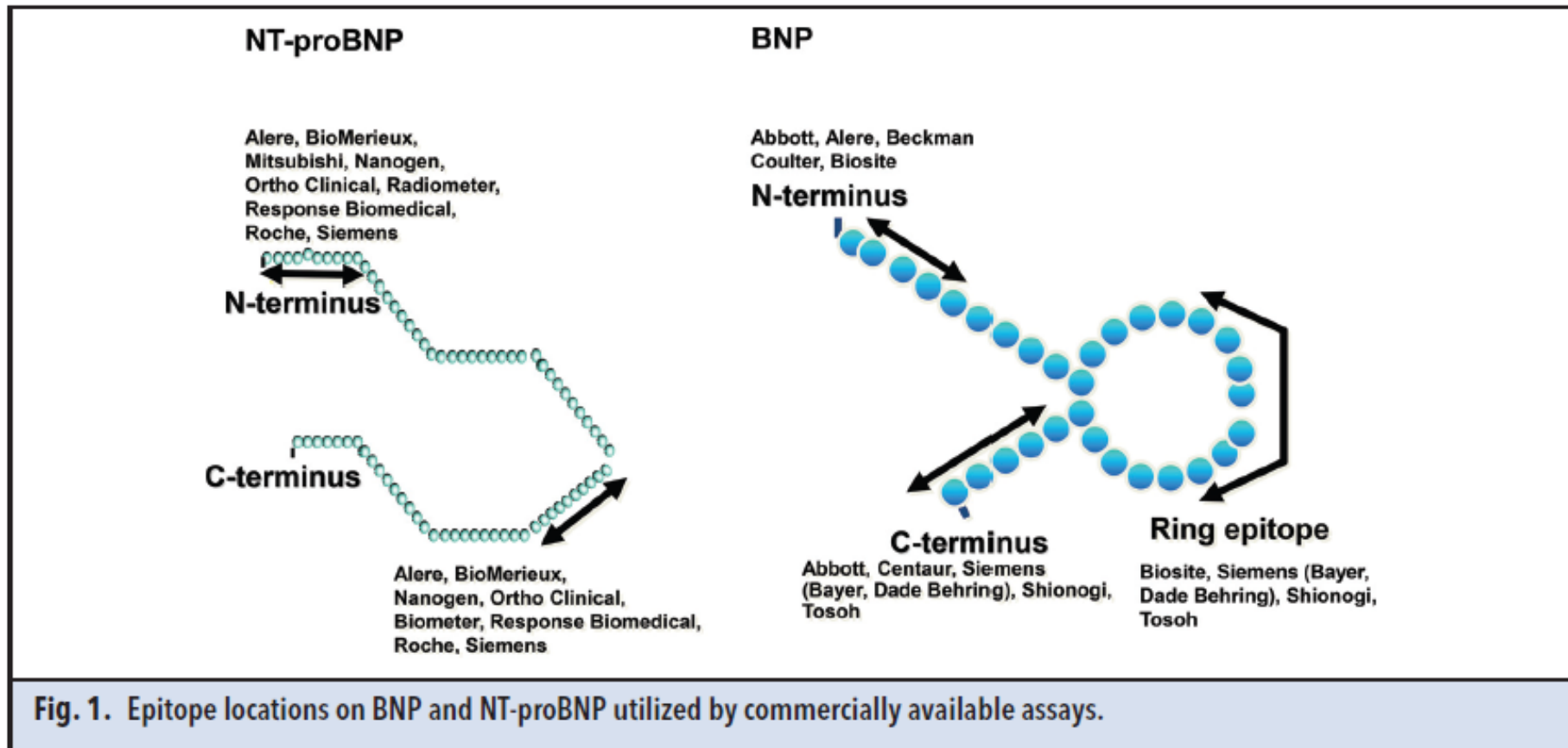
Caractéristiques analytiques

	BNP	NT-proBNP
Type de prélèvement	Plasma	Plasma ou Sérum
Stabilité	4h (↓ 50% après 48h)	>72h à T°C amb 10j à +2°-8°C
Type de tube	Plastique	Verre ou plastique
Technique dosage	ELISA Immuno-marquage « sandwich »	
Reproductibilité mesure	+	++
Interférences analytiques	NON	NON

Les troussees réactives

Société	Système	Peptide	Ac capture	Ac Détection	Calibrateur
 Abbott	AxSYM Architect, I-stat	BNP	Scios (structure en anneau, partie d'extension NH2-term) Mm Epitope 5-13	Shionogi (COOH terminal, Mm, Epitope 26-32)	BNP synthétique 32
 BECKMAN COULTER	Access Access 2, DxL	BNP	Biosite (NH2 terminal, Pm)	Scios (structure en anneau, partie d'extension NH2-term) Mm Epitope 5-13	BNP recombinant
 Aleré	Triage	BNP	Scios (structure en anneau, partie d'extension NH2-term) Mm Epitope 5-13	Biosite (NH2 terminal, Pm)	BNP recombinant
 SIEMENS	Advia Centaur, Advia Centaur CP	BNP	Shionogi (Mm Epitope 27-32, COOH-term)	Shionogi (structure en anneau, KY-hBNP-II, Mm)	BNP synthétique
	Dimension Vista, ExL	BNP	Structure en anneau, KY-hBNP-I, Mm Epitope 14-21)	Mm Epitope 27-32 COOH-term BC-203)	BNP synthétique 32
 Aleré	Triage	NT-proBNP	Mm, Epitope 27-31	Mmo Epitope 42-46	NT-proBNP synthèse 1-76
 Ortho-Clinical Diagnostics <small>a Johnson-Johnson company</small>	Vitros	NT-proBNP	Roche (NH2-term, Pmo Epitope 1-21)	Roche (molécule centrale, Pmo Epitope 39-50)	NT-proBNP synthèse 1-76
 Roche	Modular Elecsys, Cobas	NT-proBNP I	Roche (NH2-term, Pmo Epitope 1-21)	Roche (molécule centrale, Pmo Epitope 39-50)	NT-proBNP synthèse 1-76
 BIOMÉRIEUX	Vidas	NT-proBNP II	Mm Epitope 27-31	Mmo Epitope 42-46	NT-proBNP synthèse 1-76
 SIEMENS	Immulite	NT-proBNP	Roche (NH2-term, Pmo Epitope 1-21)	Roche (molécule centrale, Pmo Epitope 39-50)	NT-proBNP synthèse 1-76
	Dimension RXL, Vista, Stratus	NT-proBNP	Mmo Epitope 22-38 NH2-term	Mmo Epitope 42-46	NT-proBNP synthèse 1-76

Les trousse de dosages du BNP et NT-proBNP



Toutes les modifications structurales peuvent avoir un impact sur le dosage !

Une grande variabilité inter-techniques

tableau IX : BNP (ng/L) – résultats

BNP (ng/L)			C5		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (ng/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	659		226,3	18,3	
EIA, mesure fluorimétrique	35	5,3	325,6	42,3	
ABBOTT, AxSYM BNP	22	3,3	430,9	10,1	
– ABBOTT AxSYM / AxSYM +	22		430,9	10,1	
TOSOH Bioscience, AIA séries ST AIA Pack BNP	13	2,0	161,5	2,5	
EIA, mesure luminoétrique	144	21,9	286,4	6,3	
BECKMAN COULTER, Triage BNP w/Access, Dxl, LXi systems	144	21,9	286,4	6,3	
– BECKMAN COULTER Access & Access 2	58		274,6	4,3	
– BECKMAN COULTER UniCel Dxl 600/800	77		298,1	5,2	
IA, CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	132	20,0	253,0	4,7	
SIEMENS, ADVIA Centaur BNP	121	18,4	253,1	4,1	
– SIEMENS ADVIA Centaur & ADVIA Centaur XP	109		253,2	4,0	
– SIEMENS ADVIA Centaur CP	12		252,5	4,7	
SIEMENS, Dimension Vista LOCI BNP	11	1,7	144,4	2,8	
– SIEMENS Dimension Vista	11		144,4	2,8	
IA, CHIMILUMINESCENCE (CMIA)	202	30,7	204,4	6,8	
ABBOTT, ARCHITECT_ I systems BNP	202	30,7	204,4	6,8	
– ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	202		204,4	6,8	
IMMUNOCHROMATOGRAPHIE	146	22,2	192,9	7,2	
BIOSITE (ALERE), Triage BNP w/ Triage Meter	146	22,2	192,9	7,2	
– BIOSITE (ALERE) Triage Meter systems	146		192,9	7,2	

