# UNIVERSITE TOULOUSE III - PAUL SABATIER

FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNEE 2018 2018 TOU3 1050

# THÈSE

## POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement par

**Antoine FRANIATTE**

Le 15 juin 2018

---

# INTÉRÊT DU DOSAGE DU NT-PROBNP DANS L'AIDE AU DIAGNOSTIC D'INSUFFISANCE CARDIAQUE DEVANT UNE DYSPNÉE CHRONIQUE

---

Directeur de thèse : Docteur **BEN ALI Chakir**

JURY

| | |
|---|---|
| Monsieur le Professeur **MESTHE Pierre** | **Président** |
| Monsieur le Docteur **LHERMUSIER Thibault** | **Assesseur** |
| Monsieur le Docteur **CHICOULAA Bruno** | **Assesseur** |
| Monsieur le Docteur **ANE Serge** | **Assesseur** |
| Monsieur le Docteur **BEN ALI Chakir** | **Assesseur** |

**TABLEAU du PERSONNEL HU**

**des Facultés de Médecine du l'Université Paul Sabatier**

**au 1er septembre 2017**

## Professeurs Honoraires

| | |
|---|---|
| Doyen Honoraire | M. ROUGE Daniel |
| Doyen Honoraire | M. LAZORTHES Yves |
| Doyen Honoraire | M. CHAP Hugues |
| Doyen Honoraire | M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard |
| Doyen Honoraire | M. PUEL Pierre |
| Professeur Honoraire | M. ESCHAPASSE Henri |
| Professeur Honoraire | M. GEDEON André |
| Professeur Honoraire | M. PASQUIE M. |
| Professeur Honoraire | M. RIBAUT Louis |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Jacques |
| Professeur Honoraire | M. RIBET André |
| Professeur Honoraire | M. MONROZIES M. |
| Professeur Honoraire | M. DALOUS Antoine |
| Professeur Honoraire | M. DUPRE M. |
| Professeur Honoraire | M. FABRE Jean |
| Professeur Honoraire | M. DUCOS Jean |
| Professeur Honoraire | M. LACOMME Yves |
| Professeur Honoraire | M. COTONAT Jean |
| Professeur Honoraire | M. DAVID Jean-Frédéric |
| Professeur Honoraire | Mme DIDIER Jacqueline |
| Professeur Honoraire | Mme LARENG Marie-Blanche |
| Professeur Honoraire | M. BERNADET |
| Professeur Honoraire | M. REGNIER Claude |
| Professeur Honoraire | M. COMBELLES |
| Professeur Honoraire | M. REGIS Henri |
| Professeur Honoraire | M. ARBUS Louis |
| Professeur Honoraire | M. PUJOL Michel |
| Professeur Honoraire | M. ROCHICCIOLI Pierre |
| Professeur Honoraire | M. RUMEAU Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. BESOMBES Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | M. SUC Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. VALDIGUIE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. BOUNHOURE Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | M. CARTON Michel |
| Professeur Honoraire | Mme PUEL Jacqueline |
| Professeur Honoraire | M. GOUZI Jean-Louis |
| Professeur Honoraire associé | M. DUTAU Guy |
| Professeur Honoraire | M. PASCAL J.P. |
| Professeur Honoraire | M. SALVADOR Michel |
| Professeur Honoraire | M. BAYARD Francis |
| Professeur Honoraire | M. LEOPHONTE Paul |
| Professeur Honoraire | M. FABIÉ Michel |
| Professeur Honoraire | M. BARTHE Philippe |
| Professeur Honoraire | M. CABARROT Etienne |
| Professeur Honoraire | M. DUFFAUT Michel |
| Professeur Honoraire | M. ESCANDE Michel |
| Professeur Honoraire | M. PRIS Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CATHALA Bernard |
| Professeur Honoraire | M. BAZEX Jacques |
| Professeur Honoraire | M. VIRENQUE Christian |
| Professeur Honoraire | M. CARLES Pierre |
| Professeur Honoraire | M. BONAFÉ Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. VAYSSE Philippe |
| Professeur Honoraire | M. ESQUERRE J.P. |
| Professeur Honoraire | M. GUITARD Jacques |
| Professeur Honoraire | M. LAZORTHES Franck |
| Professeur Honoraire | M. ROQUE-LATRILLE Christian |
| Professeur Honoraire | M. CERENE Alain |
| Professeur Honoraire | M. FOURNIAL Gérard |
| Professeur Honoraire | M. HOFF Jean |
| Professeur Honoraire | M. REME Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. FAUVEL Jean-Marie |
| Professeur Honoraire | M. FREXINOS Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CARRIERE Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | M. MANSAT Michel |
| Professeur Honoraire | M. BARRET André |
| Professeur Honoraire | M. ROLLAND |
| Professeur Honoraire | M. THOUVENOT Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | M. CAHUZAC Jean-Philippe |
| Professeur Honoraire | M. DELSOL Georges |
| Professeur Honoraire | M. ABBAL Michel |
| Professeur Honoraire | M. DURAND Dominique |
| Professeur Honoraire | M. DALY-SCHVEITZER Nicolas |
| Professeur Honoraire | M. RAILHAC |
| Professeur Honoraire | M. POURRAT Jacques |
| Professeur Honoraire | M. QUERLEU Denis |
| Professeur Honoraire | M. ARNE Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. ESCOURROU Jean |
| Professeur Honoraire | M. FOURTANIER Gilles |
| Professeur Honoraire | M. LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur Honoraire | M. PESSEY Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CHAVOIN Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. GERAUD Gilles |
| Professeur Honoraire | M. PLANTE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur Honoraire | M. MONROZIES Xavier |
| Professeur Honoraire | M. MOSCOVICI Jacques |
| Professeur Honoraire | Mme GENESTAL Michèle |
| Professeur Honoraire | M. CHAMONTIN Bernard |
| Professeur Honoraire | M. SALVAYRE Robert |
| Professeur Honoraire | M. FRAYSSE Bernard |
| Professeur Honoraire | M. BUGAT Roland |
| Professeur Honoraire | M. PRADERE Bernard |
| Professeur Honoraire | M. CHAP Hugues |
| Professeur Honoraire | M. LAURENT Guy |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Philippe |
| Professeur Honoraire | Mme MARTY Nicole |
| Professeur Honoraire | M. MASSIP Patrice |
| Professeur Honoraire | M. CLANET Michel |

## Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur CONTÉ Jean
Professeur MURAT
Professeur MANELFE Claude
Professeur LOUVET P.
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur CARATERO Claude
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur ADER Jean-Louis
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur LARENG Louis
Professeur JOFFRE Francis
Professeur BONEU Bernard
Professeur DABERNAT Henri
Professeur BOCCALON Henri
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur SIMON Jacques
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur ARBUS Louis
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur CHAP Hugues
Professeur LAURENT Guy
Professeur MASSIP Patrice

