

**Prise en charge d'un patient insuffisant
cardiaque en ambulatoire**

Place des peptides natriurétiques de type B

A travers un cas clinique évolutif

Dépistage – Diagnostic - Suivi

Pr M. GALINIER
Fédération de Cardiologie
CHU Rangueil, Toulouse
France

Disclosure Statement of Financial Interest

J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des deux dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec une société commerciale ou je reçois une rémunération ou des redevances ou des octrois de recherche d'une société commerciale :

I currently have, or have had over the last two years, an affiliation or financial interests or interests of all order with a company or I receive compensation or fees or research grants with a commercial company :

Affiliation/Financial Relationship

- Grant research support
- Consulting fees/Honoraria

Company

- Company One : Amgen
- Company Two: Air Liquide
- Company Three: Astra Zeneca
- Company Four : Bayer
- Company Five : Boehringer-Ingelheim
- Company Six : Bristol-Myers Squibb
- Company Seven : Menarini
- Company Eight : Novartis
- Company Nine : Pfizer
- Company Ten : ResMed
- **Company Eleven : Roche Diagnostic**
- Company Twelve : Sanofi-Aventis
- Company Thirteen : Servier
- Company Fourteen : Vifor Pharma

Dépistage de l'insuffisance cardiaque

M. D.R., âgé de 70 ans, consulte à titre systématique pour renouvellement de son ordonnance.

Vous le suivez depuis plusieurs années pour une HTA essentielle, traitée par une association à dose fixe d'IEC et d'inhibiteur calcique (périndopril 10 mg + amlodipine 10 mg), et un diabète de type 2, traité par biguanide (metformine 1000 mg x 2cp/j).

Alors qu'il ne présente par d'antécédent notable, malgré vos conseils, il continue de fumer un paquet/j depuis l'âge de 20 ans. Sédentaire, il demeure asymptomatique et l'épreuve d'effort réalisée il y a 1 an s'était révélée maximale et négative.

L'examen clinique est normal avec une TA à 14/8, une FC à 74 bpm, il pèse 91 kg pour 1m73. La créatininémie est à 11 mg/L (DFG à 81 mL/min), la kaliémie à 4,1 mmol/L, l'HbA_{1c} à 7,1 %, le bilan lipidique normal.

Que pourrait-on faire pour dépister une dysfonction ventriculaire gauche ?

Valeur pronostique des peptides natriurétiques de type B dans population générale

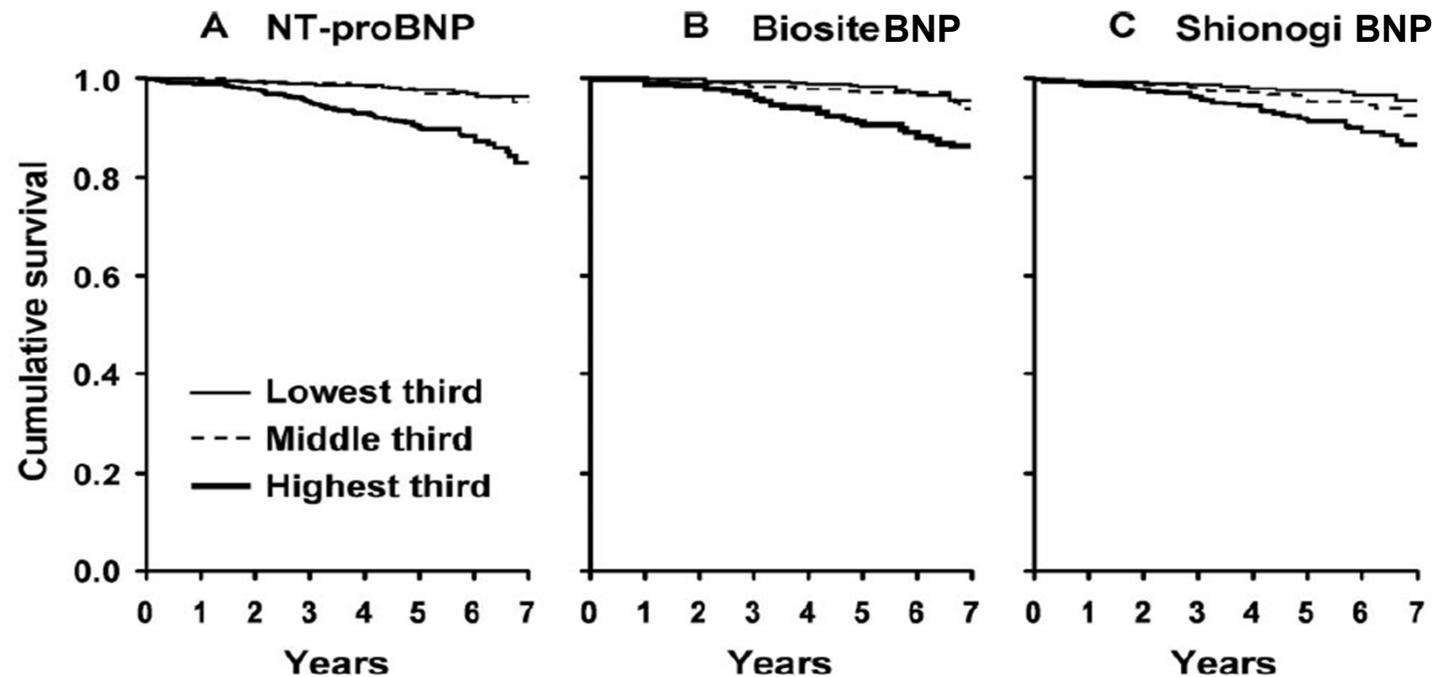
Augmentation du risque de premier év cvx liée à une majoration de 1-SD du log peptides natriurétiques de type B après ajustement aux FR classiques

Population	Peptides natriurétiques	Age	Risque cvx
Suisse	NT-proBNP	58 ans	22 %
Framingham	BNP	59 ans	35 %
Rotterdam	NT-proBNP	68 ans	47 % H/ 69 % F
Copenhague	NT-proBNP	68 ans	92 %
Suède	NT-proBNP	71 ans	116 %

Le rôle des FR classiques dans prédiction du risque cvx diminue avec l'âge et celui des peptides natriurétiques augmente

Valeur pronostique des peptides natriurétiques de type B dans population générale : Rochester Epidemiology Project

Cohorte prospective de 2042 sujets ≥ 45 ans (29 % hypertendus, 7 % diabétiques) indemnes d'insuffisance cardiaque ou rénale avec dosage BNP/NT-proBNP et réalisation échocardiographie



Tertile supérieur : > 109 pg/mL

> 23,0 pg/mL

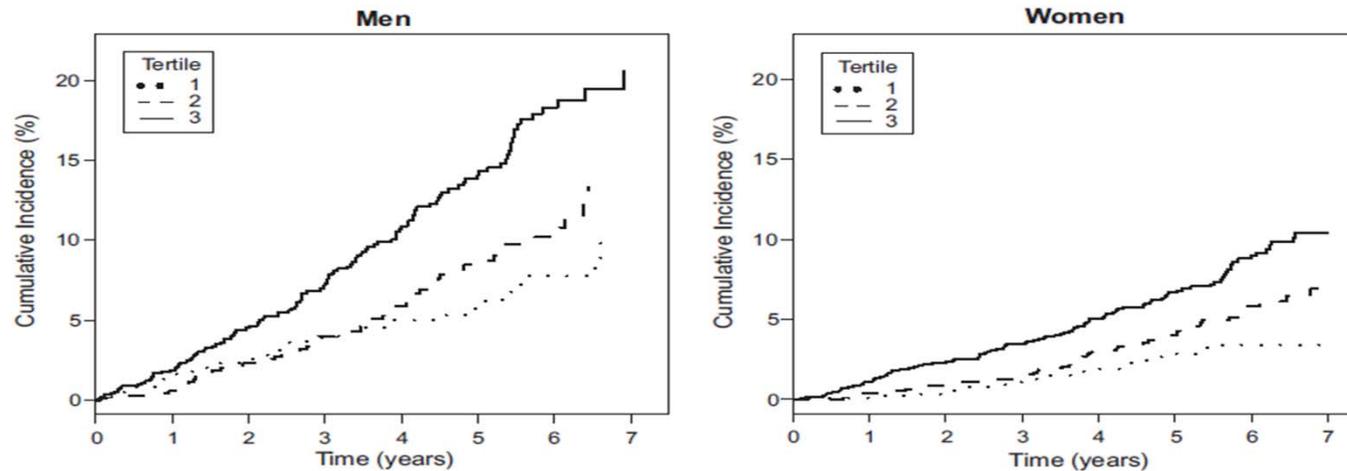
> 39,7 pg/mL

Le NT-proBNP est plus prédicteur de mortalité que le BNP même après ajustement aux phénotypes cliniques et aux anomalies échocardiographiques

Valeur pronostique du NT-proBNP dans la population générale : The Rotterdam Study

Cohorte prospective de 5063 sujets > 55 ans (60 % hypertendus, 9 % diabétiques) indemnes de mie cxvx, après exclusion participants avec NT-proBNP > 108 pmol/L entre 70/75 ans ou > 216 pmol/L après 75 ans