NT-proBNP (ng/L)				C5	
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (ng/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					0 500 1000 1500 2000
TOUTES TECHNIQUES	688		610,6	54,9	
EIA, mesure fluorimétrique	9	1,3	769,5	4,1	
SIEMENS, Stratus CS NT-proBNP monoclonal Testpack	9	1,3	769,5	4,1	
EIA, mesure fluorimétrique	183	26,6	1083,6	4,8	
BIOMERIEUX, Vidas NT-proBNP	183	26,6	1083,6	4,8	
-BIOMERIEUX mnin Vidas	39		1081,5	5,9	
-BIOMERIEUX Vidas	144		1085,1	4,5	
EIA, mesure luminométrique	33	4,8	993,9	2,7	
ORTHO-CD, Vitros Eci/ECiQ, 3600, 5600 NTBNP	33	4,8	993,9	2,7	
-ORTHO-CD Vitros 5600	27		1002,0	2,1	
EIA, mesure spectrophotométrique	22	3,2	223,3	7,5	
SIEMENS, Dimension séries w/HM PBNP, LPBN	22	3,2	223,3	7,5	
-SIEMENS Dimension RxL HM / RxL Max HM	11		230,1	8,8	
FIA (TRIFMA)	7	1,0	1120,0	5,0	
RADIOMETER, AQT90 FLEX NT-proBNP	7	1,0	1120,0	5,0	
IA, CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	63	9,2	—	—	
SIEMENS, Dimension ExL LOCI NT-proBNP	25	3,6	133,0	3,3	
-SIEMENS Dimension ExL	25		133,0	3,3	
SIEMENS, Dimension Vista LOCI NT-proBNP	25	3,6	222,9	2,6	
-SIEMENS Dimension Vista	25		222,9	2,6	
SIEMENS, Immulite systems	13	1,9	1711,6	3,9	
-SIEMENS Immulite 2000/Immulite 2000 XPI	13		1711,6	3,9	
IA, ELECTROCHIMILUMINESCENCE (ECLIA)	337	49,0	430,9	2,8	
ROCHE, Elecsys proBNP II w/Elecsys, Modular E, cobas_e	337	49,0	430,9	2,8	
-ROCHE cobas e 411 (cobas 4000 series)	23		425,9	2,4	
-ROCHE cobas e 601 (cobas 6000 series)	239		432,7	2,9	
-ROCHE cobas e 602 (cobas 8000 series)	22		432,2	2,5	
-ROCHE Elecsys 2010	11		433,4	6,1	
-ROCHE Modular E (170)/EE	42		427,6	2,2	

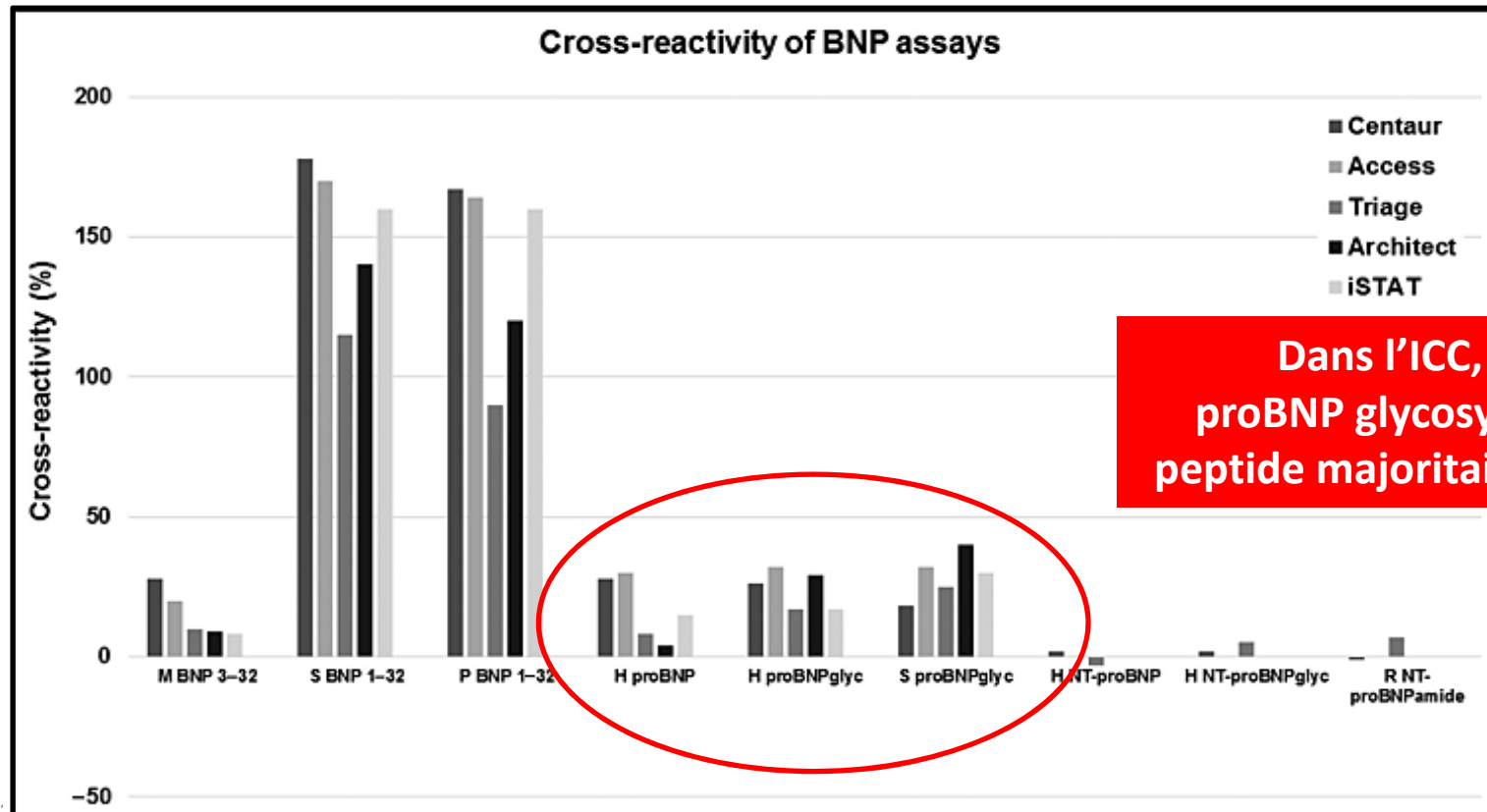
Le même constat avec l'évaluation externe de la qualité

Commentaires sur les résultats	
BNP	
Les sérums de contrôle fournis par la société RANDOX pour ces enquêtes sont composés de BNP d'origine synthétique, de 32 acides aminés.	
14MP02	Sur le sérum de contrôle à taux bas, les résultats observés s'échelonnent de 45 ng/L avec la technique Tosoh sur l'AiA à 373,6 ng/L avec la technique Beckman sur l'Access ! Les CV intra-technique sont dans l'ensemble bons, hormis pour la technique Triage (Alere) qui a un CV de 17,7%.
14MP03	Seule la technique Alere sur Triage montre un manque de précision avec un CV de 16,2%. La variabilité inter-techniques observée sur les sérums de contrôle rend indispensable le suivi d'un patient avec la même technique. Chaque laboratoire doit essentiellement se comparer à son groupe de pairs.
NT-proBNP	
14MO02	Sur le sérum de contrôle à taux bas, on note une bonne précision pour l'ensemble des techniques à ce niveau de concentration, avec des CV inférieurs à 9% pour les techniques suffisamment représentées pour évaluer le CV. En revanche, la technique Dimension HM donne un CV à 18,3 % sur ce sérum de contrôle. Attention à bien utiliser les bons codages de techniques pour pouvoir distinguer les utilisateurs de la technique Dimension HM des utilisateurs de la technique Dimension EXL. Les résultats s'échelonnent de 31,7 ng/L sur le Dimension EXL à 303,7 ng/L sur le Vitros.
14MO03	On observe encore de grandes différences inter-techniques ; les résultats observés s'échelonnent de 1405 ng/L avec la technique Siemens sur Dimension EXL à 15768 ng/L avec la technique Siemens sur l'Immulate. Seul le Dimension HM a une précision médiocre à cette valeur de concentration probablement lié à des erreurs de codage de technique. La variabilité inter-techniques observée sur les sérums de contrôle rend indispensable le suivi d'un patient avec la même technique. Chaque laboratoire doit essentiellement se comparer à son groupe de pairs.