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

**37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex** **Doyen : D. CARRIE**

### P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

| | |
|---|---|
| M. ADOUE Daniel (C.E) | Médecine Interne, Gériatrie |
| M. AMAR Jacques | Thérapeutique |
| M. ATTAL Michel (C.E) | Hématologie |
| M. AVET-LOISEAU Hervé | Hématologie, transfusion |
| Mme BEYNE-RAUZY Odile | Médecine Interne |
| M. BIRMES Philippe | Psychiatrie |
| M. BLANCHER Antoine | Immunologie (option Biologique) |
| M. BONNEVIALLE Paul | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie. |
| M. BOSSAVY Jean-Pierre | Chirurgie Vasculaire |
| M. BRASSAT David | Neurologie |
| M. BROUCHET Laurent | Chirurgie thoracique et cardio-vascul |
| M. BROUSSET Pierre (C.E) | Anatomie pathologique |
| M. CARRIE Didier (C.E) | Cardiologie |
| M. CHAUVEAU Dominique | Néphrologie |
| M. CHOLLET François (C.E) | Neurologie |
| M. DAHAN Marcel (C.E) | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| M. DE BOISSEZON Xavier | Médecine Physique et Réadapt Fonct. |
| M. DEGUINE Olivier | Oto-rhino-laryngologie |
| M. DUCOMMUN Bernard | Cancérologie |
| M. FERRIERES Jean | Epidémiologie, Santé Publique |
| M. FOURCADE Olivier | Anesthésiologie |
| M. GEERAERTS Thomas | Anesthésiologie et réanimation |
| M. IZOPET Jacques (C.E) | Bactériologie-Virologie |
| Mme LAMANT Laurence | Anatomie Pathologique |
| M. LANG Thierry (C.E) | Biostatistiques et Informatique Médicale |
| M. LANGIN Dominique | Nutrition |
| M. LAUQUE Dominique (C.E) | Médecine Interne |
| M. LAUWERS Frédéric | Anatomie |
| M. LIBLAU Roland (C.E) | Immunologie |
| M. MALAVAUD Bernard | Urologie |
| M. MANSAT Pierre | Chirurgie Orthopédique |
| M. MARCHOU Bruno (C.E) | Maladies Infectieuses |
| M. MAZIERES Julien | Pneumologie |
| M. MOLINIER Laurent | Epidémiologie, Santé Publique |
| M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) | Pharmacologie |
| Mme MOYAL Elisabeth | Cancérologie |
| Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) | Gériatrie |
| M. OLIVES Jean-Pierre (C.E) | Pédiatrie |
| M. OSWALD Eric | Bactériologie-Virologie |
| M. PARIENTE Jérémie | Neurologie |
| M. PARINAUD Jean (C.E) | Biol. Du Dévelop. et de la Reprod. |
| M. PAUL Carle | Dermatologie |
| M. PAYOUX Pierre | Biophysique |
| M. PERRET Bertrand (C.E) | Biochimie |
| M. RASCOL Olivier (C.E) | Pharmacologie |
| M. RECHER Christian | Hématologie |
| M. RISCHMANN Pascal | Urologie |
| M. RIVIERE Daniel (C.E) | Physiologie |
| M. SALES DE GAUZY Jérôme | Chirurgie Infantile |
| M. SALLES Jean-Pierre | Pédiatrie |
| M. SANS Nicolas | Radiologie |
| Mme SELVES Janick | Anatomie et cytologie pathologiques |
| M. SERRE Guy (C.E) | Biologie Cellulaire |
| M. TELMON Norbert | Médecine Légale |
| M. VINEL Jean-Pierre (C.E) | Hépato-Gastro-Entérologie |

**P.U. Médecine générale**

| | |
|---|---|
| M. OUSTRIC Stéphane | Médecine Générale |

### P.U. - P.H.
2ème classe

| | |
|---|---|
| Mme BONGARD Vanina | Epidémiologie |
| M. BONNEVIALLE Nicolas | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| M. BUREAU Christophe | Hépato-Gastro-Entéro |
| M. CALVAS Patrick | Génétique |
| M. CARRERE Nicolas | Chirurgie Générale |
| Mme CASPER Charlotte | Pédiatrie |
| M. CHAIX Yves | Pédiatrie |
| Mme CHARPENTIER Sandrine | Thérapeutique, méd. d'urgence, addict |
| M. COGNARD Christophe | Neuroradiologie |
| M. FOURNIE Bernard | Rhumatologie |
| M. FOURNIÉ Pierre | Ophtalmologie |
| M. GAME Xavier | Urologie |
| M. LAROCHE Michel | Rhumatologie |
| M. LEOBON Bertrand | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| M. LOPEZ Raphael | Anatomie |
| M. MARX Mathieu | Oto-rhino-laryngologie |
| M. MAS Emmanuel | Pédiatrie |
| M. OLIVOT Jean-Marc | Neurologie |
| M. PARANT Olivier | Gynécologie Obstétrique |
| M. PAYRASTRE Bernard | Hématologie |
| M. PERON Jean-Marie | Hépato-Gastro-Entérologie |
| M. PORTIER Guillaume | Chirurgie Digestive |
| M. RONCALLI Jérôme | Cardiologie |
| Mme SAVAGNER Frédérique | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. SOL Jean-Christophe | Neurochirurgie |

**P.U. Médecine générale**

| | |
|---|---|
| M. MESTHÉ Pierre | Médecine Générale |

**P.A Médecine générale**

| | |
|---|---|
| POUTRAIN Jean-Christophe | Médecine Générale |

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

**133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex** **Doyen : E. SERRANO**

### P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

| | |
|---|---|
| M. ACAR Philippe | Pédiatrie |
| M. ALRIC Laurent | Médecine Interne |
| Mme ANDRIEU Sandrine | Epidémiologie |
| M. ARNAL Jean-François | Physiologie |
| Mme BERRY Isabelle (C.E) | Biophysique |
| M. BOUTAULT Franck (C.E) | Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie |
| M. BUJAN Louis (C. E) | Urologie-Andrologie |
| Mme BURA-RIVIERE Alessandra | Médecine Vasculaire |
| M. BUSCAIL Louis (C.E) | Hépato-Gastro-Entérologie |
| M. CANTAGREL Alain (C.E) | Rhumatologie |
| M. CARON Philippe (C.E) | Endocrinologie |
| M. CHIRON Philippe (C.E) | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie |
| M. CONSTANTIN Arnaud | Rhumatologie |
| M. COURBON Frédéric | Biophysique |
| Mme COURTADE SAIDI Monique | Histologie Embryologie |
| M. DAMBRIN Camille | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire |
| M. DELABESSE Eric | Hématologie |
| Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E) | Anatomie Pathologie |
| M. DELORD Jean-Pierre | Cancérologie |
| M. DIDIER Alain (C.E) | Pneumologie |
| Mme DULY-BOUHANICK Béatrice | Thérapeutique |
| M. ELBAZ Meyer | Cardiologie |
| M. GALINIER Michel | Cardiologie |
| M. GALINIER Philippe | Chirurgie Infantile |
| M. GLOCK Yves (C.E) | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| M. GOURDY Pierre | Endocrinologie |
| M. GRAND Alain (C.E) | Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention |
| M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis | Chirurgie plastique |
| Mme GUIMBAUD Rosine | Cancérologie |
| Mme HANAIRE Hélène (C.E) | Endocrinologie |
| M. KAMAR Nassim | Néphrologie |
| M. LARRUE Vincent | Neurologie |
| M. LEVADE Thierry (C.E) | Biochimie |
| M. MALECAZE François (C.E) | Ophtalmologie |
| M. MARQUE Philippe | Médecine Physique et Réadaptation |
| Mme MAZEREEUW Juliette | Dermatologie |
| M. MINVILLE Vincent | Anesthésiologie Réanimation |
| M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) | Psychiatrie Infantile |
| M. RITZ Patrick | Nutrition |
| M. ROCHE Henri (C.E) | Cancérologie |
| M. ROLLAND Yves (C.E) | Gériatrie |
| M. ROUGE Daniel (C.E) | Médecine Légale |
| M. ROUSSEAU Hervé (C.E) | Radiologie |
| M. ROUX Franck-Emmanuel | Neurochirurgie |
| M. SAILLER Laurent | Médecine Interne |
| M. SCHMITT Laurent (C.E) | Psychiatrie |
| M. SENARD Jean-Michel (C.E) | Pharmacologie |
| M. SERRANO Elie (C.E) | Oto-rhino-laryngologie |
| M. SOULAT Jean-Marc | Médecine du Travail |
| M. SOULIE Michel (C.E) | Urologie |
| M. SUC Bertrand | Chirurgie Digestive |
| Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E) | Pédiatrie |
| Mme URO-COSTE Emmanuelle | Anatomie Pathologique |
| M. VAYSSIERE Christophe | Gynécologie Obstétrique |
| M. VELLAS Bruno (C.E) | Gériatrie |