Incidence cumulative des ev cxvx en fonction tertiles NT-proBNP



Analyse multivariée : valeur pronostique tertile supérieur NT-proBNP

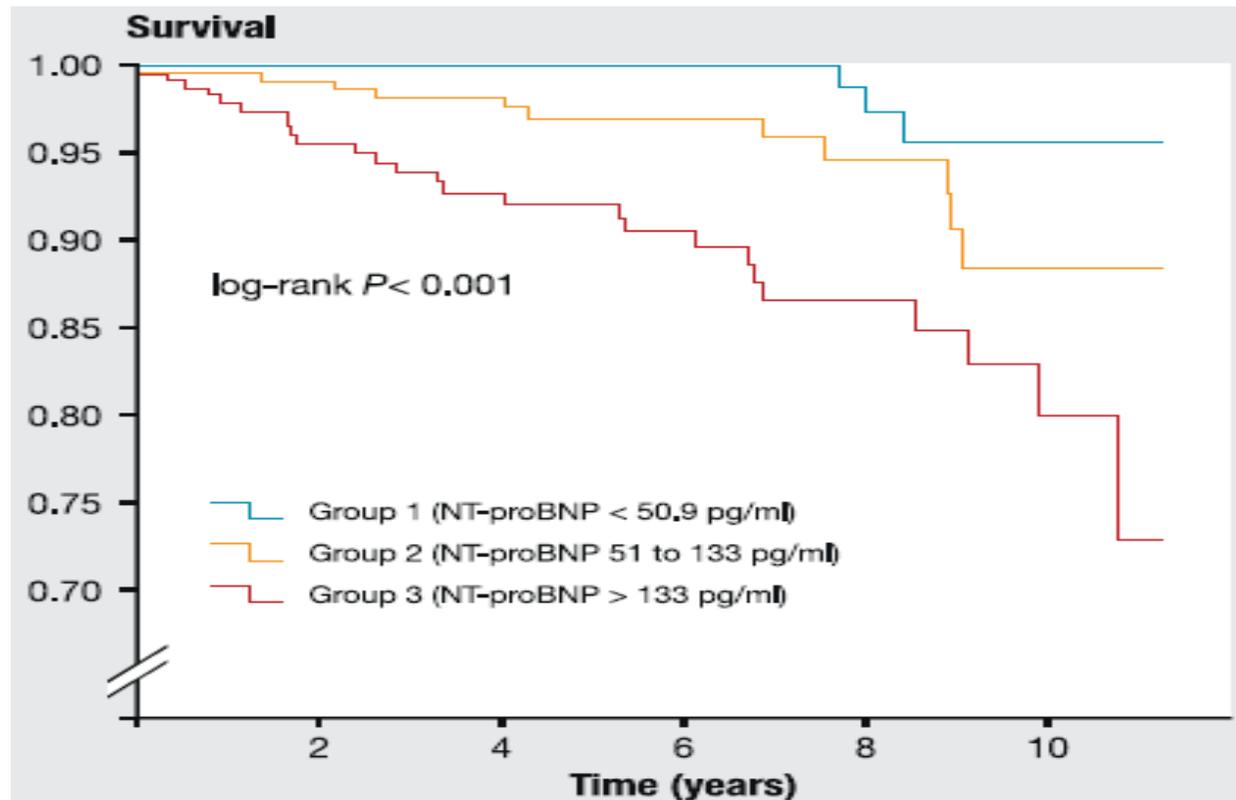
	Hommes	Femmes
Ev cxvx	2,32; IC 95 % : 1,55-2,70	3,08; IC 95 % : 1,91-3,74
IC	2,90; IC 95 % : 1,33-4,34	5,93; IC 95 % : 2,04-11,2
NRI	9,2 %; IC 95 % : 3,5-14,9 %	13,3 %; IC 95 % : 5,9-20,8 %
Médiane NT-proBNP tertile supérieur	18,3 pmol/L	23,3 pmol/L

Recommandations ESC pour prévenir ou retarder le développement d'une insuffisance cardiaque

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
→ Treatment of hypertension is recommended to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	I	A	126, 129, 150, 151
Treatment with statins is recommended in patients with or at high-risk of CAD whether or not they have LV systolic dysfunction, in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	I	A	137–140, 152
Counselling and treatment for smoking cessation and alcohol intake reduction is recommended for people who smoke or who consume excess alcohol in order to prevent or delay the onset of HF.	I	C	131–134
→ Treating other risk factors of HF (e.g. obesity , dysglycaemia) should be considered in order to prevent or delay the onset of HF.	IIa	C	130, 141, 153–155
→ Empagliflozin should be considered in patients with type 2 diabetes in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	IIa	B	130
ACE-I is recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction and a history of myocardial infarction in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life.	I	A	5, 144, 145
ACE-I is recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction without a history of myocardial infarction , in order to prevent or delay the onset of HF.	I	B	5

Détection des hypertendus à haut risque à long terme par le NT-proBNP : expérience lyonnaise

Cohorte prospective de 684 hypertendus, âge moyen 52 ans
(ATCD cxvx : 12 %, diabète : 13 %) suivis en moyenne de 5,7 ans
Critère de jugement : mortalité totale

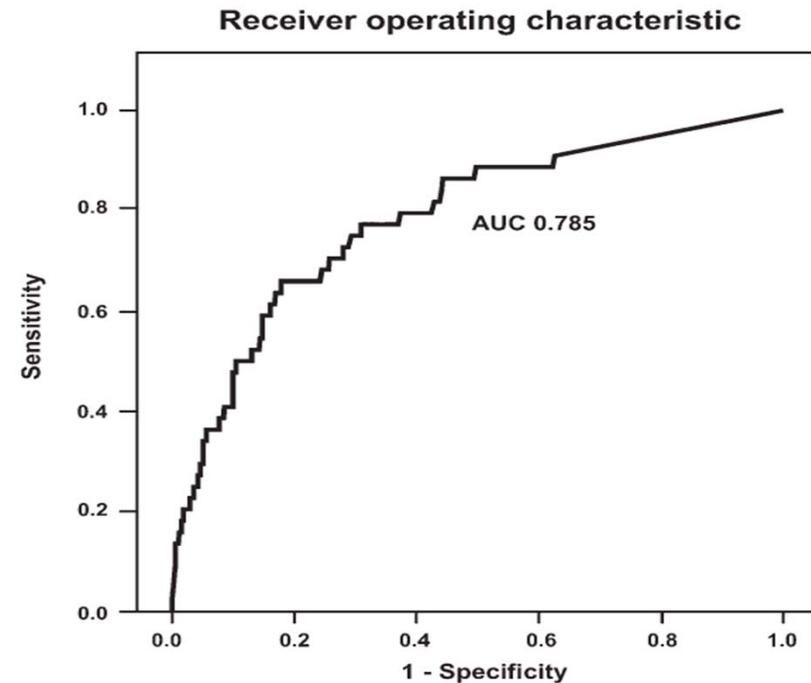
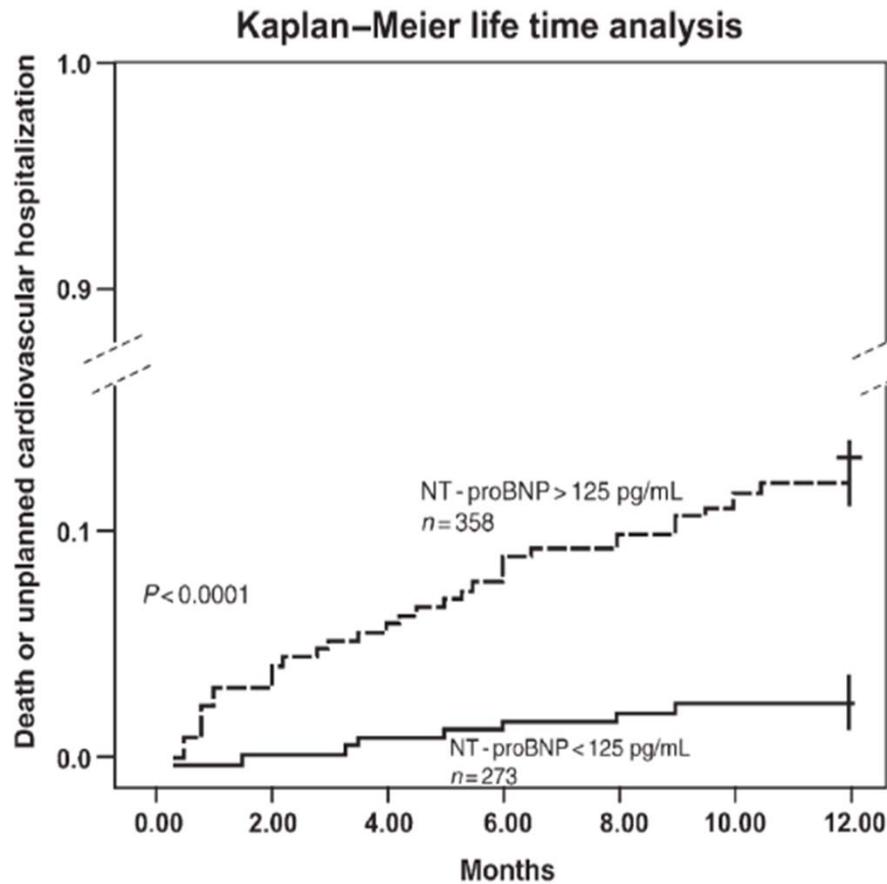