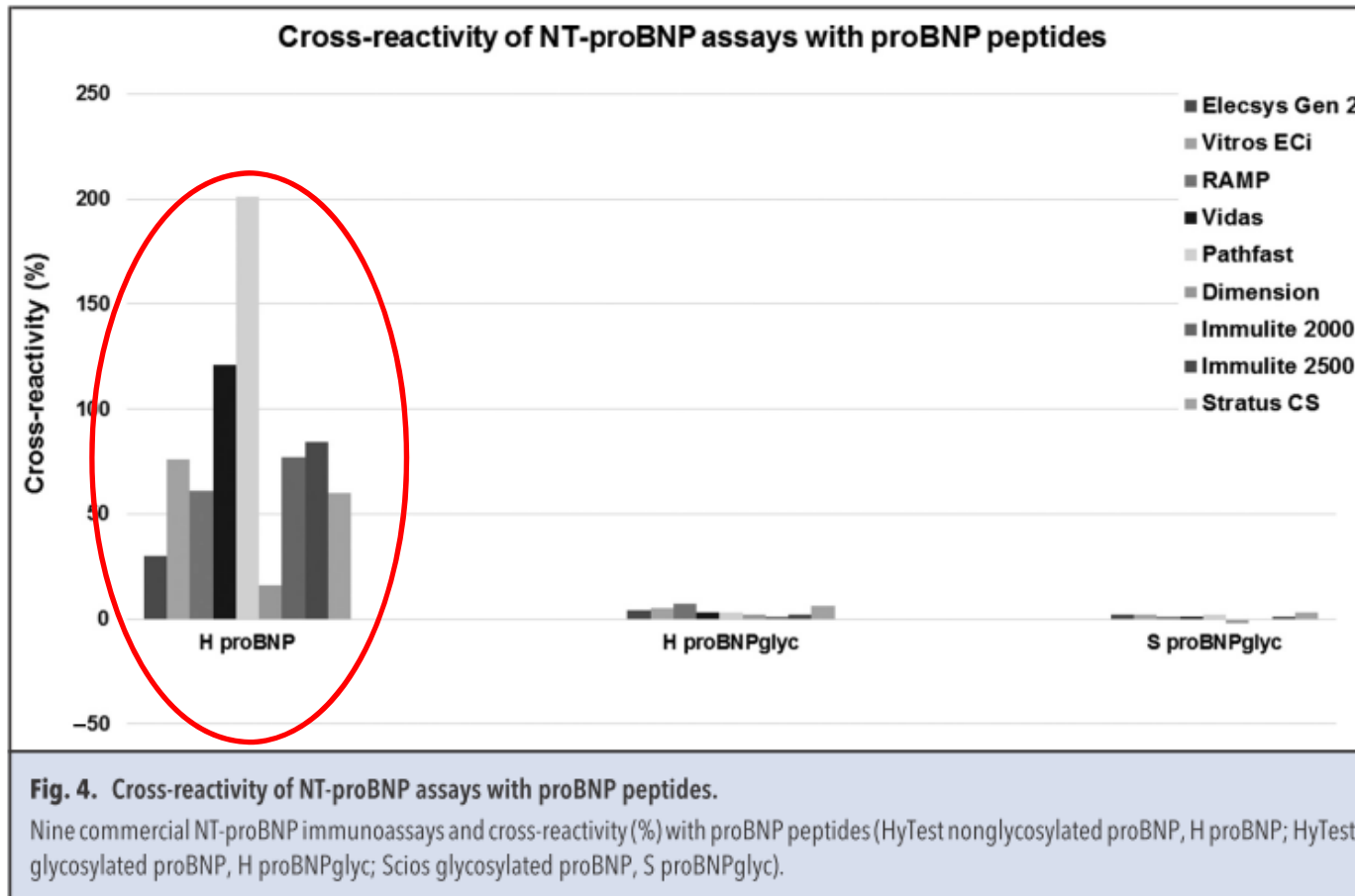
Notion de réactivité croisée

- Avec les différents peptides glycosylés
- Avec les nombreux fragments inactifs de BNP

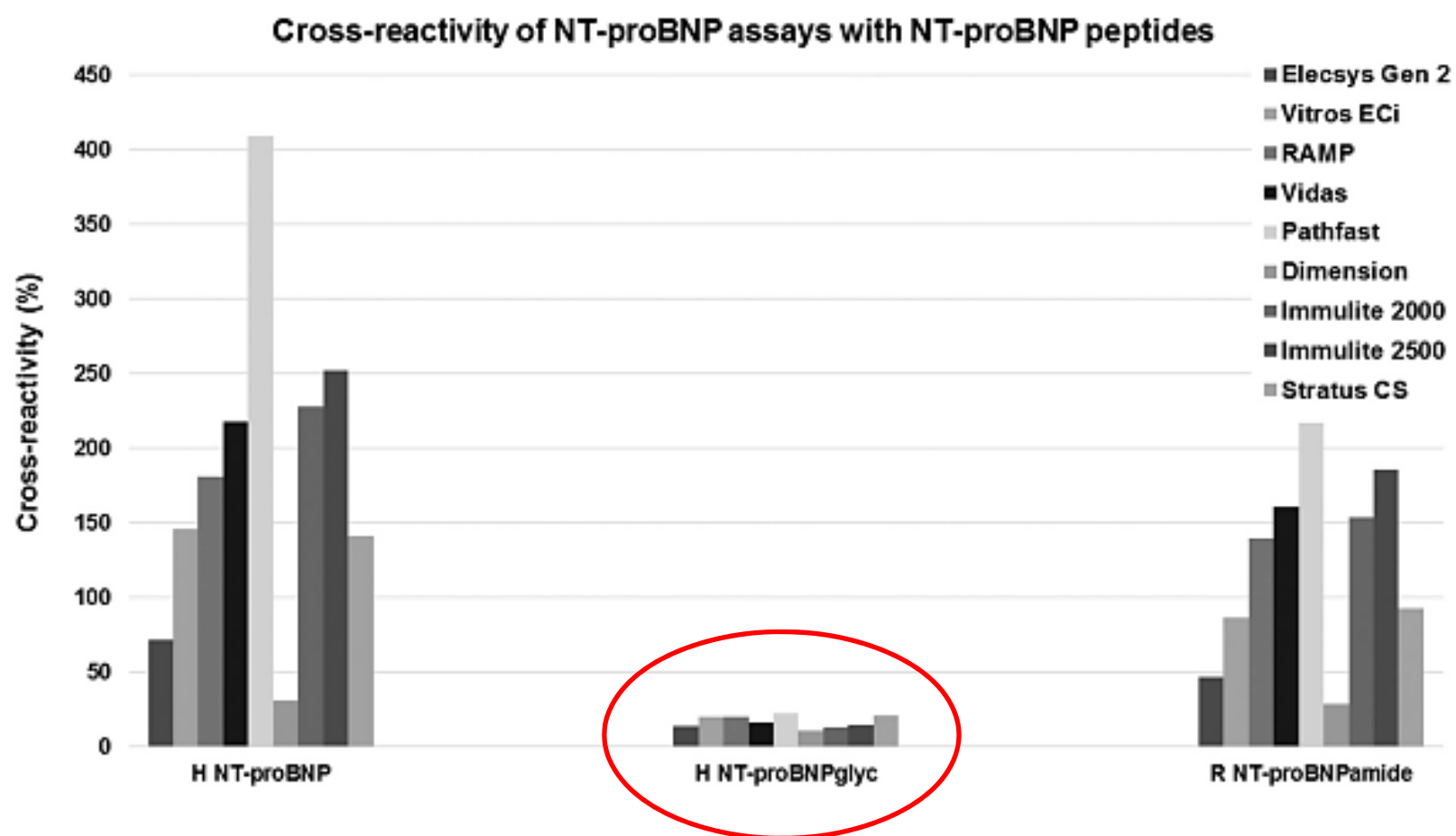
9 peptides natriurétiques (synthétiques ou recombinants) ajoutés à des plasmas de patients sains. 5 trousseaux BNP et 9 trousseaux NT-proBNP testés.



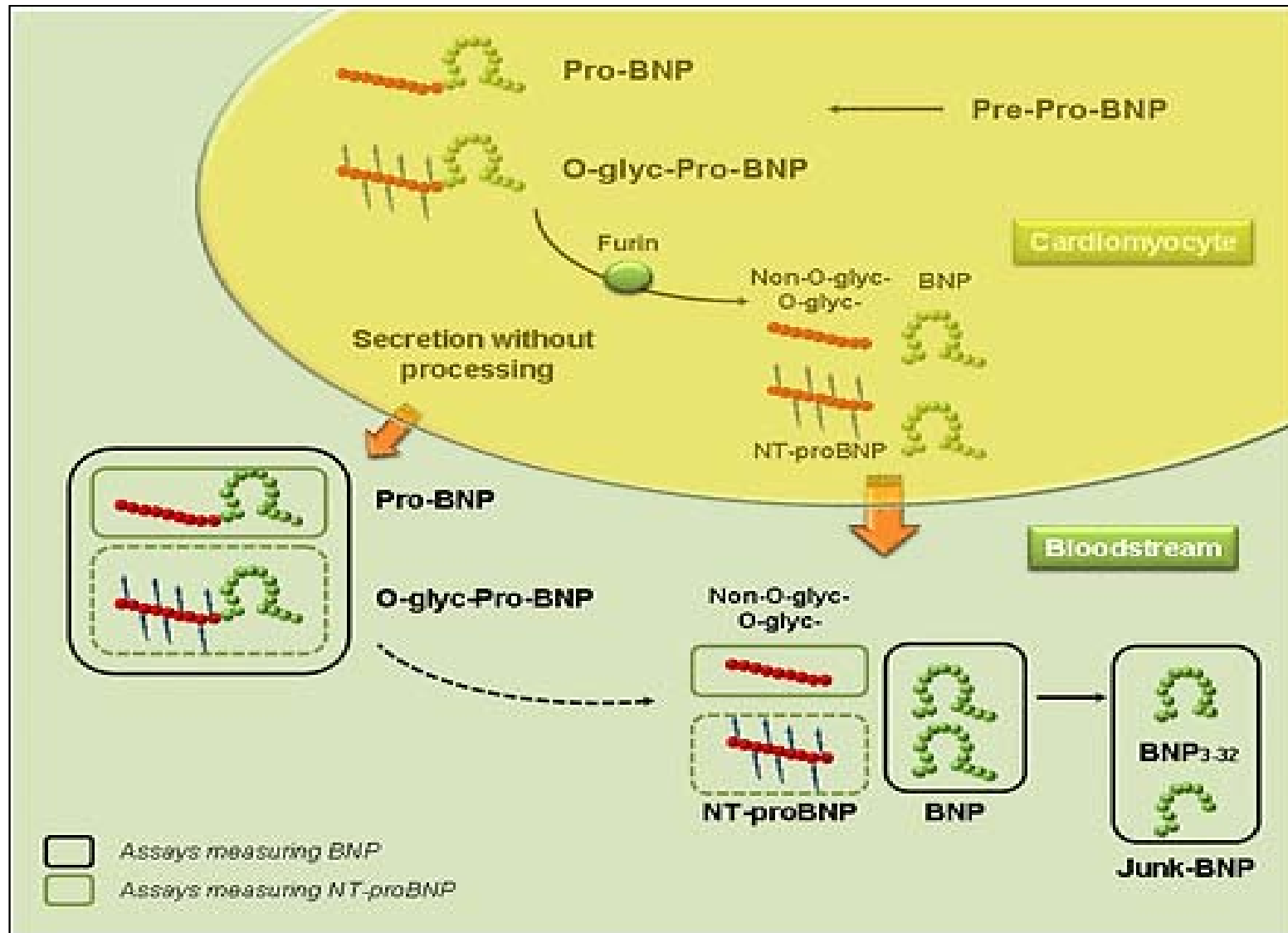
Les trousse de NT-proBNP ne croisent qu'avec le proBNP non glycosylé