### P.U. - P.H.
2ème classe

| | |
|---|---|
| M. ACCADBLED Franck | Chirurgie Infantile |
| M. ARBUS Christophe | Psychiatrie |
| M. BERRY Antoine | Parasitologie |
| M. BONNEVILLE Fabrice | Radiologie |
| M. BOUNES Vincent | Médecine d'urgence |
| Mme BOURNET Barbara | Gastro-entérologie |
| M. CHAUFOUR Xavier | Chirurgie Vasculaire |
| M. CHAYNES Patrick | Anatomie |
| Mme DALENC Florence | Cancérologie |
| M. DECRAMER Stéphane | Pédiatrie |
| M. DELOBEL Pierre | Maladies Infectieuses |
| M. FRANCHITTO Nicolas | Addictologie |
| M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio | Chirurgie Plastique |
| Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel | Anatomie Pathologique |
| M. HUYGHE Eric | Urologie |
| Mme LAPRIE Anne | Radiothérapie |
| M. MARCHEIX Bertrand | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| M. MAURY Jean-Philippe | Cardiologie |
| M. MEYER Nicolas | Dermatologie |
| M. MUSCARI Fabrice | Chirurgie Digestive |
| M. OTAL Philippe | Radiologie |
| M. SOLER Vincent | Ophtalmologie |
| Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| M. TACK Ivan | Physiologie |
| M. VERGEZ Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| M. YSEBAERT Loic | Hématologie |

**P.U. Médecine générale**

| | |
|---|---|
| Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve | Médecine Générale |

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L
Pr WOISARD Virginie

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**
**37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex**

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL**
**133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex**

## M.C.U. - P.H.

| | |
|---|---|
| M. ABBO Olivier | Chirurgie infantile |
| M. APOIL Pol Andre | Immunologie |
| Mme ARNAUD Catherine | Epidémiologie |
| M. BIETH Eric | Génétique |
| Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie | Nutrition |
| Mme CASSAING Sophie | Parasitologie |
| M. CAVAIGNAC Etienne | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| M. CONGY Nicolas | Immunologie |
| Mme COURBON Christine | Pharmacologie |
| Mme DAMASE Christine | Pharmacologie |
| Mme de GLISEZENSKY Isabelle | Physiologie |
| Mme DE MAS Véronique | Hématologie |
| Mme DELMAS Catherine | Bactériologie Virologie Hygiène |
| M. DUBOIS Damien | Bactériologie Virologie Hygiène |
| M. DUPUI Philippe | Physiologie |
| M. FAGUER Stanislas | Néphrologie |
| Mme FILLAUX Judith | Parasitologie |
| M. GANTET Pierre | Biophysique |
| Mme GENNERO Isabelle | Biochimie |
| Mme GENOUX Annelise | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. HAMDI Safouane | Biochimie |
| Mme HITZEL Anne | Biophysique |
| M. IRIART Xavier | Parasitologie et mycologie |
| Mme JONCA Nathalie | Biologie cellulaire |
| M. KIRZIN Sylvain | Chirurgie générale |
| Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse | Pharmacologie |
| M. LAURENT Camille | Anatomie Pathologique |
| M. LHERMUSIER Thibault | Cardiologie |
| M. LHOMME Sébastien | Bactériologie-virologie |
| Mme MONTASTIER Emilie | Nutrition |
| Mme MOREAU Marion | Physiologie |
| Mme NOGUEIRA M.L. | Biologie Cellulaire |
| M. PILLARD Fabien | Physiologie |
| Mme PUISSANT Bénédicte | Immunologie |
| Mme RAYMOND Stéphanie | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme SABOURDY Frédérique | Biochimie |
| Mme SAUNE Karine | Bactériologie Virologie |
| M. SILVA SIFONTES Stein | Réanimation |
| M. TAFANI Jean-André | Biophysique |
| M. TREINER Emmanuel | Immunologie |
| Mme TREMOLLIERES Florence | Biologie du développement |
| Mme VAYSSE Charlotte | Cancérologie |
| M. VIDAL Fabien | Gynécologie obstétrique |

**M.C.U. Médecine générale**

| | |
|---|---|
| M. BRILLAC Thierry | |
| Mme DUPOUY Julie | |

## M.C.U. - P.H

| | |
|---|---|
| Mme ABRAVANEL Florence | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme BASSET Céline | Cytologie et histologie |
| Mme CAMARE Caroline | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. CAMBUS Jean-Pierre | Hématologie |
| Mme CANTERO Anne-Valérie | Biochimie |
| Mme CARFAGNA Luana | Pédiatrie |
| Mme CASSOL Emmanuelle | Biophysique |
| Mme CAUSSE Elizabeth | Biochimie |
| M. CHAPUT Benoit | Chirurgie plastique et des brûlés |
| M. CHASSAING Nicolas | Génétique |
| M. CLAVEL Cyril | Biologie Cellulaire |
| Mme COLLIN Laetitia | Cytologie |
| Mme COLOMBAT Magali | Anatomie et cytologie pathologiques |
| M. CORRE Jill | Hématologie |
| M. DE BONNECAZE Guillaume | Anatomie |
| M. DEDOUIT Fabrice | Médecine Légale |
| M. DELPLA Pierre-André | Médecine Légale |
| M. DESPAS Fabien | Pharmacologie |
| M. EDOUARD Thomas | Pédiatrie |
| Mme ESQUIROL Yolande | Médecine du travail |
| Mme EVRARD Solène | Histologie, embryologie et cytologie |
| Mme GALINIER Anne | Nutrition |
| Mme GARDETTE Virginie | Epidémiologie |
| M. GASQ David | Physiologie |
| Mme GRARE Marion | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline | Anatomie Pathologique |
| M. GUILLEMINAULT Laurent | Pneumologie |
| Mme GUYONNET Sophie | Nutrition |
| M. HERIN Fabrice | Médecine et santé au travail |
| Mme INGUENEAU Cécile | Biochimie |
| M. LAIREZ Olivier | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. LEANDRI Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| M. LEPAGE Benoit | Biostatistiques et Informatique médicale |
| Mme MAUPAS Françoise | Biochimie |
| M. MIEUSSET Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| Mme NASR Nathalie | Neurologie |
| Mme PRADDAUDE Françoise | Physiologie |
| M. RIMAILHO Jacques | Anatomie et Chirurgie Générale |
| M. RONGIERES Michel | Anatomie - Chirurgie orthopédique |
| Mme SOMMET Agnès | Pharmacologie |
| Mme VALLET Marion | Physiologie |
| M. VERGEZ François | Hématologie |
| Mme VEZZOSI Delphine | Endocrinologie |

**M.C.U. Médecine générale**

| | |
|---|---|
| M. BISMUTH Michel | Médecine Générale |
| Mme ESCOURROU Brigitte | Médecine Générale |

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

| | |
|---|---|
| Dr ABITTEBOUL Yves | Dr BOYER Pierre |
| Dr CHICOULAA Bruno | Dr ANE Serge |
| Dr IRI-DELAHAYE Motoko | Dr BIREBENT Jordan |
| Dr FREYENS Anne | Dr LATROUS Leila |

SEPTEMBRE 2017

# REMERCIEMENTS

**Aux membres du jury,**

**Monsieur le Professeur MESTHE Pierre,**
Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Merci pour votre disponibilité tout au long de sa réalisation. Je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de ma profonde et respectueuse gratitude.

**Monsieur le Docteur LHERMUSIER Thibault,**
Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Il était important pour moi d'avoir l'avis d'un cardiologue ayant votre expérience clinique et scientifique. Merci de votre présence, recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur ANE Serge,**
Je vous remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

**Monsieur le Docteur CHICOULAA Bruno,**
Merci d'avoir accepté de siéger parmi les membres de ce jury et de me faire l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma sincère gratitude.