Le NT-proBNP avec un seuil de **133 pg/mL** identifie les hypertendus à haut risque, indépendamment des FR classiques, des anomalies ECG, de la fonction rénale et des données MAPA

Détection des diabétiques à haut risque cardiovasculaire à court et moyen terme par les peptides natriurétiques de type B : étude de Vienne

Population : 631 diabétiques non sélectionnés

Critère de jugement : hospitalisation pour cause cxvx non planifiée et décès à 1 an

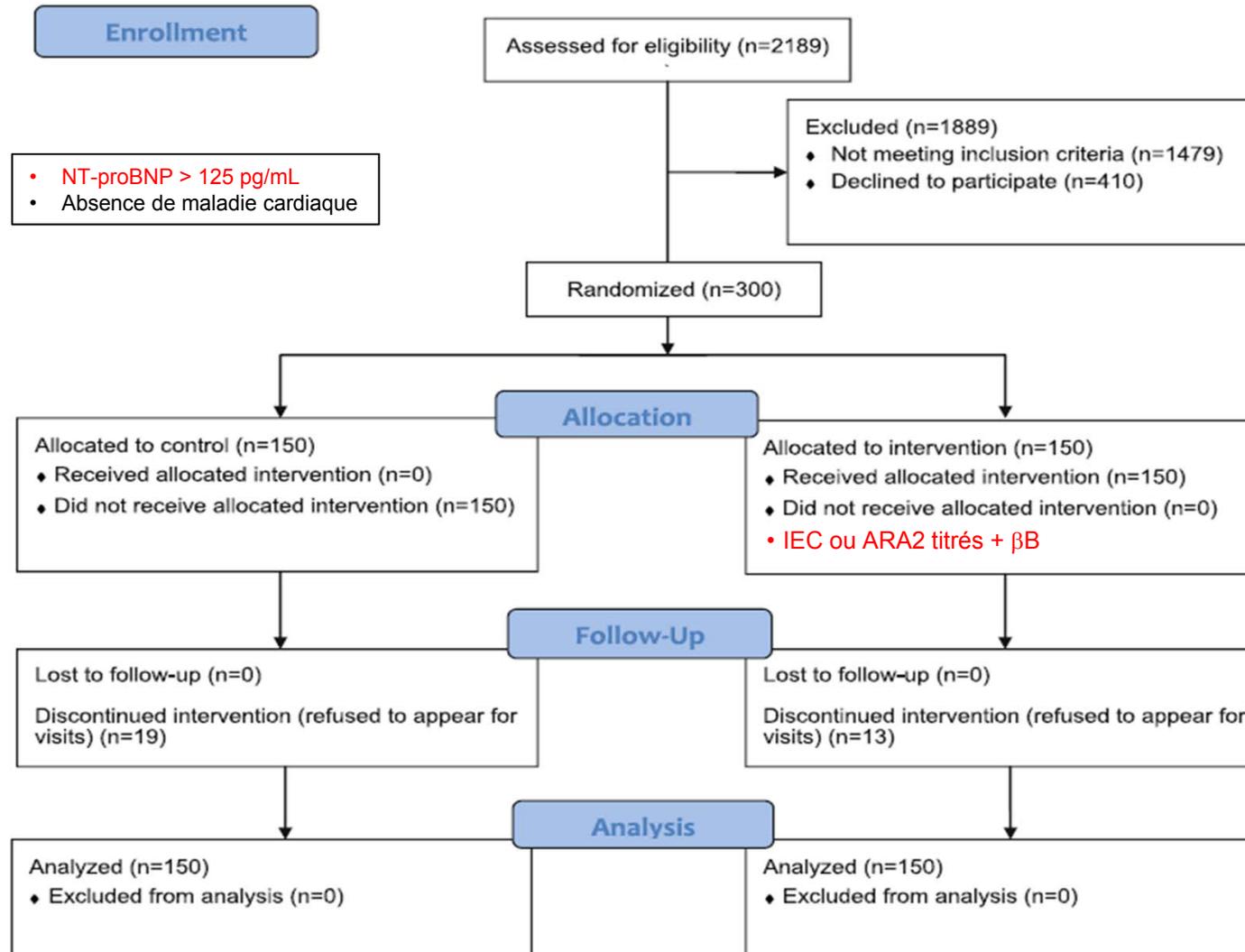


NT-proBNP pg/ml	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
125	0.795	0.6	12.9	97.6	61.4
200	0.727	0.72	16.2	97.2	72.0
300	0.659	0.82	21.5	96.9	80.8
400	0.523	0.858	21.6	96.0	83.5
500	0.5	0.889	25.2	95.5	86.2
600	0.409	0.901	23.6	95.3	86.7

Le NT-proBNP avec un seuil de **125 pg/mL** identifie les diabétiques à haut risque à court et à moyen termes (VPN : 98 %, VPP : 13 %)

Sélection des diabétiques de type 2 à risque par le NT-proBNP et prévention des évènements cardiaques : essai PONTIAC

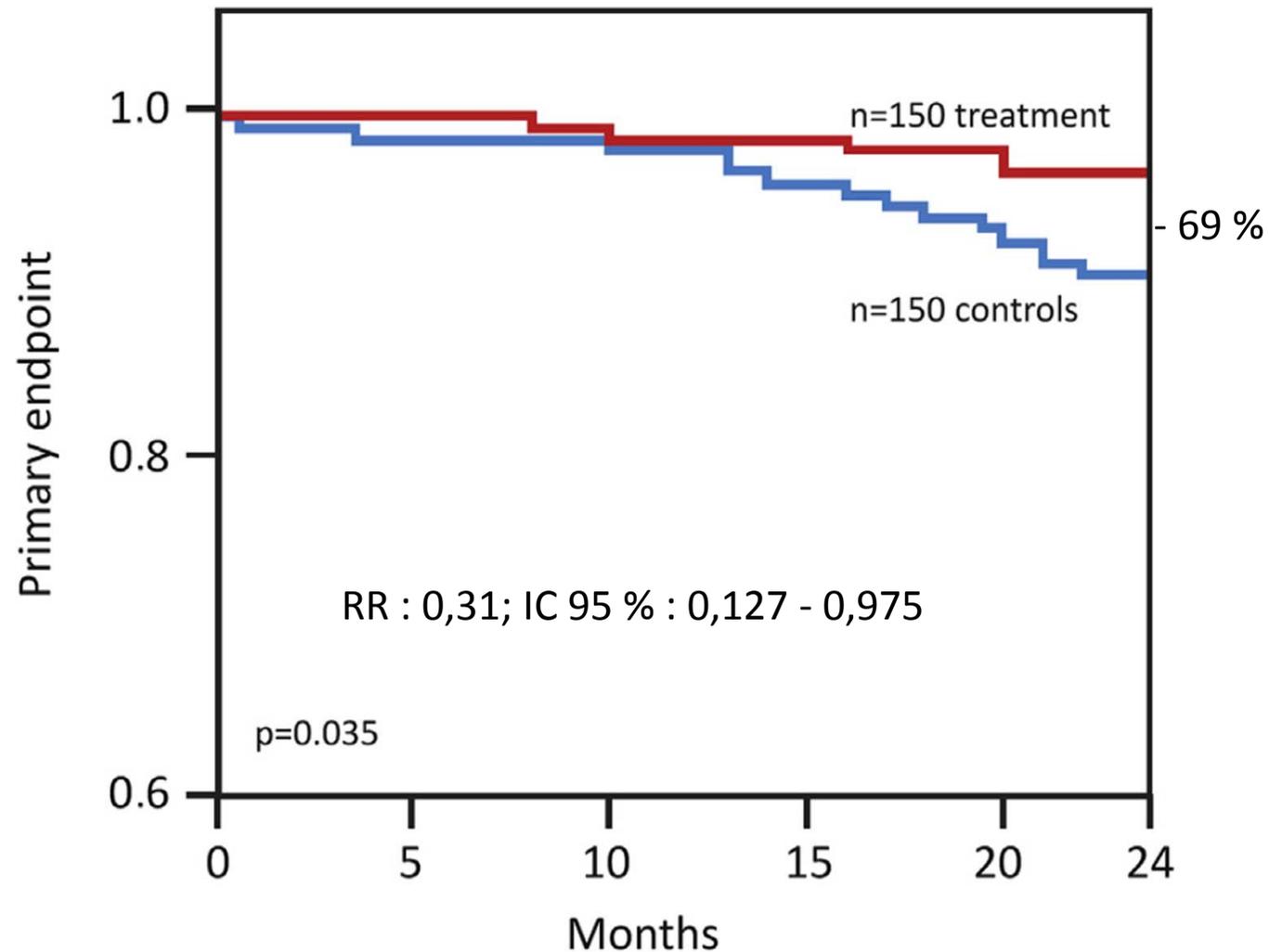
Sélection des patients et schéma de l'étude



Sélection des diabétiques de type 2 à risque par le NT-proBNP et prévention des évènements cardiaques : essai PONTIAC