Mais ne détectent pas le NT-proBNP glycosylé



Risque de sous-estimation du NT-proBNP dans les IC sévères



L'avenir : vers des dosages de la forme active du BNP

- Plasmas de 42 patients IC et 22 patients sains
- Immunodosage comparé à 3 trousse : BNP total Luminex, BNP RIA, BNP Abbott

Clinical Chemistry 63:6
1110-1117 (2017)

Proteomics and Protein Markers

Development of a BNP1-32 Immunoassay That Does Not Cross-React with proBNP

Lynley K. Lewis,^{1*} Sara D. Raudsepp,¹ Tim G. Yandle,¹ Timothy C. Prickett,¹ and A. Mark Richards^{1,2}

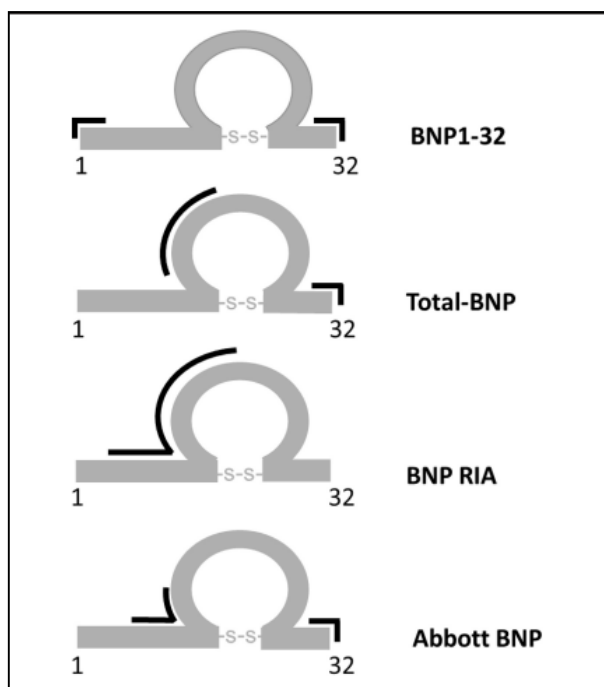


Table 2. Comparison of BNP measurements obtained from healthy control and HF patient plasma using each of the 4 BNP assays.

Assay	N	Median (IQR), ng/L ^a	Range, ng/L	Fold difference	Effect size ^b
BNP1-32 Luminex					
Healthy	22	0.29 (0.2-0.6)	0.21-0.59	138	288
HF	42	40.7 (23.0-90.1)	3.1-1011		
Total-BNP Luminex					
Healthy	18	0.81 (0.1-3.4)	0.1-8.0	171	44
HF	42	139.1 (60.7-318)	13.9-1515		
BNP RIA					
Healthy	22	26.2 (21.0-33.3)	15.2-50.2	18	43
HF	42	465 (269-1032)	83.5-4161		
Abbott BNP					
Healthy	22	17.3 (8.7-22.5)	8.7-41.6	103	169
HF	39	1778 (1134-2853)	724-1536		

^a To convert concentrations in ng/L to pmol/L, multiply by 0.2885.

^b Effect size was calculated as described in the Methods.



Lequel choisir ?

Tableau 3. Répartition des dosages des peptides natriurétiques dans les laboratoires de biologie médicale français ayant répondu au questionnaire.

Type de laboratoires	Peptides	Nombre de laboratoires (fréquence)	Nombre de techniques	Nombre de laboratoires (fréquence)
Laboratoires privés	BNP	192 (53,3 %)	1	187 (51,9 %)
			2	5 (1,4 %)
	NT-proBNP	142 (39,4 %)	1	139 (38,6 %)
			2	3 (0,8 %)
	BNP et NT-proBNP	26 (7,2 %)	2	26 (7,2 %)
	Laboratoires publics	BNP	100 (54,4 %)	1
2				4 (2,2 %)
NT-proBNP		83 (45,1 %)	1	82 (44,6 %)
			2	1 (0,5 %)
BNP et NT-proBNP		1 (0,5 %)	2	1 (0,5 %)



BNP : Siemens Centaur-Abbott Architect-Alere Triage

NT-proBNP : Roche Elecsys-Biomérieux Vidas-Siemens

NT-proBNP

Peptide inactif, estimation indirecte de la production de BNP

Pertinence clinique mais difficile d'interprétation chez l'IR
Zone grise très large (patients âgés)

Meilleur niveau analytique :
stabilité, moins de variabilité inter-techniques
Calibrateur non glycosylé/Ac dirigés contre épitopes potentiellement glycosylés

BNP

Hormone bioactive,
bon reflet du fonctionnement du système endocrin

Pertinence clinique
(1 seul cut-off)

Analytique : Très INSTABLE
Beaucoup de variabilité inter-techniques

Trousses réactives dosent proBNP (gly ou non), fragments inactifs

Place chez les patients traités par Entresto® ?

Définition de l'IC

Table 3.1 Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.

^bBNP > 35 pg/ml and/or NT-proBNP > 125 pg/mL

Hospit. pour IC en France en 2010

- Épidémiologie (présumée) de l'IC en France
 - 750000 à 1 million personnes touchées
 - 4% population adulte, 12% après 60 ans et 20% après 80 ans
 - 150000 nouveaux cas/an
- Enquête PMSI 2010 :
 - Nb d'hospitalisations en 2010 = 210,490 dont 160,092 en diagnostic principal
 - Nb de jours passés à l'hôpital = 2,025,249
 - Âge moyen 79 ans
 - Durée moyenne séjour 13,2 jours

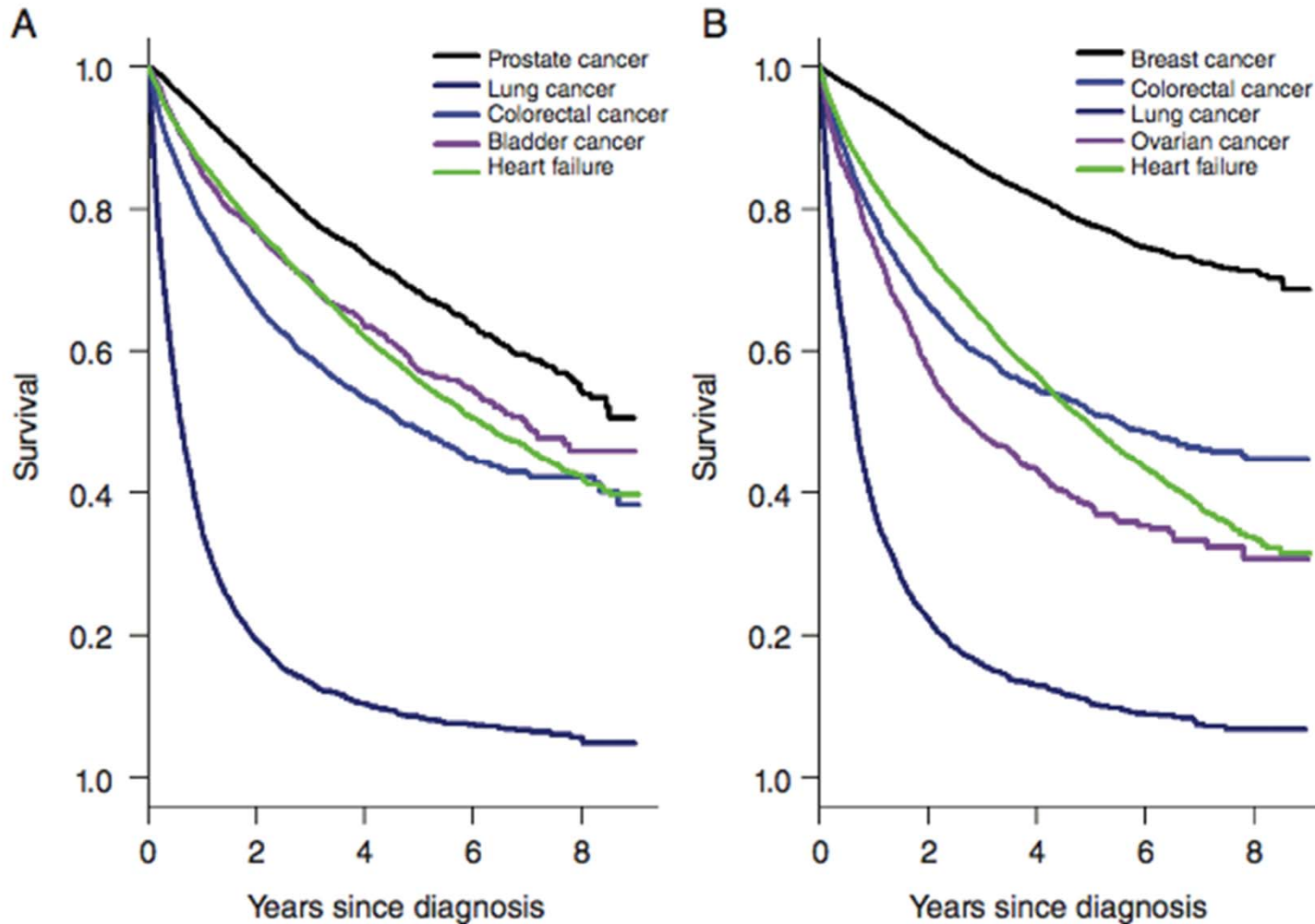
Galinier M. et al. Poster ESC Munich 2012