**Monsieur le Docteur BEN ALI Chakir,**
Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse.
Je te remercie également pour ta disponibilité, ta gentillesse, ta patience et tes conseils.
Tes compétences et tes qualités humaines sont pour moi une référence.
Cela a été un plaisir de travailler avec toi, tu as su être un directeur de thèse idéal.
A l'avenir fais quand même attention avec les bordures métalliques…

**A Raphaël,** j'ai une pensée toute particulière pour toi en terminant cette thèse. Petit garçon courageux, du haut de tes 3 ans dans ton combat contre cette leucémie. Je nous souhaite de pouvoir lire ces lignes dans 10 ans avec le sourire aux lèvres.

**A mon père,** pour avoir toujours cru en moi et m'avoir transmis le goût de la médecine. J'ai réussi, j'ai fini mes études. Tu n'es plus là pour le voir mais je ne doute pas que tu es fier de moi.

**A toi ma Dou et à ton gros ventre,** merci pour ton aide, ta présence, ton sourire, tes délires et pour ton soutien indéfectible. J'ai beaucoup appris à tes côtés ; grandi aussi. L'aventure s'ouvre à nous maintenant, il nous reste tant à découvrir. Avec notre petit garçon dans les jours à venir. La vie est belle.

**A ma mère,** ton courage face aux évènements passés et présents est admirable. Merci pour ton grand cœur, ta présence, ta bonne humeur et pour m'avoir donné la possibilité d'aimer ma vie. Je ne serai jamais ton médecin traitant mais sois assurée de toute mon affection.

**A mes frères et sœur et à leurs valeurs ajoutées,**

**Matthieu et Virginie, Lou, Raphaël et Alice,** votre courage durant l'année passée me rend admiratif. Elle est belle la famille chat. Merci Matthieu pour ta présence, ton dynamisme, et l'incroyable énergie qui t'anime.

**Claire et Fabien, Léa et Manon** je suis très heureux de vous savoir enfin dans votre chez vous avec ce magnifique nouveau bébé. Claire, merci d'avoir toujours répondu présente à mes sollicitations et de déjouer chaque jour les complots de l'administration fiscale.

**Philippe et Charlotte, Victor et Felix,** A votre superbe petite famille qui vient de s'agrandir d'un nouveau petit bout, Philippe merci de m'avoir véhiculé durant toute mon adolescence, j'admire ton analyse fine et pertinente de chaque évènement.

**A Canou,** merci pour toute l'aide et le soutien que tu m'as apporté, il serait fier de toi ton pote. Ta pratique médicale, ton humanité et ta conception du soin est un exemple pour moi.

**A mes ami(e)s d'enfance,**

**César**, merci de ta présence aujourd'hui, tu as eu le temps de faire deux fois le tour du monde pendant mes études mais je suis toujours d'attaque pour un bivouac sauvage.

**Hugues,** ta liste de courses me laisse toujours rêveur, merci de me faire partager la montagne à chacune de nos retrouvailles.

**Camille,** les nombreux étés passés dans cette base de voile avec toi resteront longtemps dans mes souvenirs.

**Eurielle**, merci de m'avoir toujours hébergé, quel que soit le moment, l'heure ou le motif.

**A mes amis cantalous,**

**Jean-Baptiste, Romain, Quentin, Marcha, Nico, Marc, et tous les autres,** on ne se sera pas échappé pendant ces quelques années de médecine. Je suis toujours heureux de vous retrouver lors de mes retours au pays.

**A mes ami(e)s limougeauds,**

**Guillaume,** merci d'avoir été mon binôme durant tous mes stages d'externat, toujours prêt à me suivre dans les escaliers de secours du CHU pour finir plus vite au RU, mon binôme de kite, toujours prêt à décoller mon aile (ou à manger du Nutella en attendant le vent…). Tu seras bientôt en charge d'une nouvelle mission.

**Anne, Nicolas, Joris et Maïté, Arthur, Romain, Jérémie, Hélène, Flavie, et tous les autres,** merci pour toutes ces années passées ensemble dans la capitale de la porcelaine, sans vous ces études n'auraient pas eu la même saveur.

**A mes ami(e)s toulousains ou bayonnais,**

**Sara, Kévin, Clément, Pierre, Pauline et Léo,** merci pour tous les moments partagés ensemble et pour tous ceux à venir.

**Gaétan,** merci pour ton implication au sein du conseil municipal de Pontacq.

**Aux médecins généralistes,** maîtres de stages**,** qui m'ont accueilli durant mon internat, Magali, Dr Lapebie, Dr Gachies, Dr Rondeleux, merci de m'avoir fait partager votre quotidien et de m'avoir transmis le goût de cet exercice.

**Aux médecins du service de Gastro-entérologie de Bayonne,** Franck, Tam, Felix, Dorothée, Tiphaine et tous les autres, merci pour votre accueil, ces 6 mois passés à vos côtés auront été très formateurs.

**Aux cardiologues de Tarbes,** et en particulier à Remy merci pour ton implication dans mon travail de thèse.

« Je leur ai dit que le métier qu'ils ont choisi constitue une fonction sacrée dans le sens où il touche à la vie dans ce qu'elle a de plus sensible, de plus vrai, de plus cru et, souvent, de plus cruel ; qu'approcher autrui dans l'intimité de ses doutes, de ses angoisses et de sa souffrance est un privilège ; que cela demande beaucoup d'empathie et d'humilité ; qu'il faut apprivoiser ses propres peurs de la maladie et de la mort, pour ne pas tomber dans le piège de la volonté de toute-puissance ; que l'on ne soigne pas des maladies mais des malades – des êtres multidimensionnels qui perçoivent des sensations, éprouvent des émotions, ont des pensées, des espoirs et des convictions ; que notre compréhension scientifique de la réalité privilégie l'identification des détails au détriment d'une vision de la globalité ; que cela nous fait ignorer la complexité des liens qui existent entre les différents éléments de notre analyse ; que le peu d'importance accordée à ces liens est à l'origine des grandes crises qui se profilent à l'horizon de notre civilisation ; que, à l'instar de toutes ces crises, la maladie est une tentative de l'organisme de retrouver un équilibre dans une situation perturbée »

Thierry Janssen, extrait de « mon message aux jeunes médecins ».

« La rencontre avec les soignés est pour moi source de richesse. La relation que j'établis avec eux s'enracine dans l'écoute de leur histoire et la découverte de leur aventure personnelle. Chacun a la sienne. Chacun nous la confie, si nous savons provoquer la confidence... Cette confidence ne peut venir que dans la confiance. Pour moi, cette confiance est l'une des conditions de l'acceptation des soins, donc de la guérison ou en tout cas de l'atténuation des maux. Confiance qui naît de cette relation chaleureuse ou l'autre se sent écouté et respecté. […] Plus globalement, cette manière de vivre mon métier s'inscrit dans une éthique personnelle, basée sur un « je crois dans l'homme » qui, avec d'autres hommes, lutte contre toutes les injustices, contre les inégalités, contre l'ignorance, la faim, la misère, l'oppression, l'exploitation, la haine, et qui se préoccupe de l'avenir qu'il prépare à ses enfants et s'efforce à leur préparer un monde vivable. »

Dr Jean-Louis Franiatte, extrait de « Priorité à la relation humaine ».

**INTÉRÊT DU DOSAGE DU NT-PROBNP DANS L'AIDE AU DIAGNOSTIC D'INSUFFISANCE CARDIAQUE DEVANT UNE DYSPNÉE CHRONIQUE**

**Introduction :** Dans un contexte de vieillissement de la population, le diagnostic précoce de l'insuffisance cardiaque est un enjeu de santé publique majeur. Sa prévalence élevée, son mauvais pronostic, et la possibilité de modifier son évolution par des traitements adaptés, incite à développer l'utilisation d'outils diagnostics simples. Le peu de travaux réalisés sur les peptides natriurétiques dans le contexte d'insuffisance cardiaque chronique concerne des populations à haut risque cardiovasculaire. Avec l'idée de pouvoir transposer nos travaux à une utilisation ambulatoire nous avons choisi de nous centrer sur leurs performances diagnostiques au sein d'une population filtrée, indemne de pathologie cardiovasculaire. L'objectif de notre étude est donc d'explorer la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives du NT-proBNP dans l'exclusion du diagnostic d'insuffisance cardiaque, chez des patients présentant une dyspnée chronique, sans autre signe clinique d'insuffisance cardiaque.

**Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle prospective monocentrique au sein du centre hospitalier de Bigorre de juin 2017 à avril 2018. Nous avons inclus les patients de 40 à 85 ans, jugés à risque cardiovasculaire bas ou intermédiaire, et adressés par leur médecin traitant en consultation de cardiologie pour une dyspnée chronique de stade NYHA II ou III. Notre étude comparait le dosage du NT-proBNP à différents seuils au diagnostic retenu par le cardiologue en utilisant la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et la réalisation d'une courbe ROC

**Résultats :** De juin 2017 à avril 2018, 85 patients ont été inclus. 72 dans le groupe « non cardiopathe » et 13 dans le groupe « cardiopathe » (7 insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée et 6 insuffisants cardiaques à fraction d'éjection préservée). Le taux moyen de NT-proBNP est significativement plus élevé au sein du groupe cardiopathe : 1337.5 pg/mL versus 112.2 pg/mL ($p < 0.001$). Le test présente une sensibilité de 92,3 % à 76,9 % et une spécificité de 90,3 % à 68,1 % en fonction des analyses. La valeur prédictive négative est toujours supérieure à 95%. La valeur prédictive positive est toujours inférieure à 58,8 %. La valeur idéale du seuil de NT-proBNP d'après analyse ROC est de 486 pg/mL. L'aire sous la courbe est de 0,87 (IC 95% 0,83-0,92). L'analyse la plus pertinente identifie le seuil de > 50 pg/mL avant 50 ans, > 75 pg/mL entre 50 et 75 ans, et > 250 pg/mL après 75 ans.

**Conclusion :** Il existe un intérêt au dosage du NT-proBNP dans le diagnostic d'exclusion de l'insuffisance cardiaque devant une dyspnée chronique chez les patients ne présentant pas d'autres symptômes évocateurs de cardiopathie. Une interprétation tenant compte de l'âge du patient permet de meilleures performances diagnostiques. D'autres travaux mériteraient d'être réalisés pour affiner l'utilisation des peptides natriurétiques notamment dans le contexte de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

**Mots clés :** NT-proBNP, insuffisance cardiaque chronique, dyspnée chronique, diagnostic

**INTEREST OF NT-PROBNP TEST TO SUPPORT HEART FAILURE DIAGNOSTIC IN CASE OF CHRONIC DYSPNEA**

**Introduction:** In a context of an ageing population, early diagnostic of heart failure represents a major public health challenge. Its high prevalence, its poor prognosis, and the possibility to improve its evolution by suitable treatments, encourage the development of simple diagnostic tools. The few studies conducted on natriuretic peptides regarding chronic heart failure refer to high cardiovascular risks populations. With the idea of transposing our work to a general physician ambulatory use, we chose to focus on their effectiveness on a selected patient sample free of cardiovascular disease. The aim of our study is therefore to explore the sensitivity, specificity and predictive values of the NT-proBNP test to exclude heart failure diagnostic for patients who are experiencing chronic dyspnea, without other clinical signs of heart failure.

**Patients and Methods:** We conducted a prospective single-center observational study within Bigorre's hospital in France from June 2017 to April 2018. We included patients from 40 to 85 years old, evaluated with low or medium cardiovascular risk, and referred by their general practitioner to a cardiologist for a chronic dyspnea of grade NYHA II or III. Our study compared the NT-proBNP test at various thresholds to the diagnosis established by the cardiologist using sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and a ROC curve analysis.

**Results:** From June 2017 to April 2018, 85 patients have been included. 72 in the « heart failure negative » group et 13 in the « heart failure positive » group (7 systolic heart failures et 6 heart failures with preserved ejection fraction). The average rate of NT-proBNP was significantly higher within the « heart failure positive » group: 1337.5 pg/mL versus 112.2 pg/mL ($p < 0.001$). The test offers a sensitivity of 92.3% to 76.9% and a specificity of 90.3% to 68.1% depending on the analysis. The negative predictive value is always higher than 95%. The positive predictive value is always lower than 58.8 %. The ideal threshold value for NT-proBNP test as per ROC analysis is 486 pg/mL. The area under the curve is 0.87 (IC 95% 0.83-0.92). The most relevant analysis identifies a threshold of > 50 pg/mL before 50 years old, > 75 pg/mL between 50 and 75 years old, and > 250 pg/mL after 75 years old.

**Conclusion:** There is an interest in the use of NT-proBNP test to exclude the diagnosis of heart failure in case of chronic dyspnea regarding patient free of other clinical signs of heart failure. An interpretation factoring the patient age enables better diagnostics effectiveness. Larger scale studies might be relevant regarding the best use of natriuretic peptides in heart failure with preserved ejection fraction.

**Key words:** NT-proBNP, chronic heart failures, chronic dyspnea, diagnostic

# Table des matières

**INTRODUCTION GENERALE** p. 15

**INTERÊT DU DOSAGE DU NT-proBNP DANS L'AIDE AU DIAGNOSTIC D'INSUFFISANCE CARDIAQUE DEVANT UNE DYSPNEE CHRONIQUE** p. 21

**I – INTRODUCTION** p. 21

**II - MATERIELS ET METHODES** p. 23

1 - Définition de l'étude p. 23
2 - Population étudiée p. 23
A - Critères d'inclusion p. 23
B - Critères d'exclusion p. 24
3 - Recueil des données p. 24
4 - Analyse statistique p. 25

**III – RESULTATS** p. 26

1 - Caractéristiques démographiques p. 26
2 - Validité du test p. 28
3 - Courbe ROC p. 29

**IV – DISCUSSION** p. 30

1 - Performances diagnostiques du NT-proBNP p. 30
A - Validité intrinsèque et extrinsèque p. 30
B - Courbe ROC p. 32
2 - Caractéristiques démographiques p. 32
3 - Limites de notre étude p. 34
4 - Transposition des pratiques en médecine générale p. 36
5 - Perspectives futures p. 38
A - Outils composites p. 38
B - Identification précoce et prise en charge spécifique p. 38

**IV – CONCLUSION** p. 40

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES** p. 41

**ANNEXES** p. 44

# LISTE DES ABREVIATIONS

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

AUC : Area Under Curve

BNP : Brain Natriuretic Peptide

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

ECG : Electrocardiogramme

EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire

ESC : European Society of Cardiology

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

IC : Intervalle de Confiance

ICFEP : Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Ejection Préservée

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

NT-proBNP : N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide

NYHA : New York Heart Association

ROC : Receiver Operating Characteristic

RV - : Rapport de Vraisemblance Négatif

RV + : Rapport de Vraisemblance Positif

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

# INTRODUCTION GENERALE

## *Dyspnée d'effort et insuffisance cardiaque*

La dyspnée d'effort est un symptôme non spécifique et un motif fréquent de consultation. Il représente 3 à 4 % des consultations et est rapporté par 14 % de la population générale interrogée. [1, 2]

Les causes de dyspnée chronique sont multiples et parfois difficiles à préciser. Même si l'anamnèse et l'examen clinique ont une place primordiale et permettent d'établir un diagnostic dans 40 à 60% des cas, ils peuvent aussi s'avérer insuffisants. [3, 4]

Des travaux épidémiologiques suggèrent que les causes principales de dyspnée chronique au sein des pays occidentaux sont majoritairement liées à trois grandes entités (une fois les causes métaboliques exclues, les causes neurologiques étant rares) :

- Pathologie du système pulmonaire (ventilation / échange gazeux et centre respiratoire)
- Pathologie du système cardiovasculaire (cardiopathies structurelles et fonctionnelles)
- Association d'une désadaptation à l'effort et d'un surpoids. [5]

Ainsi, dans un contexte de dyspnée chronique n'évoquant pas une atteinte pulmonaire, le recours à une consultation cardiologique est fréquent. [6] Il appartient alors au cardiologue d'établir l'imputabilité de ces symptômes à une cause cardiaque. En complément des éléments cliniques, ses outils incluent l'ECG, les marqueurs biologiques de dilatation cavitaire et l'échographie cardiaque, considérée comme l'examen de référence dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque.