Résultats

Critère de jugement : hospitalisations et décès de causes cardiaques à 2 ans



Red line = intensified group. Blue line = control group

J Am Coll Cardiol 2013;62:1365-72

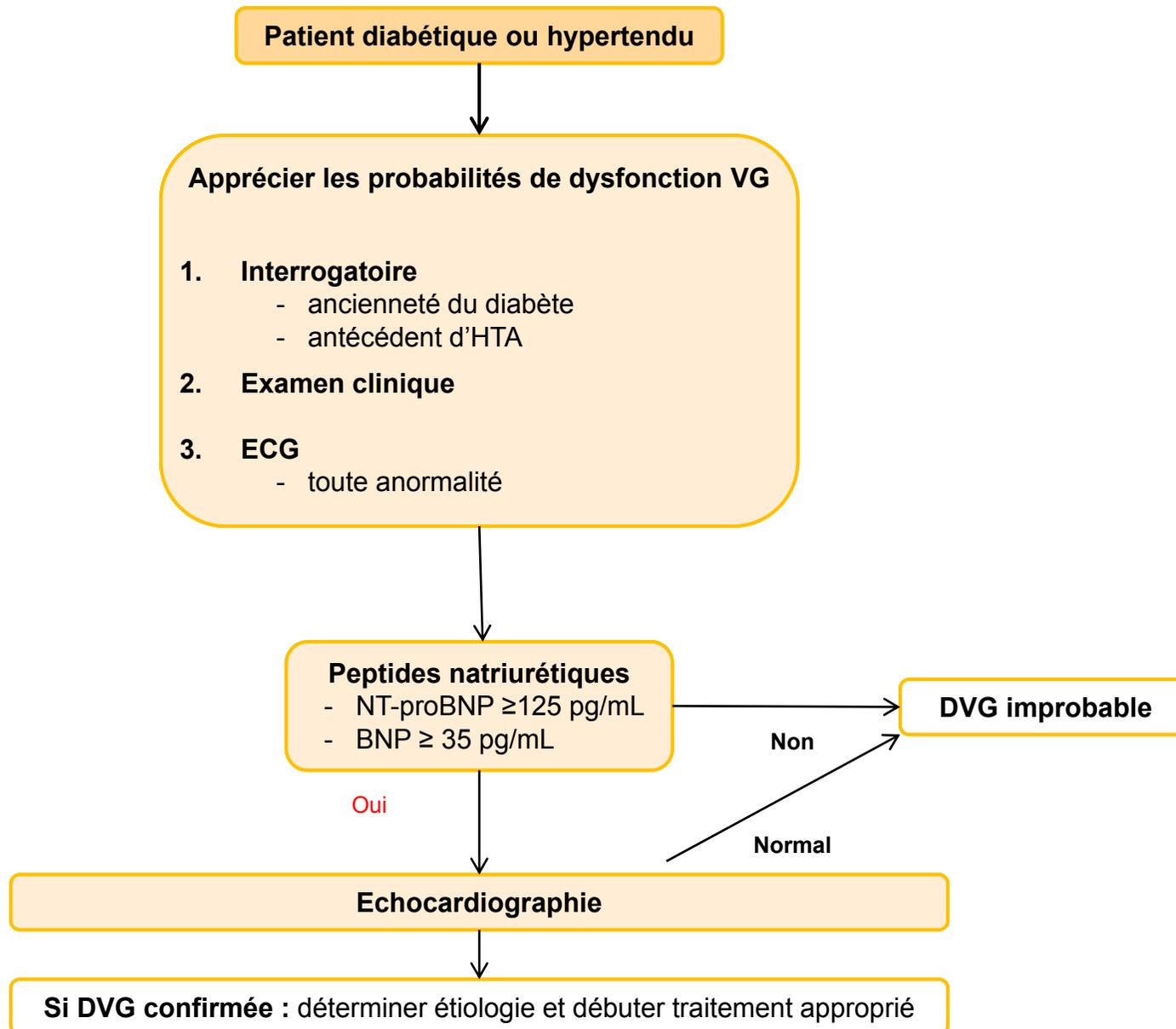
Effets des traitements hypoglycémisants sur les évènements cardiaques majeurs et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque

	MACE outcome	HF Outcome	Use in HF
Insulin	↔	↔	✓
Metformin	↔	↔	✓
SU	?↔	?↔	✓
TZD	Rosiglitazone ↔	↑	✗
	Pioglitazone ↓		
GLP-1 A	Lixisenatide ↔	↔	✓
	Liraglutide ↓		
DPP4-i	↔	Saxagliptin ↑	Caution
		Alogliptin ↑ns	Caution
		Sitagliptin ↔	✓
SGLT2-i	↓	↓	✓

↔ Unchanged, ↓ Decreased, ↑ Increased.

DPP4-i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; GLP-1 A, glucagon-like peptide 1 agonist; HF, heart failure; MACE, major adverse cardiac event; SGLT2-i, sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione.

Prévention de l'insuffisance cardiaque



Diagnostic de l'insuffisance cardiaque

M. D.R., maintenant âgé de 73 ans, vous consulte devant l'apparition depuis quelques mois d'une dyspnée qui le gêne pour les efforts les plus importants de la vie quotidienne, notamment lors de la marche en côte.

A l'interrogatoire, il vous décrit des épisodes de toux productive cet hiver qui ne l'ont pas inquiété.

Il pèse 94 kg. Sa PA est à 160/100 mmHg et en automesure les valeurs sont en moyenne à 150/90 mmHg, FC est à 90/min. L'auscultation cardiaque retrouve un cœur rapide régulier sans bruit surajouté.

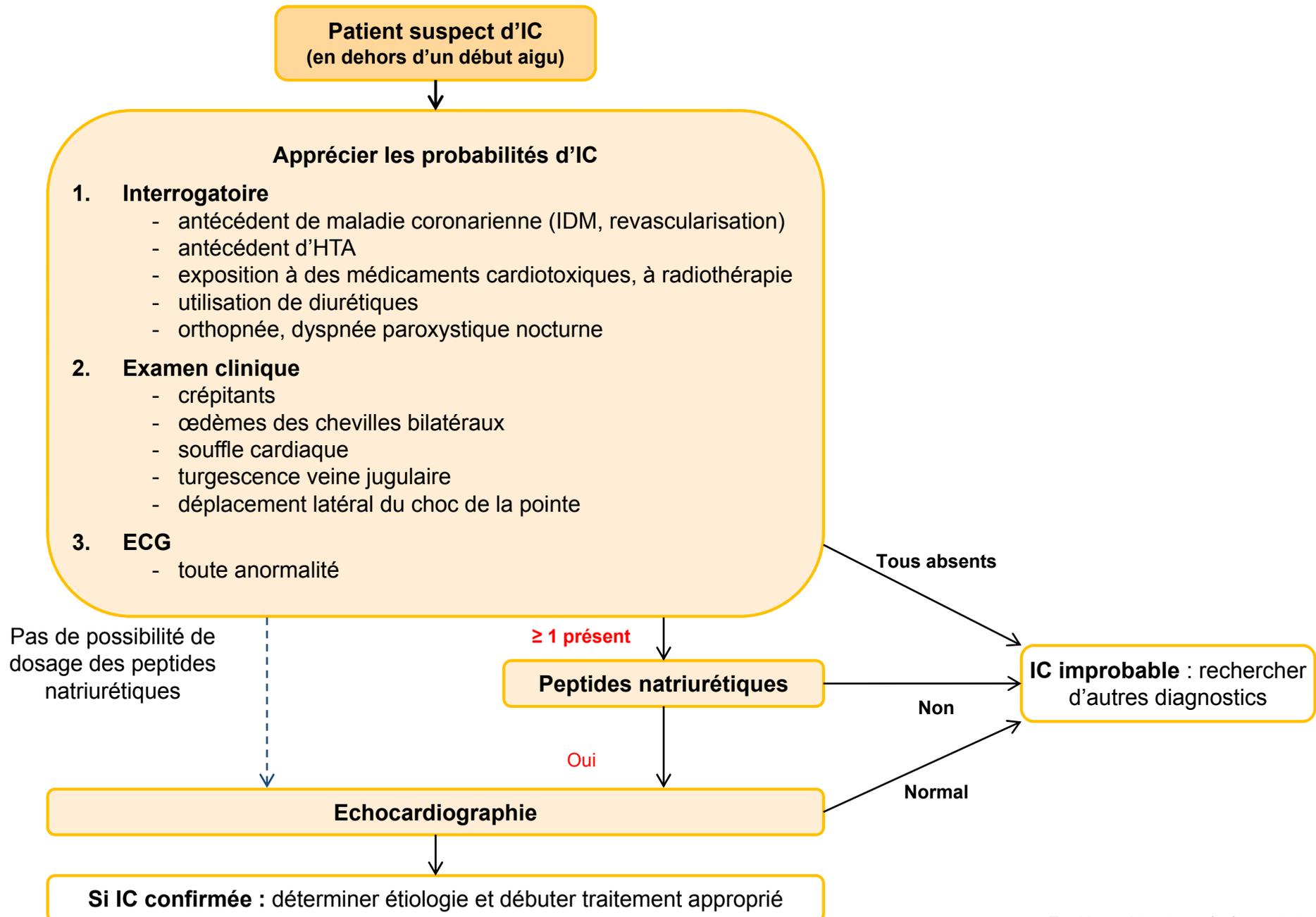
A l'auscultation pulmonaire, vous constatez quelques ronchi.