Malaquin D et al. Rev Prat 2010.60(7):911-15

Saudubray T et al. Rev Med Interne. 2005;26(11):845-50.

Pronostic de l'IC

Étude écossaise sur 1,75 millions personnes; 56658 pts étudiés



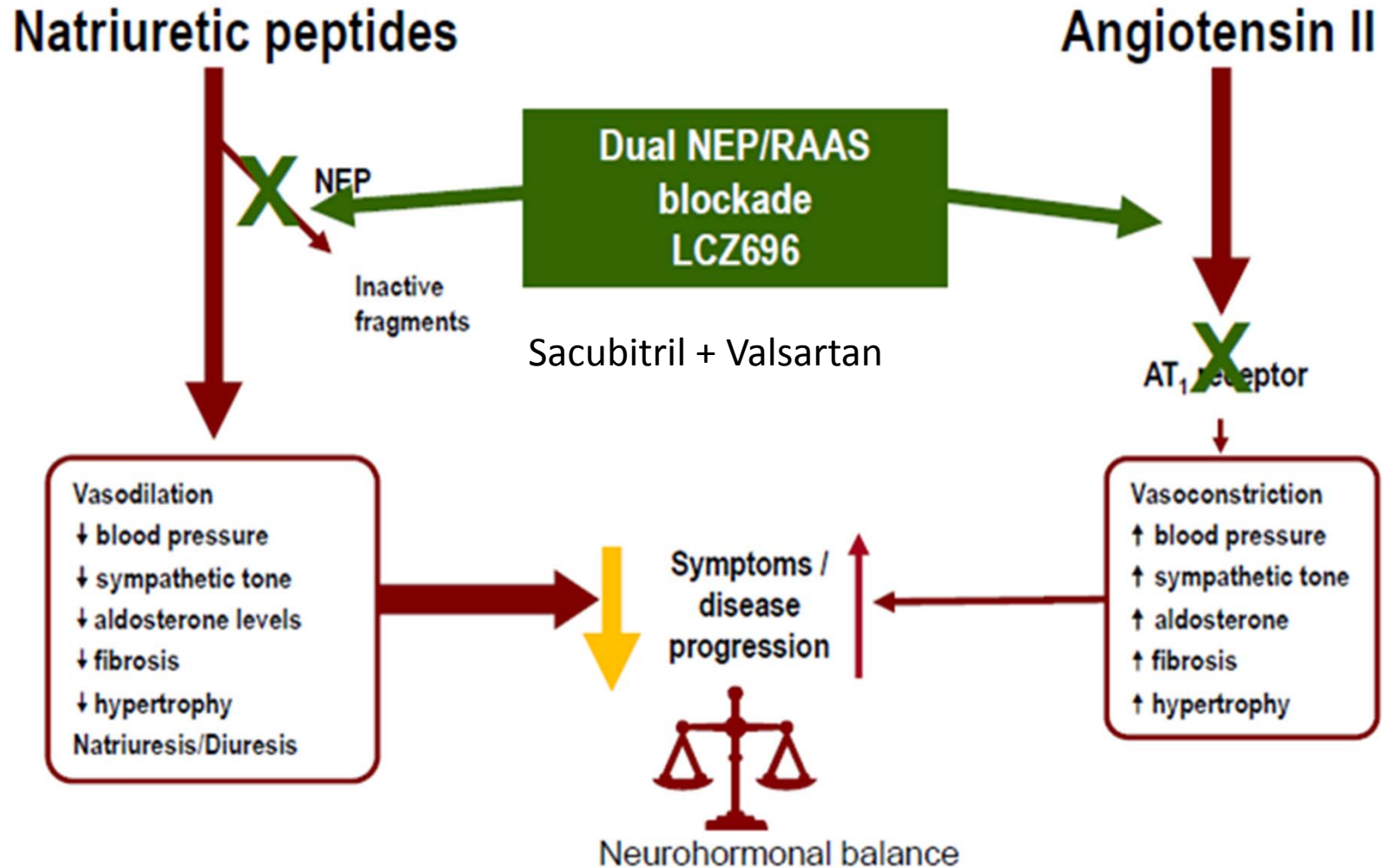
TTT pharmacologique de l'IC

- TTT ayant démontré des preuves de réduction de morbi-mortalité dans l'IC
- **ICS :**
 - IEC
 - ARA 2
 - Béta-bloquants
 - Antagonistes récepteur minéralocorticoïde
 - Sacubitril/Valsartan
 - Ivabradine
- **ICFEP**

Recommendations for treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with mid-range ejection fraction

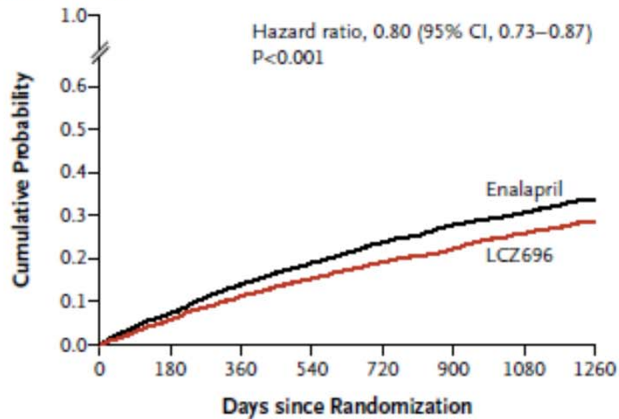
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
it is recommended to screen patients with HFpEF or HFmrEF for both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities, which, if present, should be treated provided safe and effective interventions exist to improve symptoms, well-being and/or prognosis.	I	C	
Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF or HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs.	I	B	178, 179

ARNi – sacubitril/valsartan



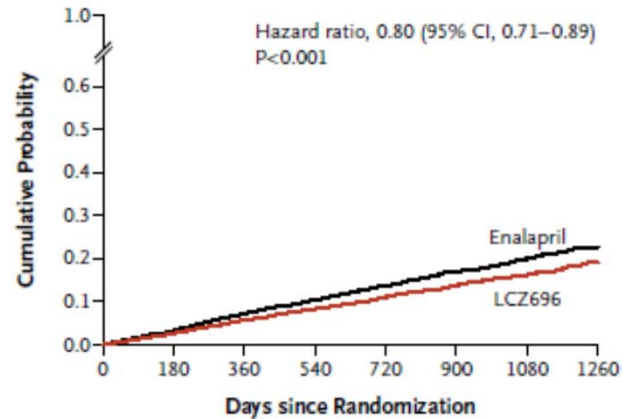
PARADIGM-HF

A Primary End Point



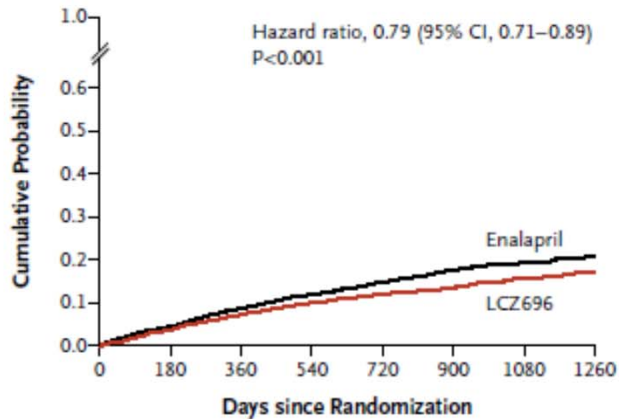
No. at Risk	
LCZ696	4187 3922 3663 3018 2257 1544 896 249
Enalapril	4212 3883 3579 2922 2123 1488 853 236