Il est intéressant de relever qu'après une évaluation cardiologique, moins de la moitié des patients adressés pour suspicion d'insuffisance cardiaque voient leur diagnostic confirmé. [7]

L'insuffisance cardiaque est une pathologie fréquente dont la prévalence est de l'ordre de 4% dans la population générale. [8] Sa définition est complexe, syndromique et ne s'attache pas

aux stades asymptomatiques. Elle associe des symptômes typiques mais aspécifiques des signes cliniques de rétention hydrosodée, rattachés à des anomalies fonctionnelles ou structurelles cardiaques responsables d'une baisse du débit-cardiaque et/ou d'une élévation des pressions intra-cardiaques, selon la définition de l'ESC 2016.

Des entités voisines, mais dont les causes et la physiopathologie sont différentes, sont identifiés par les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie : l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (FEVG > 49%), l'insuffisance cardiaque mid-range (40% < FEVG < 50%) et l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (FEVG < 40%). Ces différentes entités ne répondent pas aux mêmes causes, ne partagent pas le même profil évolutif, ni les mêmes modalités diagnostiques.

La confirmation diagnostique repose sur l'échographie cardiaque de repos et/ou d'effort. Elle est donc dépendante de la démographie cardiologique et de la disponibilité de l'examen.

Dans les années à venir, des facteurs sociaux tels que le vieillissement de la population et l'augmentation de la durée de vie vont contribuer à accroître le fardeau de l'insuffisance cardiaque, ainsi que la prévalence des différentes entités cliniques. [9]
La prévention, la prise en charge et le traitement précoce de l'insuffisance cardiaque restent donc un défi médical et un enjeu médico-économique de premier plan.

En considérant ces éléments socio-économiques, un contexte de diminution de la démographie médicale et d'accès plus difficile aux spécialistes, le médecin généraliste, au cœur de la prise en charge, se doit d'être de plus en plus polyvalent. Ceci lui impose un recours aux outils diagnostiques les plus récents et le maintien d'un esprit de formation et d'adaptation continue.

L'anamnèse et l'examen clinique devant une dyspnée chronique entraînent 50 à 70% d'impossibilité diagnostique [10, 11]. L'apport de l'ECG permet d'atteindre une sensibilité variant de 76 % à 89 % en fonction de séries étudiées mais reste insuffisant [12, 13]. Et la faible disponibilité d'une échographie cardiaque systématique rapide ne permet pas d'envisager cet examen en première intention.

Ainsi depuis 20 ans, à la recherche d'autres modalités diagnostiques, plusieurs travaux se sont attachés à identifier la performance diagnostique des peptides natriurétiques dans le dépistage, le suivi et le pronostic de l'insuffisance cardiaque [7, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

## *Peptides natriurétiques : physiopathologie et utilisation clinique*

### *Histoire et Physiopathologie*

Les peptides natriurétiques ont été initialement isolés dans les cerveaux porcins. Leur lieu de synthèse fût établi ensuite dans les cardiomyocytes ventriculaires, Brain Natriuretic Peptide étant alors rebaptisé peptide natriurétique de type B.

Leur synthèse augmente en réponse à une majoration du stress pariétal ventriculaire, provoqué par une hypervolémie ou une majoration des pressions intra-ventriculaires.

Leur rôle est alors l'amélioration de la compliance et de la relaxation myocardique afin de majorer le volume intra-ventriculaire et de contrebalancer les effets de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Les effets accessoires sont une diminution des résistances vasculaires périphériques et une augmentation de la natriurèse.

### *Insuffisance cardiaque aiguë*

Les rôles et l'interprétation des peptides natriurétiques sont bien établis en tant qu'outil diagnostique dans le contexte aigu [15, 16, 20].

Ainsi, les recommandations de la société européenne de cardiologie et les données des méta-analyses les plus récentes [12, 21] ont conduit à retenir le BNP et le NT-proBNP comme des marqueurs d'exclusion de l'insuffisance cardiaque pour des seuils respectifs inférieurs à 100 pg/mL et inférieurs à 300 pg/mL.

Les données scientifiques ne recommandent à ce jour que leur utilisation dans l'exclusion du diagnostic, même si un taux élevé permet de suspecter fortement une insuffisance cardiaque.

### *Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou altérée ?*

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est une entité clinique dont la prévalence est en augmentation au sein des pays occidentaux. Elle est en lien avec l'âge, à l'insuffisance rénale, à l'hypertension artérielle, au sexe féminin et au diabète. Ses causes, sa physiopathologie, son évolution et sa réponse au traitement neuro-hormonaux diffèrent de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.

Concernant l'utilisation des peptides natriurétiques dans ce contexte, un nombre limité d'études suggère qu'ils conservent leur valeur prédictive négative malgré des taux moyens inférieurs aux taux mesurés devant une fraction d'éjection altérée. Les seuils recommandés sont donc identiques à ceux utilisés pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée [(12)].

### *Insuffisance cardiaque chronique*

Quelques études se sont intéressées à des populations de patients dont les caractéristiques démographiques étaient variables. Elles ont établi que le dosage des peptiques natriurétiques présentait une valeur prédictive négative intéressante concernant l'insuffisance cardiaque chronique.

Les études les plus récentes, publiées entre 2005 et 2011 [(7, 13, 16, 17, 18, 19)] ont inclus des patients aux symptômes et aux antécédents hétérogènes, en s'attachant à dépister majoritairement l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.

L'apprentissage principal de ces études, fort des résultats de la méta-analyse de Hilldebrandt [(19)], est que l'usage des biomarqueurs, conserve dans le cadre de symptômes chroniques, une forte capacité d'exclusion du diagnostic, mais tout en restant peu spécifique.

Les recommandations de l'ESC concernant l'insuffisance cardiaque ont par ailleurs intégré le dosage des peptides natriurétiques dans l'arbre diagnostic des patients ambulatoires porteurs de symptômes compatibles avec un tableau d'insuffisance cardiaque. [(12, Annexe 1)]

Le dosage du NT-proBNP peut donc être utilisé comme test initial d'exclusion diagnostique dans le contexte d'insuffisance cardiaque non aigu lorsque l'échographie cardiaque n'est pas disponible immédiatement.

Malgré tout, ces recommandations reconnaissent leur défaut d'usage en pratique clinique courante ambulatoire.

De plus, les études précédemment citées [7, 13, 16, 17, 18, 19] ont été réalisées, dans des conditions de recrutement variable. Deux études [7, 18] se sont intéressées aux patients référés par le médecin généraliste, « en vie réelle ». Dans ces études les éléments cliniques orientant vers une forte probabilité de cardiopathie (ischémique, valvulaire, rythmique) n'avaient pas fait l'objet d'une exclusion alors qu'ils sont à notre sens des éléments orientant d'emblée vers une évaluation spécialisée, quel que soit le taux de biomarqueurs. [18]

***Recours au peptides natriurétiques en médecine de ville***

Du fait d'une demi-vie longue, d'une bonne stabilité et de l'absence de variations liées aux techniques de dosage d'un laboratoire à l'autre, le NT-proBNP est le marqueur de référence en ambulatoire en comparaison au BNP. [22, 23]

L'usage du NT-proBNP en tant qu'outil diagnostic n'est pas répandu en médecine de ville. Il est souvent considéré à tort comme un marqueur à usage hospitalier, outil du spécialiste. S'ajoute également à cet état de fait, le peu de travaux concernant son évaluation diagnostique dans le cadre de symptômes chroniques et un consensus flou, peu relayé, dans la détermination du seuil le plus pertinent [24, 25].