Il existe de discrets œdèmes rétro-malléolaires bilatéraux.

La fonction rénale et le bilan électrolytique étaient normaux lors du dernier bilan biologique réalisé il y a 6 mois.

Comme vous hésitez entre le diagnostic d'insuffisance cardiaque et de broncho-pneumopathie chronique obstructive post-tabagique, vous demander un dosage du NT-proBNP.

Diagnostic de l'insuffisance cardiaque



Hypothèse 1 : Le NT-proBNP est à 45 pg/mL

Qu'en concluez-vous ?

1. J'élimine une insuffisance cardiaque.
2. Je ne peux pas éliminer une insuffisance cardiaque.
3. Je peux affirmer le diagnostic d'une insuffisance cardiaque.
4. Un bilan pneumologique est nécessaire.

Hypothèse 1 : Le NT-proBNP est à 45 pg/mL

Qu'en concluez-vous ?

- 1. J'élimine une insuffisance cardiaque.**
2. Je ne peux pas éliminer une insuffisance cardiaque.
3. Je peux affirmer le diagnostic d'une insuffisance cardiaque.
- 4. Un bilan pneumologique est nécessaire.**

Hypothèse 2 : Le NT-proBNP est à 258 pg/mL

Qu'en concluez-vous ?

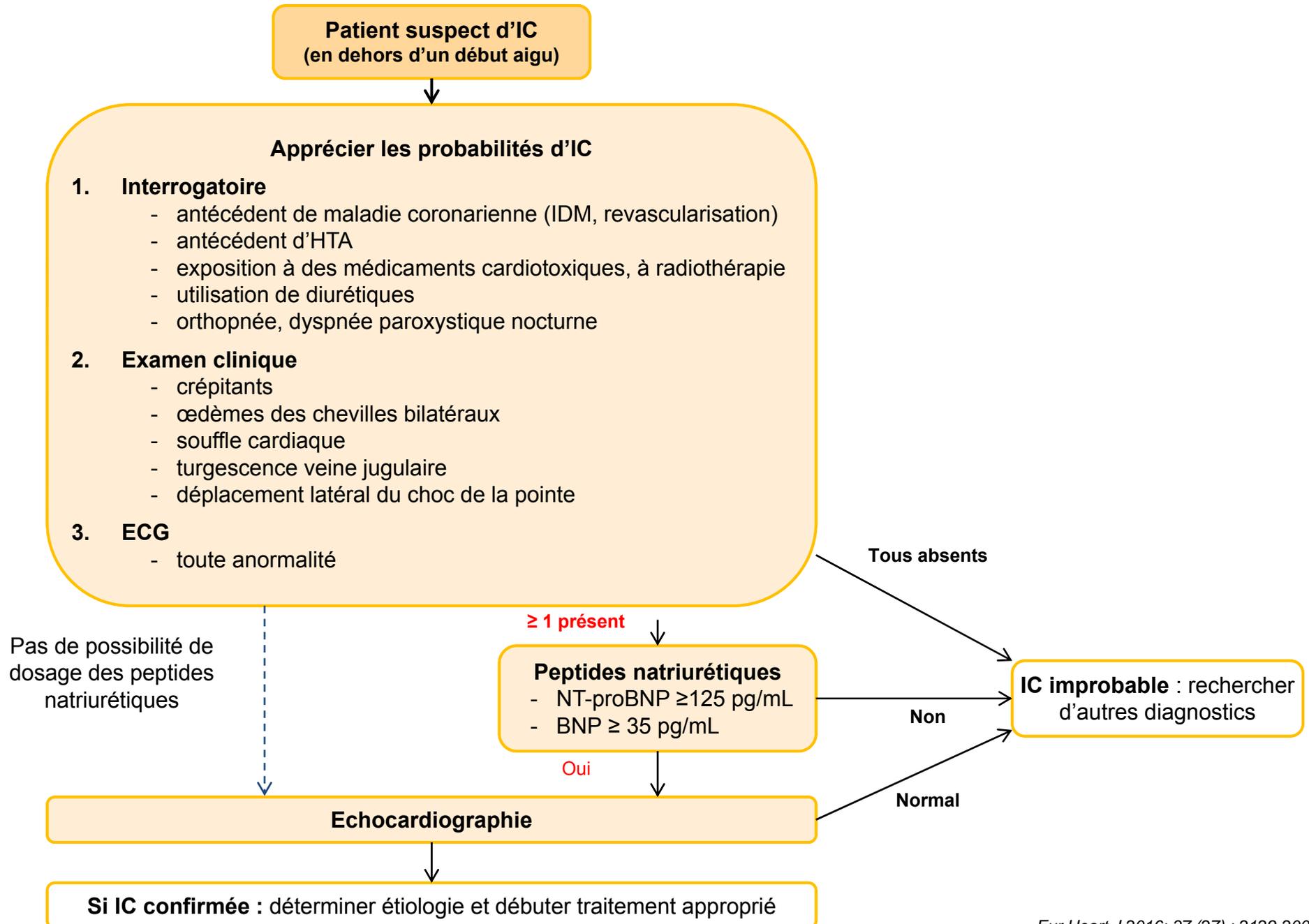
1. J'élimine une insuffisance cardiaque.
2. Je suspecte une insuffisance cardiaque.
3. Je peux affirmer le diagnostic d'une insuffisance cardiaque.
4. Un bilan cardiologique est nécessaire.

Hypothèse 2 : Le NT-proBNP est à 258 pg/mL

Qu'en concluez-vous ?

1. J'élimine une insuffisance cardiaque.
- 2. Je suspecte une insuffisance cardiaque.**
3. Je peux affirmer le diagnostic d'une insuffisance cardiaque.
- 4. Un bilan cardiologique est nécessaire.**

Diagnostic de l'insuffisance cardiaque



Compléments d'informations sur le cas clinique

Votre confrère cardiologue vous répond que l'ECG retrouve un rythme sinusal avec une hypertrophie auriculaire gauche et un hémibloc antéro-supérieur gauche et qu'à l'échocardiographie il existe une hypertrophie ventriculaire gauche modérée, sans anomalie de la cinétique segmentaire, avec une FE à 45 %, une élévation des pressions de remplissage VG et une dilatation de l'oreillette gauche, avec une HTAP modérée, sans anomalie des cavités cardiaques droites.

En raison du cumul des FR, une coronarographie est réalisée et retrouve des lésions athéromateuses diffuses non serrées. Le diagnostic retenu est celui d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire sur cardiopathie hypertensive.

Un diurétique (furosémide 40 mg) et un bêtabloquant (bisoprolol 1,25 mg) sont introduits ainsi qu'un anti-agrégant plaquettaire (Kardégic 75 mg).

Définition de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, intermédiaire ou préservée

Types d'IC		ICFEr	ICFEi	ICFEp
Critères	1	Symptômes ± Signes cliniques d'IC		
	2	FEVG < 40 %	FEVG 40-49 %	FEVG ≥ 50 %
	3	-	1. Taux de peptides natriurétiques élevés : BNP ≥ 35 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 125 pg/mL 2. Au moins un des facteurs additionnels : a) Une anomalie structurelle cardiaque : HVG, dilatation OG (> 34 mL/m ²) b) Une dysfonction diastolique : E/e' ≥ 13 ou e' < 9 cm/s	

Suivi thérapeutique de l'insuffisance cardiaque

M. D.R., âgé maintenant de 74 ans, qui a arrêté de fumer, vient vous revoir en consultation. Vous l'aviez fait hospitaliser pour une première poussée d'insuffisance cardiaque il y a 15 jours.

Il vous ramène son compte-rendu d'hospitalisation. Le diagnostic de sortie est celui d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (FE à 33 %) décompensée à l'occasion d'une fibrillation atriale réduite par cardioversion après ETO.

Son traitement comprend : furosémide 40 mg matin et midi, ramipril 5 mg matin et soir, bisoprolol 5 mg/j, amiodarone 200 mg/j, pindione pour INR entre 2 et 3.