B Death from Cardiovascular Causes



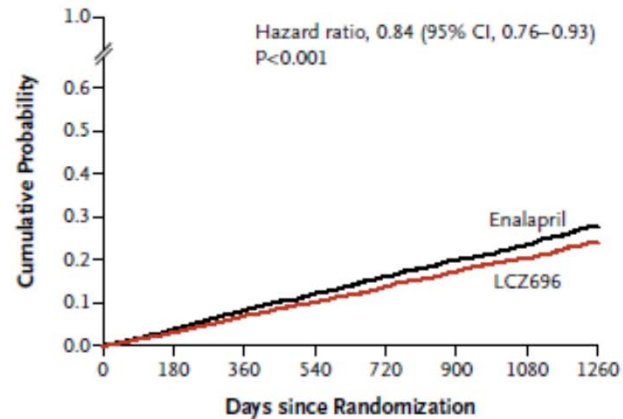
No. at Risk	
LCZ696	4187 4056 3891 3282 2478 1716 1005 280
Enalapril	4212 4051 3860 3231 2410 1726 994 279

C Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk	
LCZ696	4187 3922 3663 3018 2257 1544 896 249
Enalapril	4212 3883 3579 2922 2123 1488 853 236

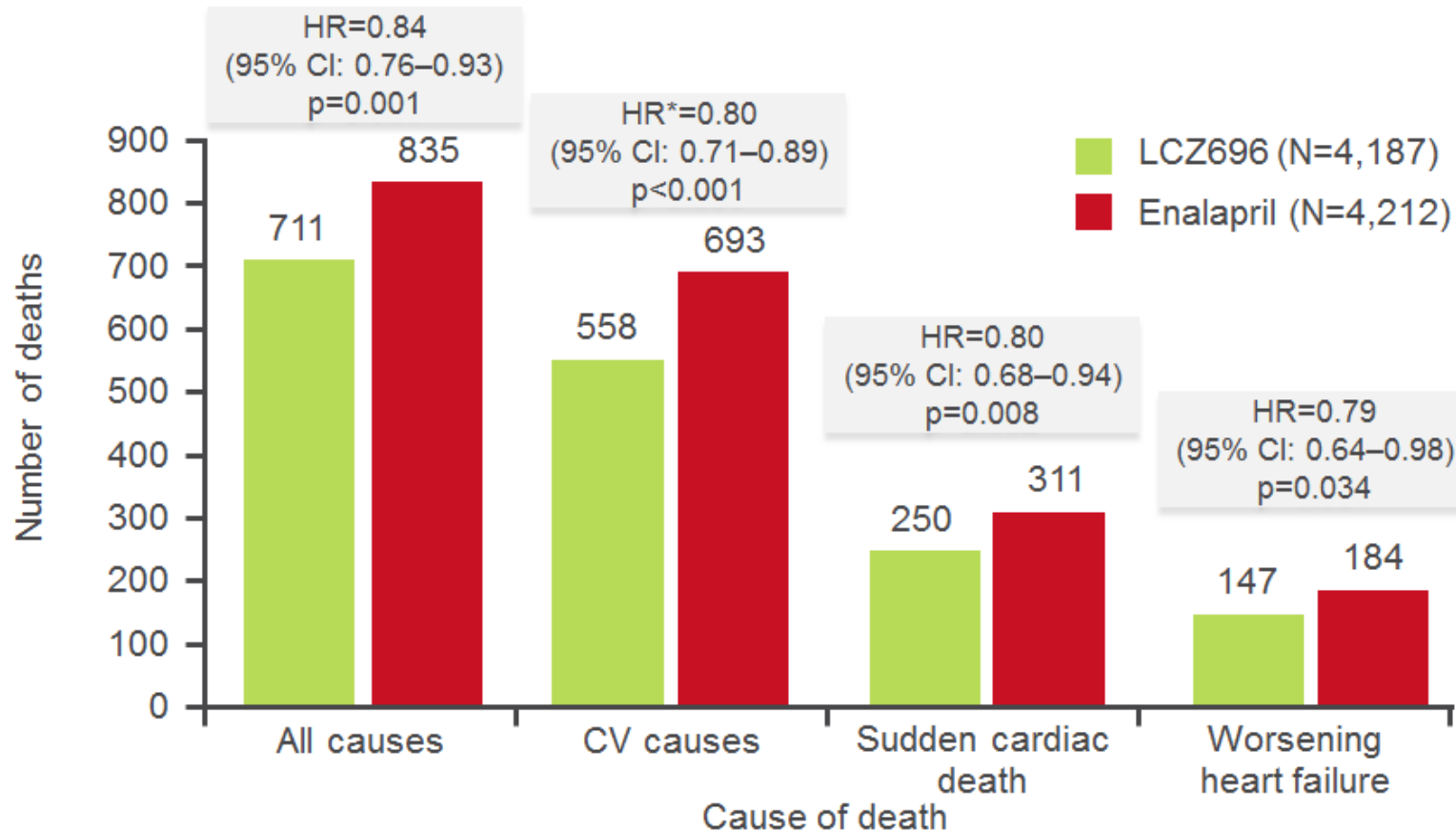
D Death from Any Cause



No. at Risk	
LCZ696	4187 4056 3891 3282 2478 1716 1005 280
Enalapril	4212 4051 3860 3231 2410 1726 994 279

8442 pts
NYHA II-IV
FEVG ≤ 40%
LCZ 200mg x2 Vs
Enalapril 10mg x2

Etude PARADIGM-HF : résultats Analyse des modes de décès



- The majority (>80%) of deaths in PARADIGM-HF had a CV cause¹
- The mortality benefit of LCZ696 is related to the observed reduction in sudden cardiac death and death due to worsening heart failure¹
- This distribution of cause of death in PARADIGM-HF is comparable to recent HFrEF trials²

*Results from death from CV causes as per those reported by McMurray et al. Note that the hazard ratio reported by Desai et al. was HR=0.80 (95%CI: 0.72–0.89); p<0.001

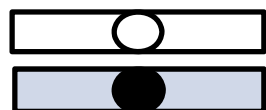
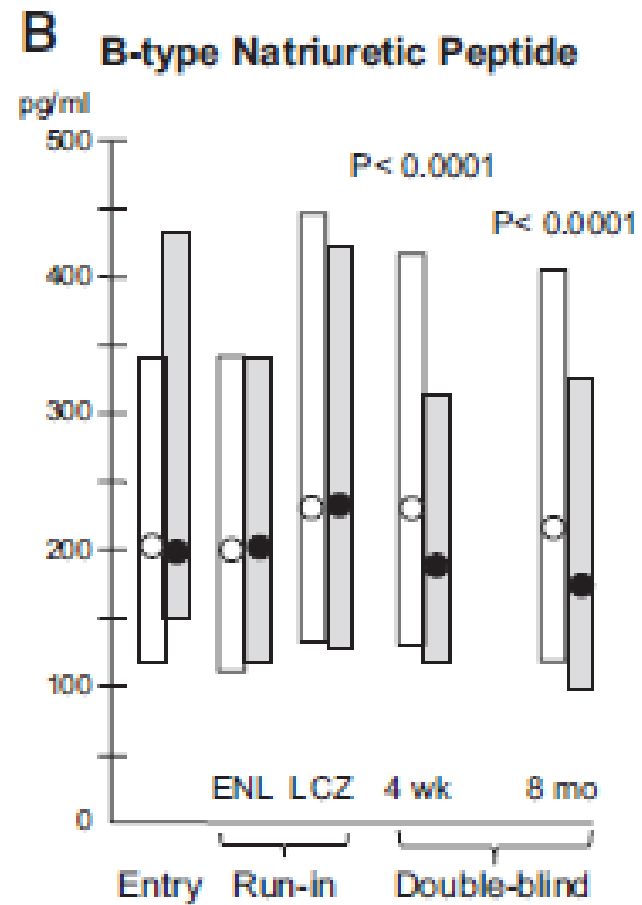
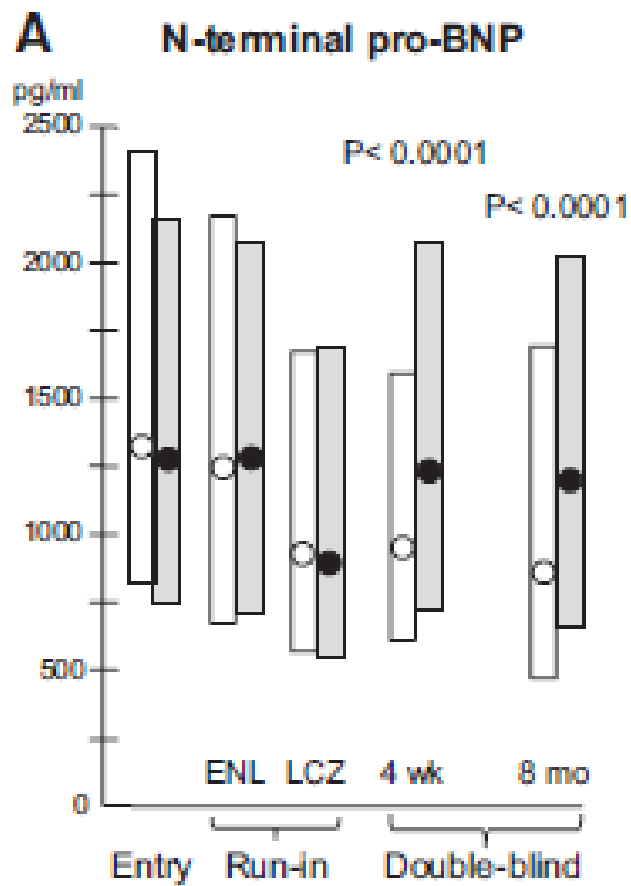
ACEI=angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARNI=angiotensin receptor neprilysin inhibitor; CI=confidence interval; CV=cardiovascular; HFrEF=heart failure with reduced ejection fraction; HR=Hazard ratio; PARADIGM-HF=Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure

1.Desai et al. Eur Heart J 2015; epub ahead of print:

DOI:10.1093/eurheartj/ehv186;

2.O'Connor et al. Am J Cardiol 1998;82:881–7

PARADIGM-HF



LCZ 696

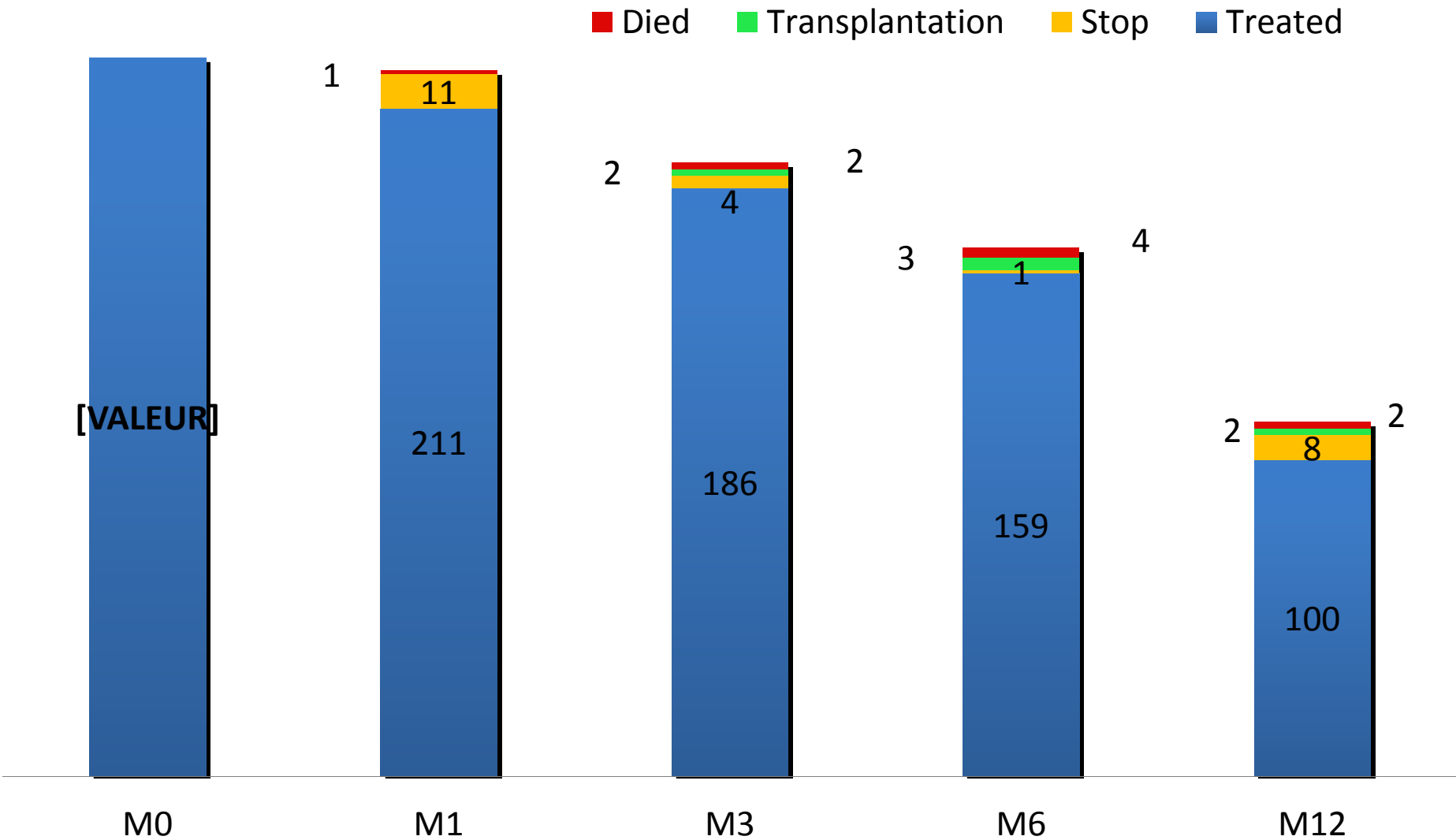
Enalapril

Circulation. 2015;131:54–61.

Cohorte LCZ696 UTIC Bordeaux

- Critères inclusion
 - Tous les patients IC avec FEVG \leq 40% traités par Sacubitril/Valsartan entre octobre 2015 et juin 2017
 - D'abord sous la règle de l'ATU puis de l'article 48
- Critères d'exclusion : Aucun
- Protocole de titration/suivi:
 - M0 : clinique, bio, TM6, ETT +/- VO², intro ttt
 - M1 (+/- M2) : clinique, bio, TM6, titration ttt
 - M3, M6, M12 : clinique, bio, TM6, ETT, VO²

Follow-up Oct 2015 - Jun 2017



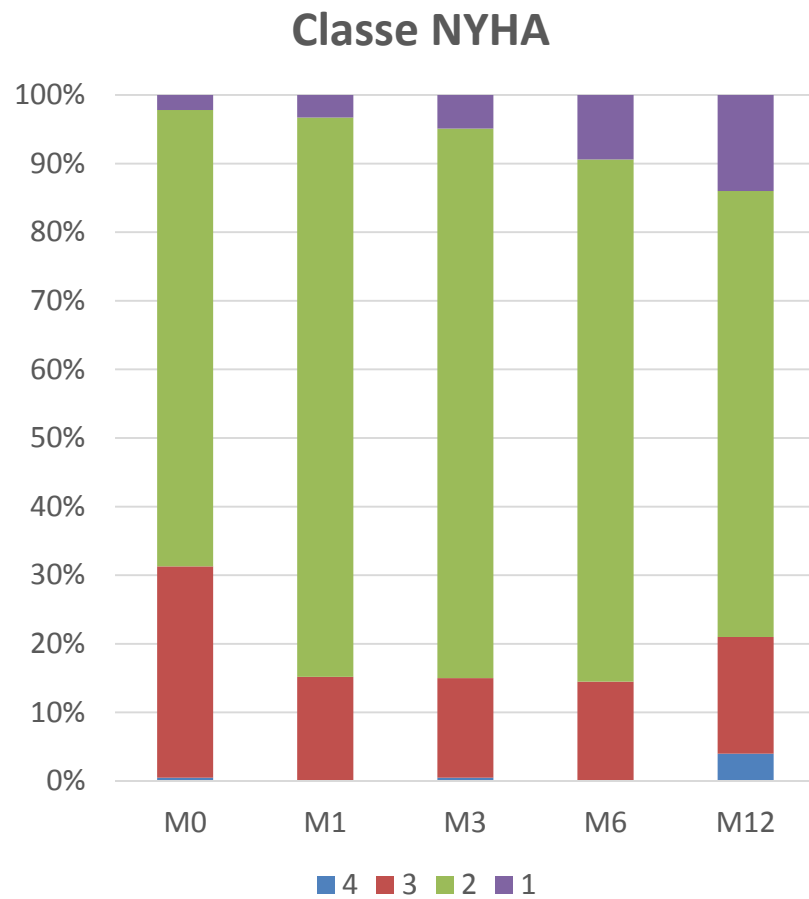
Diapositive 53

- F1** **transplantation**
François; 10/01/2017
- F2** **ttt stopped**
François; 10/01/2017
- F3** **pt died**
François; 10/01/2017
- F4** **décaler chiffres car illisible**
François; 10/01/2017