Les études disponibles sur le recours au NT-proBNP montrent qu'il n'est pas utilisable dans un contexte de dépistage systématique en raison d'une prévalence faible de l'insuffisance cardiaque au sein d'une population asymptomatique (≤1%) [26]. En effet, son utilisation chez le sujet asymptomatique fait état d'une sensibilité variant de 26 à 98% et d'une spécificité de 44 à 88%. [25, 26]

En revanche, son utilisation chez les patients symptomatiques suspects d'insuffisance cardiaque est intéressante, avec une valeur prédictive négative excellente, de 97 à 98% [7,17].

## *Nos problématiques*

Peut-on améliorer les performances diagnostiques du NT-proBNP dans une population indemne de maladie cardiovasculaire mais symptomatique, en s'affranchissant de certains facteurs de confusion ?

L'application stricte des recommandations d'experts est-elle transposable à la pratique ambulatoire ? Quel est alors le seuil d'analyse le plus pertinent ?

L'application de ces recommandations permettrait-elle de diminuer le recours à l'évaluation cardiologique spécialisée ?

Afin de vérifier la performance de ce marqueur et de tenter de prouver son intérêt, nous avons choisi d'étudier sa capacité d'exclusion du diagnostic d'insuffisance cardiaque chronique au sein d'une population plus filtrée, indemne de pathologie cardiovasculaire ou pneumologique chronique. Nous recherchons un marqueur capable d'identifier chez des sujets dyspnéiques ceux exempts d'insuffisance cardiaque de ceux nécessitant une évaluation spécialisée.

INTÉRÊT DU DOSAGE DU NT-PROBNP DANS L'AIDE AU DIAGNOSTIC D'INSUFFISANCE CARDIAQUE DEVANT UNE DYSPNÉE CHRONIQUE

# I - INTRODUCTION

Dans un contexte socio-économique de vieillissement de la population et de faible disponibilité des consultations spécialisés, le médecin généraliste voit son exercice se diversifier et se doit d'avoir recours à des examens diagnostiques de plus en plus spécifiques.

L'élargissement de son champ d'action concerne souvent des symptômes généraux, aspécifiques, qui peuvent être témoins de pathologies graves tels que l'insuffisance cardiaque. Son diagnostic précoce est un enjeu majeur. Sa prévalence élevée au sein de la population générale, son mauvais pronostic, et la possibilité d'en modifier l'évolution par la mise en place précoce de traitements adaptés incitent à développer l'utilisation d'outils diagnostiques simples.

Le challenge actuel de la médecine générale est de pouvoir identifier les patients suspects d'insuffisance cardiaque en consultation en limitant le recours aux examens complémentaires afin de les orienter rapidement vers une prise en charge spécialisée.

Le peu de travaux réalisés sur les peptides natriurétiques dans le contexte d'insuffisance cardiaque chronique justifie la réalisation de cette étude. [7, 13, 17, 18]

Après avoir constaté dans les études antérieures que l'évaluation des performances diagnostiques de ce marqueur était réalisée au sein de populations à haut risque cardiovasculaire (coronariens, diabétiques) et majoritairement à la recherche d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, nous avons décidé de nous centrer sur ses performances au sein d'une population plus restreinte, non porteuse de maladie vasculaire cardiaque et non suspecte de coronaropathie.

Le but secondaire est de vérifier l'applicabilité de l'algorithme diagnostique proposée par les guidelines de l'ESC à la pratique quotidienne de la médecine ambulatoire. Cette attitude, souvent délaissée, pourrait être transposée dans un avenir proche, à une évaluation diagnostique centrée sur le médecin généraliste.

L'objectif de notre étude est donc d'explorer la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives du NT-proBNP dans l'exclusion du diagnostic d'insuffisance cardiaque, chez des patients présentant une dyspnée chronique sans autre signe clinique d'insuffisance cardiaque ou orientant vers une maladie cardiologique. Secondairement, nous tenterons de définir un seuil idéal d'exclusion de l'insuffisance cardiaque.

# II - MATERIELS ET METHODES

## 1 - Définition de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective monocentrique, réalisée au sein du centre hospitalier de Bigorre de juin 2017 à avril 2018 évaluant un test diagnostique para-clinique à réponse dichotomique.

Le recrutement était évoqué devant une dyspnée chronique de stade NYHA II ou III conforme aux définitions syndromiques de l'ESC. (Annexe 2)

Notre étude comparait au sein d'une population jugée à risque cardiovasculaire bas ou intermédiaire le dosage du NT-proBNP (à différents seuils) au diagnostic retenu par le cardiologue (défini comme notre gold-standard).

## 2 - Population étudiée

### A - Critères d'inclusion

**Les critères d'inclusion** comprenaient :

- L'existence d'une dyspnée chronique conforme aux éléments sus-cités.

*Les patients NYHA I n'étaient pas retenus car asymptomatiques, ni les patients NYHA IV car présentant une dyspnée au moindre effort orientant vers une évaluation cardiologique spécifique.*

- Un âge compris entre 40 ans et 85 ans.

*Les limites d'âge étaient justifiées par une faible prévalence de l'insuffisance cardiaque avant 40 ans et un risque cardiovasculaire élevé après 85 ans.* (27)

- Un examen clinique cardiovasculaire normal (un souffle cardiaque inférieur à 3/6 était considéré comme non pathologique).

- Une auscultation pulmonaire normale.
- Un électrocardiogramme ne suggérant pas l'existence d'une cardiopathie structurelle, c'est à dire normal ou présentant uniquement un trouble de la repolarisation sur une dérivation, un bloc de branche droit complet ou incomplet, un bloc auriculoventriculaire de type 1 ou un hémibloc antérieur gauche.

*Nous avons choisi d'exclure les ECG évocateurs d'une cardiopathie sous-jacente, car ils justifient une évaluation cardiologique spécialisée que lque soit le taux de NT-proBNP.*

## B - Critères d'exclusion

Ont été **exclus** :

- Les patients ayant une pathologie pulmonaire connue.
- Les patients ayant une pathologie cardiaque connue.
- Les patients ayant une anémie symptomatique. (Hémoglobine inférieure à 10g/dL)

*Ces situations étant déjà un élément d'orientation diagnostique quant à l'origine de la dyspnée.*

- Les patients ayant une clairance inférieure à 30 mL/min.

*L'insuffisance rénale constituant un obstacle à la bonne utilisation du NT-proBNP.* [22]

# 3 - Recueil des données

Les patients étaient adressés par leur médecin traitant en consultation de cardiologie au centre hospitalier de Bigorre. Ils bénéficiaient d'une prise en charge conforme à la prise en charge habituelle.

Lors de l'inclusion d'un patient, son histoire clinique, ses antécédents, ses facteurs de risques cardiovasculaires, et ses traitements étaient consignés.

Un électrocardiogramme était réalisé. Un bilan biologique comprenant un dosage du NT-proBNP (pg/mL), un taux d'hémoglobine (g/dL) et une estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD (mL/min) était prélevé au sein du centre hospitalier ou en laboratoire de ville.

Le cardiologue évaluait ensuite le patient avec la réalisation d'une échographie cardiaque et d'autres examens complémentaires s'ils étaient jugés nécessaires. Il pouvait également avoir accès au taux de NT-proBNP avant de conclure. Le cardiologue donnait au final un résultat présenté sous une forme binaire « dyspnée en lien à une insuffisance cardiaque : oui/non », définissant nos groupes « cardiopathe » et « non cardiopathe ».

En cas de découverte d'une insuffisance cardiaque on distinguait l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.

## 4 - Analyse statistique

Les résultats des statistiques descriptives ont été rapportés en effectifs et pourcentages pour les valeurs qualitatives et en moyenne +/- écart type pour les valeurs quantitatives.
Pour comparer les deux groupes, les tests du Chi2 de Pearson ou de Fisher ont été utilisés pour les variables qualitatives et un test de Student pour analyser les variables continues.

L'évaluation de la valeur diagnostique du test a été réalisée en utilisant la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative, le rapport de vraisemblance positif et le rapport de vraisemblance négatif. Les calculs ont été réalisés avec les formules standards à partir de tableaux de contingences comparant les taux de NT-proBNP à différents seuils au diagnostic du cardiologue.