Son bilan de sortie retrouvait :

- NT-proBNP : 2 963 pg/mL
- DFG estimé : 76 mL/min/kg
- Natrémie : 135 mmol/L
- Kaliémie : 3,7 mmol/L

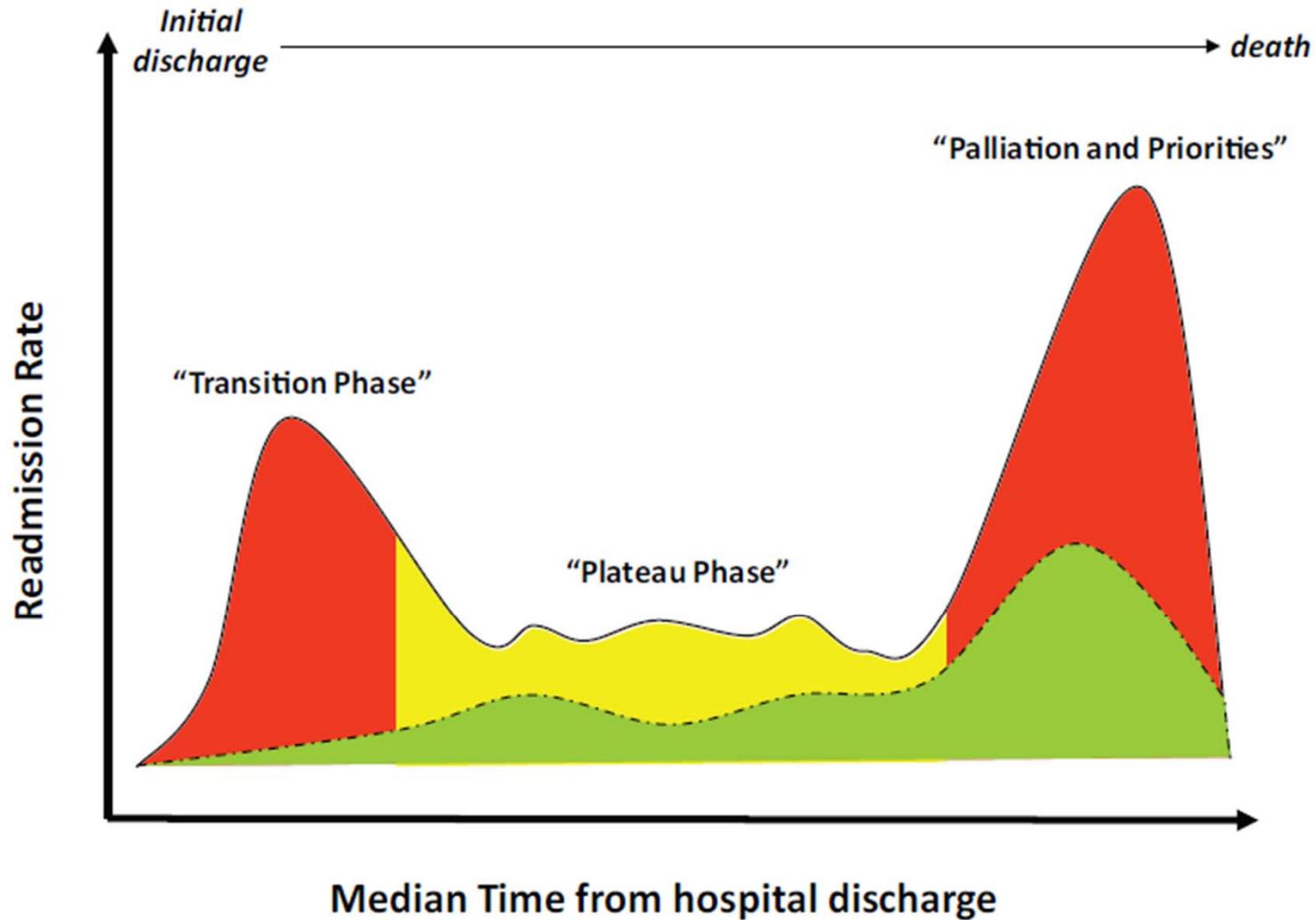
Il vous indique ne pas être gêné sauf pour la montée des escaliers avec ses courses. Il présente un œdème pré tibial unilatéral mais dit que ce sont probablement les séquelles d'un accident de moto ancien. La PA est à 110/70, la FC à 95 batt/min, le poids de 90 kg.

Vous regardez son bilan biologique. Celui-ci met évidence un NT-proBNP à 2 100 pg/mL et une fonction rénale normale.

Vous...

- 1.... majorez les diurétiques du fait de l'œdème pré tibial et du NT-proBNP.
- 2.... introduisez un ARM (spironolactone 25 mg/j).
- 3.... ne majorez pas les bêtabloquants du fait de son taux de NT-proBNP.
- 4.... majorez les bêtabloquants.
- 5.... baissez le diurétique car le NT-proBNP a nettement diminué.

Après une 1ère décompensation : patients à haut risque de réhospitalisation

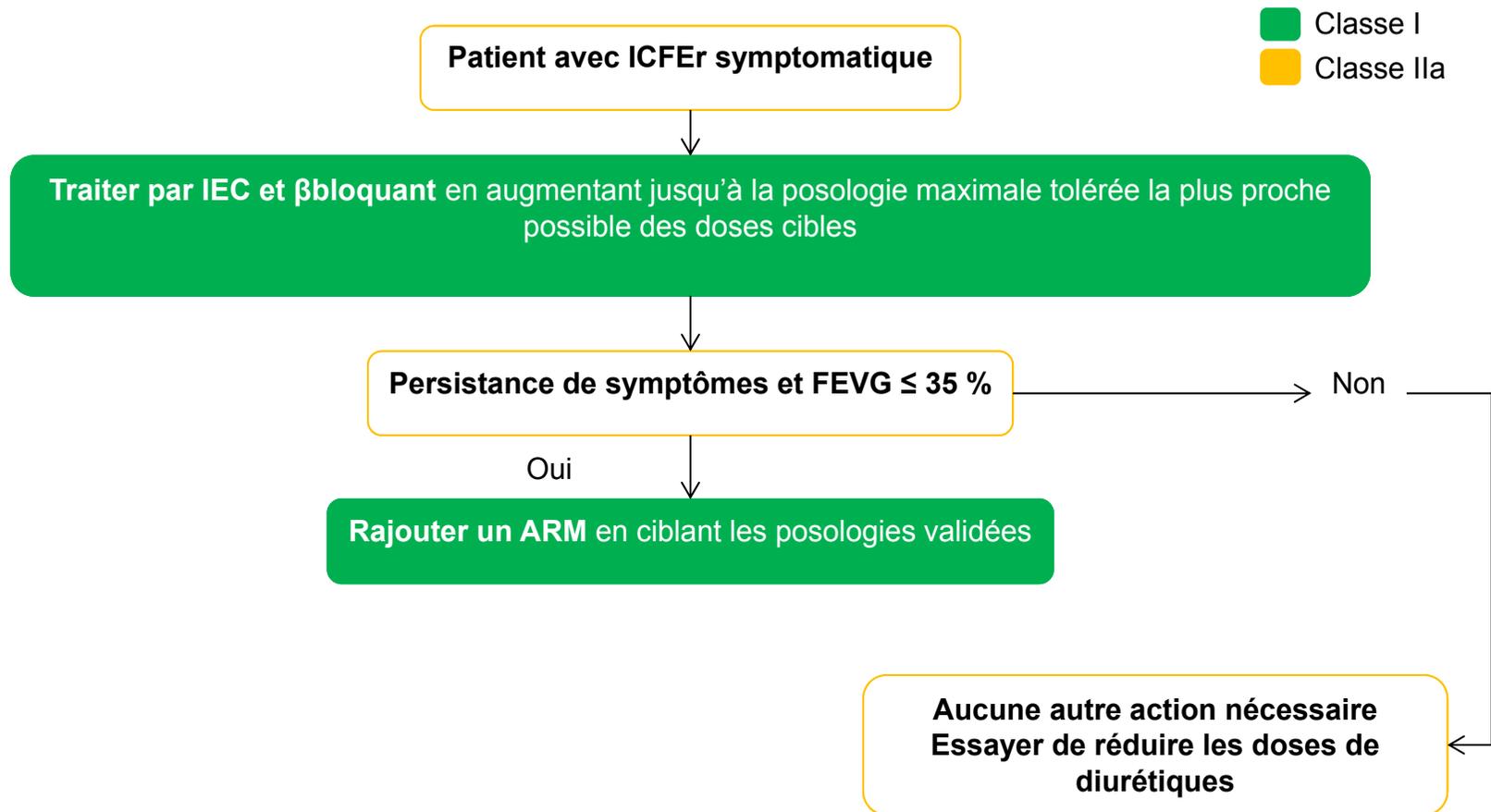


Algorithme de traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite

Diurétiques pour traiter les symptômes et les signes congestifs

Si FEVG \leq 35 % malgré au moins 3 mois de traitement optimal ou antécédent d'arythmie ventriculaire (TV, FV) symptomatique : implanter DAI

Période initiale de l'ICFER



Points clefs : le risque de réhospitalisation impose une optimisation rigoureuse et précoce du traitement

- **Optimisation du traitement**
 - Ne pas se baser uniquement sur l'optimisation des diurétiques
 - Privilégier la triade IEC (ARA2 si intolérance) / bêtabloquant / ARM
 - Revoir le patient tous les 2 à 4 semaines jusqu'aux doses optimales
- **NT-proBNP**
 - Élément pronostique majeur (mortalité et réhospitalisations)
 - Plus le taux de NT-proBNP est élevé → plus le patient est à risque → il est important d'optimiser le traitement au-delà des simples diurétiques.
 - Cible : baisse du NT-proBNP de minimum 30 % / Objectif : < 1000 pg/mL.
- **Contrôle mensuel** en phase d'optimisation du traitement

Après avoir majoré progressivement les bêtabloquants (bisoprolol 10 mg/j) et introduit un ARM (spironolactone 25 mg/j). Vous revoyez le patient un mois plus tard. Il est maintenant asymptomatique. L'examen clinique est sans particularité. La fonction rénale et la kaliémie demeurent normales et le NT-proBNP s'est un peu majoré à 2 300 pg/mL.