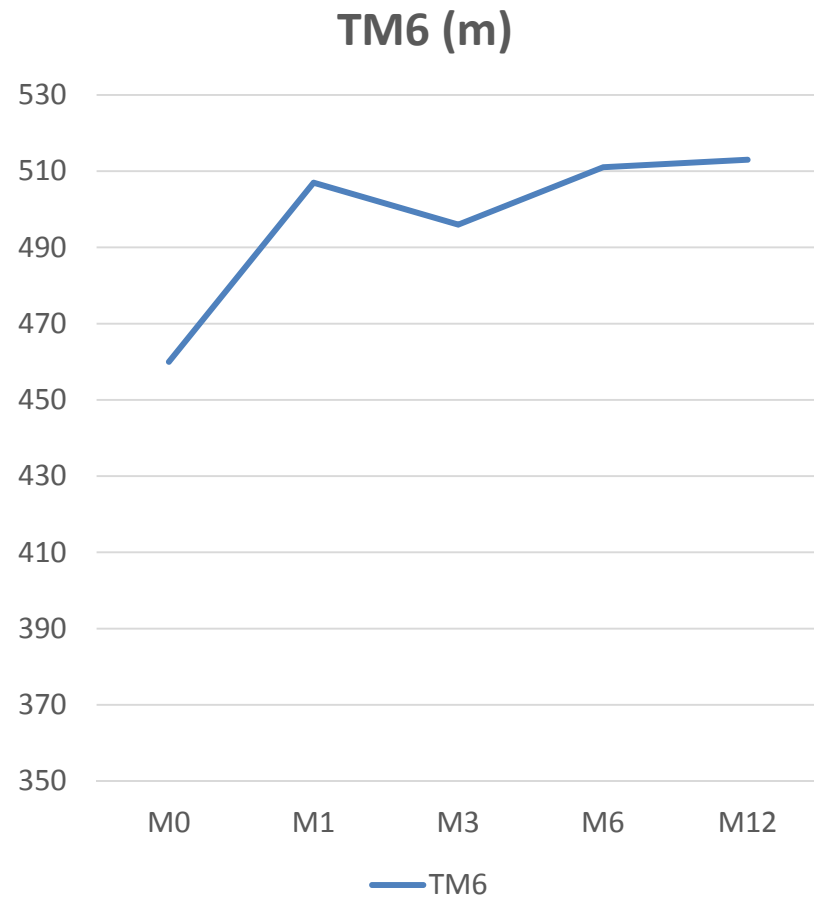
Demography	227	
Male	185	81,5%
Age (years)	60 ± 12	
<60	91	40%
60-69	94	41%
70-79	36	16%
>80	6	3%
Clinical features of heart failure		
Ischemic	121	53%
Non-ischaemic	106	47%
Medical history		
Hypertension	65	28,6%
Atrial fibrillation	67	29,5%
Diabetes	42	18,5%
Stroke	14	6,2%
Mean duration of HF (years)	8	
HF diagnosed ≤ 3 months before inclusion	19	8%
Hospitalization for HF in previous year	68	30%
Hospitalization for HF < 3 months	39	17,2%

Drug therapy			
ACEI/ARB	218	96%	64% max dose
Beta-blocker	214	94%	67% max dose
Mineralocorticoid antagonist	177	78%	90% max dose
Ivabradine	26	11%	
Implantable cardioverter–defibrillator (ICD)	87	38%	
Cardiac resynchronization therapy + ICD	60	26%	
Furosemide dosage (mg)	109 ± 34 mg		
Clinical			
NYHA functional class			
I	5	2,2%	
II	150	66,1%	
III	71	31,3%	
IV	1	0,4%	
Six minute walking test (m)	460 ± 105		
Heart rate (bpm)	64 ± 9		
Max work rate (watts) (<u>N=122</u>)	87		
VO2 peak (mL/kg/min) (<u>N=82</u>)	13,8		
Systolic blood pressure (mmHg)	110 ± 16		
SBP < 100 mmHg	59 (26%)		
Biology			
Mean BNP (pg/mL) (Median + IQR)	618		395 (IQR 190-825)
NT-proBNP (pg/mL)(median+IQR) (<u>N=50;22%</u>)	2824		1367 (621-3423)
Serum creatinine (µmol/L)	108 ± 34		
Hemoglobin (g/dL)	13,8 ± 1,6		

Évolution fonctionnelle sous TTT

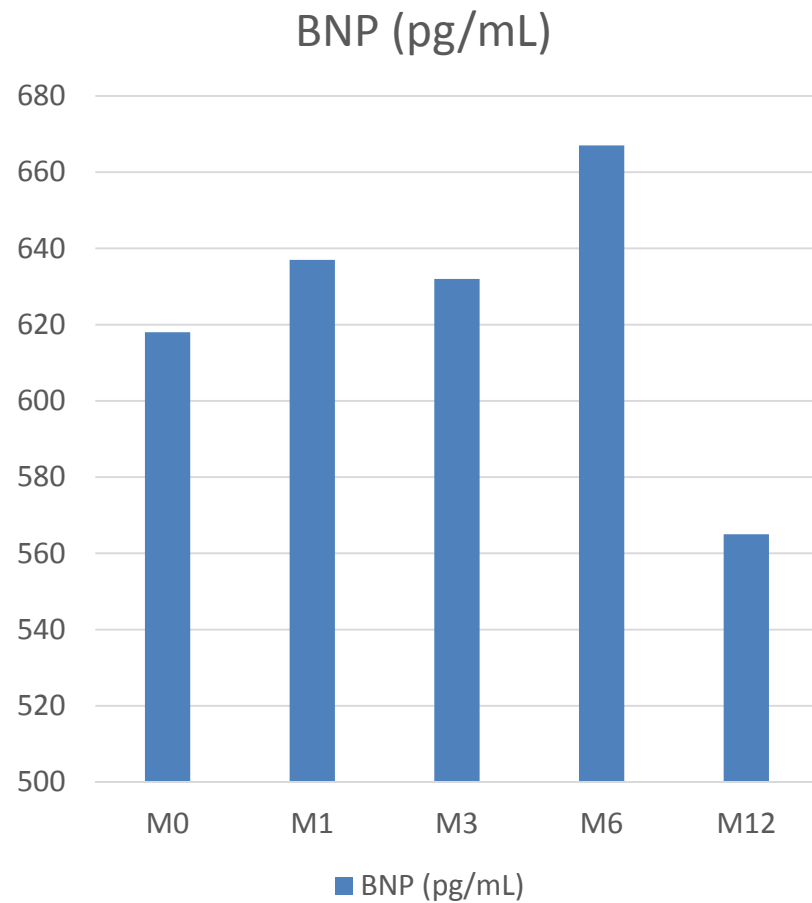


M0-M1 : $p < 0,0001$
M1-M12 : NS

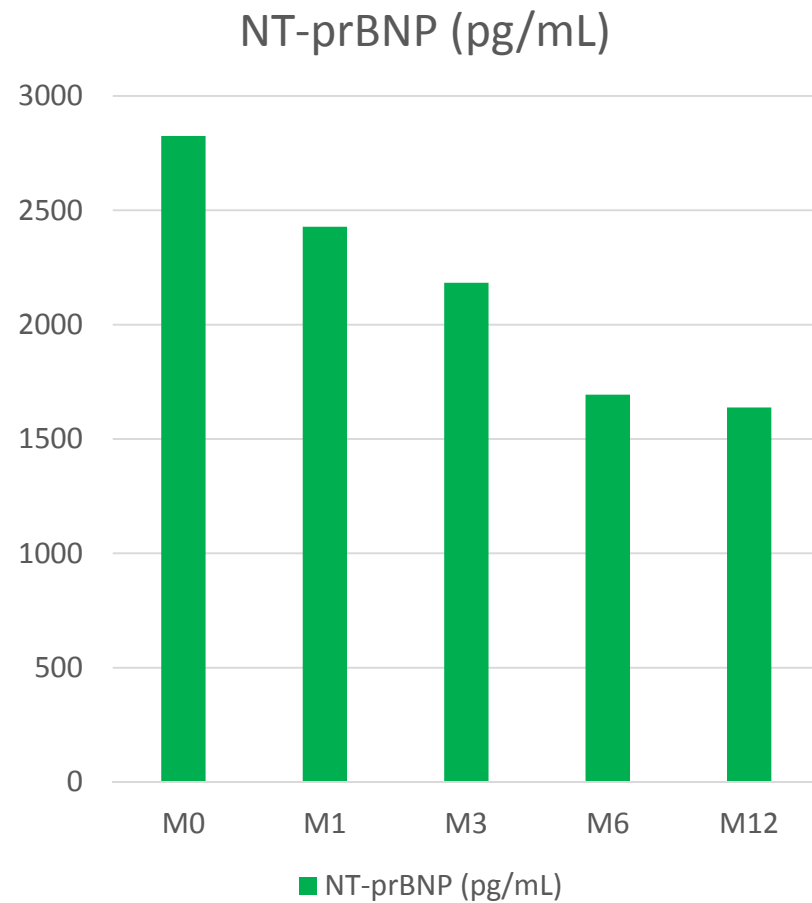


M0-M1 : $p < 0,0001$
M1-M12 : NS

Évolution BNP (NT-proBNP)



M0-M1 : $p=0,9$
M1-M12 : $p=0,8$



N=50 (données en cours
d'analyse)

Conclusion

- PN : élément de « base » pour la surveillance des patients souffrant d'IC (pourtant non recommandé par l'HAS en médecine ambulatoire)
- Entresto : réelle avancée dans le ttt de l'ICS, pour l'instant en 2^e ligne
- C'est la 1^{ère} fois qu'un ttt qui améliore l'IC majore le BNP
- Expérience bordelaise :
 - Cohorte de vie réelle ambulatoire « Paradigm-like »
 - Facilité d'utilisation
 - Bénéfice fonctionnel précoce, dès M1 à ½ dose

NT-proBNP

Peptide inactif, estimation indirecte de la production de BNP

Pertinence clinique mais difficile d'interprétation chez l'IR
Zone grise très large (patients âgés)

Meilleur niveau analytique :
stabilité, moins de variabilité inter-techniques
Calibrateur non glycosylé/Ac dirigés contre épitopes potentiellement glycosylés

Suivi thérapeutique de l'Entresto, reflet de l'amélioration clinique du patient

BNP

Hormone bioactive, bon reflet du fonctionnement du système endocrine

Pertinence clinique
(1 seul cut-off)

Trousses réactives dosent proBNP (gly ou non), fragments inactifs
Analytique : Très INSTABLE
Beaucoup de variabilité inter-techniques

Reflet de la réponse du patient à l'Entresto : répondeurs/non répondeurs