Vous...

1. ... diminuez le bêtabloquant, c'est sûrement une intolérance.
2. ... maintenez le traitement et vous monitoriez tous les 8 jours le dosage du NT-proBNP.
3. ... vous dites que vous ne doserez plus le NT-proBNP car trop variable.
4. ... vous dites que c'est physiologique car il n'y a pas d'autres signes cliniques.
5. ... vous dites qu'il prend bien son traitement. Ce n'est pas forcément grave puisqu'il n'existe pas de signes fonctionnels et cliniques.
6. ... majorez les diurétiques.

Points clefs

- Variation significative des taux de peptide natriurétique si $\geq 30\%$
- Interpréter les valeurs des peptides natriurétiques en association aux données cliniques

Suivi thérapeutique de l'insuffisance cardiaque

Après plusieurs mois de stabilité, M. D.R., âgé maintenant de 74 ans, vient vous revoir en consultation car il a vu réapparaître une dyspnée d'effort s'aggravant progressivement et de discrets œdèmes bilatéraux des chevilles. Sa TA est à 110/70 mmHg, sa FC à 95/min, son poids de 94 kg.

La fonction rénale, la kaliémie et la TSH demeurent normales et le NT-proBNP à 4605 pg/mL. L'ECG reste en rythme sinusal à complexes fins.

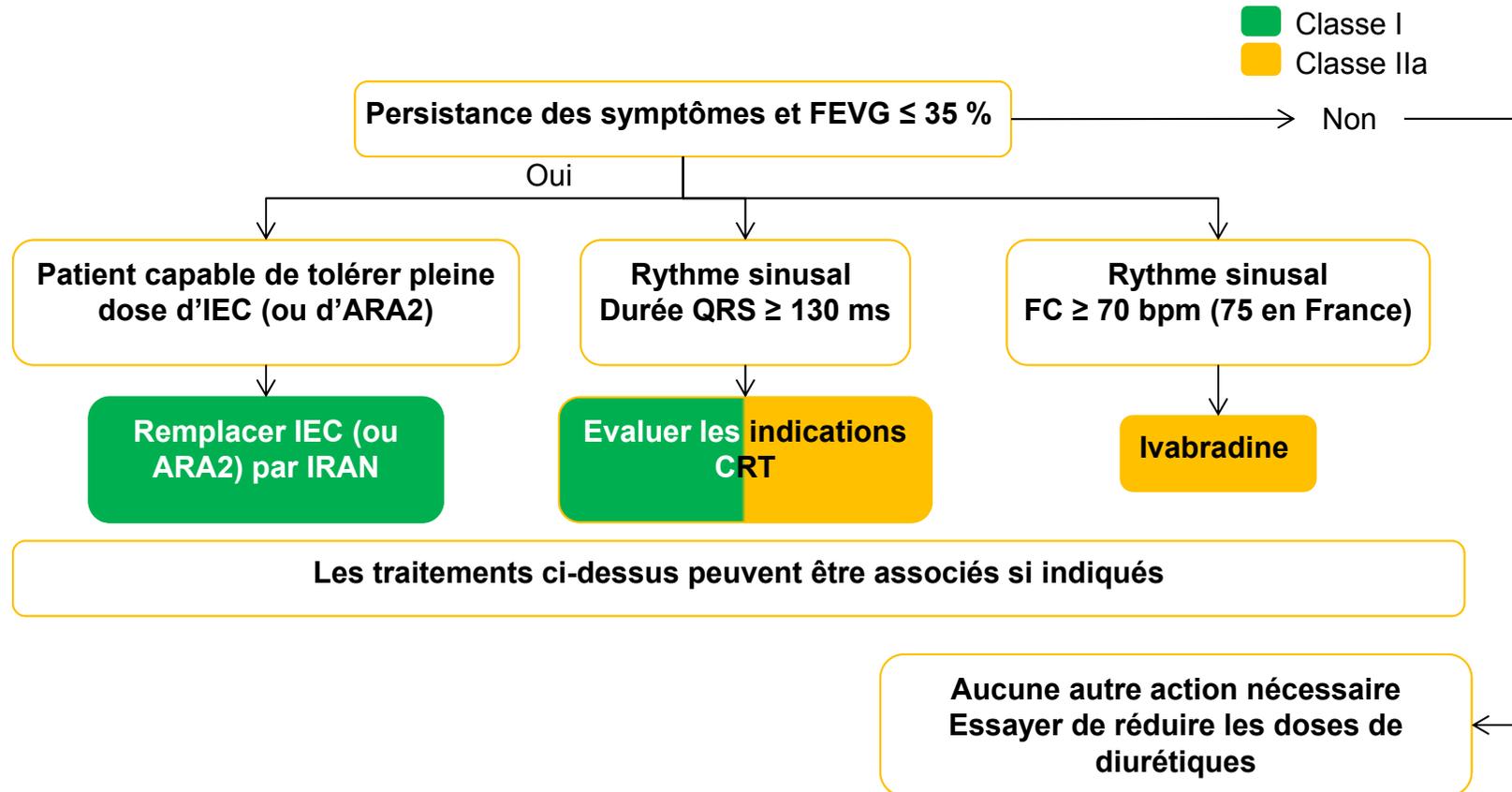
Que proposez-vous ?

1. Mise en place d'un stimulateur multisite.
2. Mise sous digoxine.
3. Remplacer le ramipril par de l'Entresto® à la dose initiale de 49 mg de sacubitril et de 51 mg de valsartan.
4. Introduire un dérivé nitré.

Algorithme de traitement de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite en 2^e intention

Diurétiques pour traiter les symptômes et les signes congestifs

Si FEVG \leq 35 % malgré au moins 3 mois de traitement optimal ou antécédent d'arythmie ventriculaire (TV, FV) symptomatique : implanter DAI



3 possibilités thérapeutiques qui ne s'excluent pas avec une stratégie d'implémentation du plus simple au plus compliqué :

1. le patient peut-il bénéficier des IRAN ?
2. la fréquence cardiaque est-elle optimale ?
3. existe-t-il une indication au traitement électrique ?

Les actualités sur l'IC

Le LCZ 696 est un nouveau traitement de l'IC chronique :

- Utilisable en France grâce à l'article 48 (délivrance hospitalière)
- Ayant démontré un effet bénéfique sur les risque de décès et de ré-hospitalisation.
- Comprenant un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 et un inhibiteur de la dégradation des peptides natriurétiques (néprilysine).

↳ Ce médicament va donc **modifier la demie-vie du BNP** et donc le rendre peu utile pour suivre l'état hémodynamique et apprécier le pronostic du patient alors que **la valeur pronostique du NT-proBNP n'est pas modifiée.**

Suivi thérapeutique de l'insuffisance cardiaque

Vous revoyez M. D.R. qui vient de fêter son 75^e anniversaire. Sa tension est de 105/70 sans hypotension orthostatique, sa fréquence cardiaque de 75 bpm. Il n'y a pas d'insuffisance cardiaque clinique et il est en classe NYHA I. Il est fier de vous apporter sa biologie avec un taux de NT-proBNP de 800 pg/L grâce au traitement par Entresto® 49/51 mg x 2, bisoprolol 10 mg, spironolactone 25 mg, amiodarone 200 mg, furosémide 80 mg et pindione, que vous lui avez prescrit.

Vous ...

1. ... en profitez pour majorer le traitement
2. ... ne majorez pas le traitement car on est à l'objectif du NT-proBNP
3. ... vous ne majorez pas le traitement car chez un patient âgé, les tensions basses, cela ne vous plaît pas
4. ... vous dites : « On est déjà arrivé au 75^e anniversaire, c'est déjà pas mal »

Points clefs

- NT-proBNP < 1 000 ng/L : diminution significative du risque de décès et de réhospitalisations.
- Un taux bas de NT-proBNP ne doit pas conduire à baisser le traitement en l'absence de symptômes ou de signes cliniques d'hypovolémie.

→ « **LOWER THE BETTER** »

L'insuffisance cardiaque :

- Important à tout âge car la maladie est handicapante.
- Nombreuses réhospitalisations dont 1/3 seraient évitables par une bonne prise en charge.
- Plus un patient est âgé, plus il est hospitalisé, donc ne pas se contenter de demi-mesures.

Suivi de l'insuffisance cardiaque :

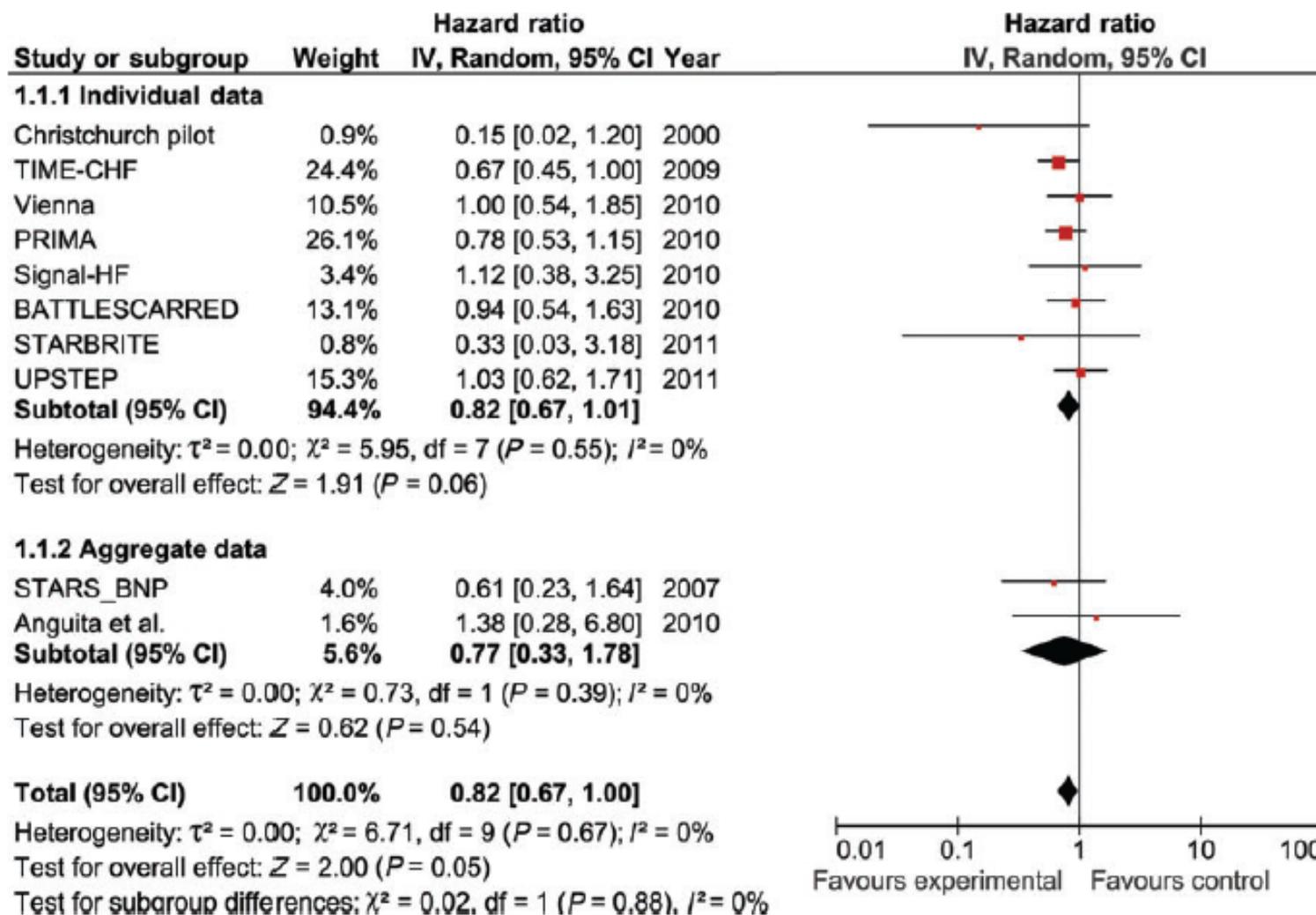
- Le NT-proBNP est utile dans le suivi et permet d'après les recommandations américaines d'aider les cliniciens à optimiser les traitements.
- S'en servir habilement pour estimer le pronostic + essayer d'optimiser le traitement à chaque visite.
- Un taux bas de NT-proBNP : pas un prétexte pour baisser le traitement ou être attentiste.
- Un taux élevé doit nous rendre plus vigilant et plus rigoureux.

Recommandations ESC 2016 : suivi et surveillance de l'insuffisance cardiaque : place des peptides natriurétiques

1. Des taux plasmatiques élevés de peptides natriurétiques sont de mauvais pronostic
2. Une diminution des taux plasmatiques de peptides natriurétiques après une décompensation est associée à un meilleur pronostic
3. Bien qu'il soit **possible** de surveiller les insuffisants cardiaques et d'adapter leur traitement grâce aux changements des taux plasmatiques des peptides natriurétiques, les résultats des études publiées donnant des résultats différents, nous ne sommes **pas capables** de recommander une application large d'une telle approche

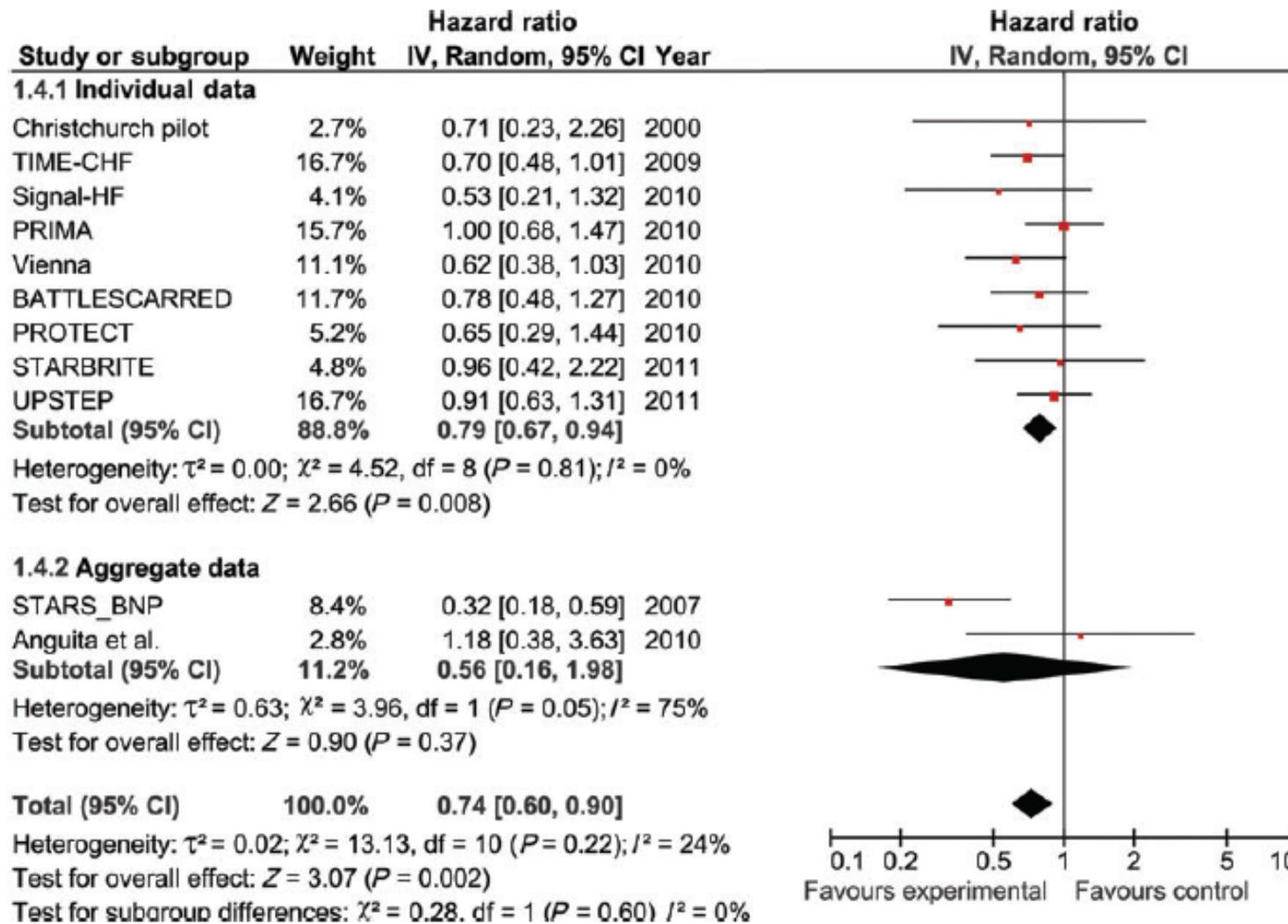
Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic systolic heart failure : a meta-analysis

Total mortality



Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic systolic heart failure : a meta-analysis

Heart failure hospitalizations



Importance de l'optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque : intérêt du suivi guidé par le NT-proBNP

Chez quels patients ?

- Insuffisance cardiaque à FE altérée (FE < 40 %) traités selon les recommandations
- Age ≤ 75 ans (80 ans ?)
- Toujours en association à la clinique

Quelle valeur cible ?

- La valeur de sortie après hospitalisation n'est pas la valeur cible pour le suivi car trop élevée
- Une valeur cible unique < **1000 pg/mL** de NT-proBNP consensuelle
- Une valeur cible individualisée après optimisation du traitement, la plus basse à l'équilibre ?
- Le temps passé dans la zone cible a une valeur pronostique

Pour quoi faire ?

- Le traitement neuro-hormonal doit suivre les recommandations : valeur cible maximale tolérée : IEC (ou ARA2 si intolérance), bêtabloquants, antagonistes de l'aldostérone, IRAN
- Adaptation individuelle des posologies de diurétiques (en + ou – pour optimiser la volémie)
- Variation significative des peptides natriurétiques si ≥ **30 %**

Avec quel rythme ?

- Dosage tous les mois en phase d'optimisation du traitement
- Dosage tous les **3 mois** quand patient stabilisé, en zone cible (6 mois en stade II)
- Associée à contrôle créatininémie, Na⁺, K⁺
- À intégrer à télésurveillance ?