Les valeur-seuils analysées ont été sélectionnées parmi les recommandations ESC et les résultats des études et méta-analyses publiées.

La courbe ROC a été modélisée pour tenter de déterminer la valeur idéale du seuil de NT-proBNP. Le calcul de l'air sous la courbe permettait de montrer la précision diagnostique globale.

Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique était le logiciel StatiS version 8.5.

# III - RESULTATS

## 1 - Caractéristiques démographiques

De juin 2017 à avril 2018, 94 patients ont été inclus dans l'étude, 9 patients ont été exclus après que leur laboratoire ait réalisé un dosage de BNP et non de NT-proBNP.

L'analyse est donc effectuée sur 85 patients.

Leurs caractéristiques démographiques sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

| | Tous les patients (n = 85 ) | Groupe non cardiopathe (n = 72 ) | Groupe cardiopathe (n = 13 ) |
|---|---|---|---|
| Age | 67,8 (43 - 85) | 67,5 (43 - 85) | 69,6 (45 - 85) |
| Sexe féminin | 56 (67 %) | 51 (71 %) | 5 (42 %) |
| IMC | 29 (20,2 -51) | 29,3 (20,2 - 51) | 27,3 (21 - 35) |
| Absence de traitement chronique | 18 (21 %) | 17 (24 %) | 1 (8 %) |
| Dyspnée NYHA II | 70 (82 %) | 63 (87 %) | 7 (54 %) |
| Dyspnée NYHA III | 15 (18 %) | 9 (13 %) | 6 (46 %) |
| Autre plainte fonctionnelle cardiologique | 27 (32 %) | 24 (33 %) | 3 (24 %) |
| Douleur thoracique | 18 (21 %) | 17 (24 %) | 1 (8 %) |
| Tachycardie/palpitation | 5 (6 %) | 5 (7 %) | 1 (8 %) |
| Lipothymie | 4 (5 %) | 3 (4 %) | 1 (8 %) |
| Auscultation cardiaque avec un souffle inférieur à 3/6 | 11 (13 %) | 9 (12 %) | 2 (15 %) |
| HTA | 50 (59 %) | 41 (57 %) | 9 (69 %) |
| Dyslipidémie | 39 (46 %) | 33 (46 %) | 6 (46 %) |
| Hérédité cardiovasculaire | 9 (11 %) | 7 (10 %) | 2 (15 %) |
| Diabète | 11 (13 %) | 8 (11 %) | 3 (24 %) |
| Tabagisme | 10 (12 %) | 8 (11 %) | 2 (15 %) |
| ECG normal | 48 (56 %) | 44 (61 %) | 4 (31 %) |
| ECG avec anomalies mineures | 37 (44 %) | 28 (39 %) | 9 (69 %) |
| - Trouble de la repolarisation sur une dérivation | 26 (31 %) | 19 (26 %) | 7 (54 %) |
| - BBD (complet ou incomplet) | 14 (16 %) | 10 (14 %) | 4 (31 %) |
| - HBAG | 7 (8 %) | 5 (7 %) | 2 (15 %) |
| - BAV 1 | 3 (4 %) | 2 (3 %) | 1 (8 %) |
| Clairance de la créatine équation MDRD (mL/min) | 80,3 (44 - 168) | 81,6 (47 - 168) | 72,7 (44 - 98) |
| Hémoglobine (g/dL) | 14,1 (11,8 - 16,9) | 14,1 (11,8 - 16,9) | 14,2 (12 - 16,1) |
| NT-proBNP (pg/mL) | 299,6 (10 - 3983) | 112,2 (10 - 621 )* | 1337,5 (50 - 3983)* |

* différence significative avec $p < 0,001$

Les patients inclus étaient majoritairement de sexe féminin (67 %). L'âge moyen était de 67.8 ans. 82% présentaient une dyspnée non sévère, de stade NYHA II. Un tiers des patients rapportait une autre plainte fonctionnelle cardiologique.

La répartition des facteurs de risques cardiovasculaires est représentée dans le tableau 1. Le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent était l'hypertension artérielle présente au sein de 59 % (50 patients) de notre cohorte. 12% (10 patients) des patients étaient fumeurs. 13% (11 patients) étaient diabétiques.

**Le diagnostic d'insuffisance cardiaque chronique a été établi, après évaluation cardiologique, chez 13 patients (15 %).**

La fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 62.4 % dans notre étude, 50% (+/- 13,8) dans le groupe cardiopathe et 64.7% (+/- 4,4) dans le groupe non cardiopathe.

Parmi les patients diagnostiqués « cardiopathes », 6 présentaient une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (46 %), FEVG 60-70% [moyenne 63.3 +/- 4.9%] et 7 présentaient une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (54%), FEVG 30-44% [moyenne 38.6 +/- 4.6%].

Concernant les caractéristiques démographiques présentées, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes en dehors du taux NT-proBNP.

Le taux moyen de NT-proBNP était significativement plus élevé au sein du groupe cardiopathe : 1337.5 versus 112.2 pg/mL ($p < 0.001$)

Un taux de NT-proBNP supérieur à 125 pg/mL a été trouvé chez 15 patients ne présentant pas de cardiopathie (21% des non cardiopathes : moyenne 283,1 pg/mL [135 – 621]).

Un taux de NT-proBNP inférieur à 125 pg/mL a été trouvé chez 3 patients présentant une cardiopathie (23% des cardiopathes : moyenne 74,3 pg/mL [50 – 114]).

Nous avons également observé une tendance à la présence d'anomalies ECG mineures en plus grande proportion au sein du groupe cardiopathe : 69 % versus 39% ($p = 0.05$).

## 2 - Validité du test

Les valeurs intrinsèques et extrinsèques du test ont été calculées avec différents points de coupe et les résultats sont exposés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Performances diagnostiques du NT-proBNP à différents seuils

| A. : Analyse | Seuil de positivité du NT-proBNP | Sensibilité (%) | Spécificité (%) | Valeur Prédictive Positive (%) | Valeur Prédictive Négative (%) | Rapport de vraisemblance positif | Rapport de vraisemblance négatif |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A.1 | > 125 pg/mL (1)(2) | 76,9 | 79,2 | 40 | 95 | 3,7 | 0,29 |
| A.2 | > 300 pg/mL | 76,9 | 90,3 | 58,8 | 95,6 | 7,9 | 0,26 |
| A.3 | > 125 pg/mL avant 75 ans et > 300 après | 76,9 | 86,1 | 50 | 95,4 | 5,5 | 0,27 |
| A.4 | > 125 pg/mL avant 75 ans et > 450 après (3) | 76,9 | 87,5 | 52,6 | 95,4 | 6,2 | 0,26 |
| A.5 | > 50 pg/mL avant 50 ans, > 75 entre 50 et 75 ans, et > 250 après 75 ans (4) | 92,3 | 68,1 | 34,3 | 98 | 2,9 | 0,11 |

(1) Seuil de l'étude de Gustafsson F, Value of N-terminal proBNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients. Heart Drug 2003 ; 3 : 141-6

(2) Seuil de la société européenne de cardiologie, European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200.

(3) Seuil proposé par le laboratoire EUROFINS BIOMNIS

(4) Seuil proposé par M. Galinier, M. Berry, C. DelMas, P. Fournier Le bon usage des peptides natriurétiques de type B en ville. Réalités Cardiologiques # 286_Avril 2012; 32-36

Le test identifie une sensibilité de 76,9 % pour les 4 premières analyses et une sensibilité à 92,3 % pour la 5$^{éme}$ analyse.

La spécificité varie de 68,1 à 90,3 % en fonction des seuils.

La valeur prédictive positive est toujours inférieure à 58,8 %.

La valeur prédictive négative est supérieure à 95%, quel que soit le seuil d'interprétation retenu.

**L'analyse A2** permet d'obtenir le meilleur rapport de vraisemblance positif à 7,9, une excellente VPN et Spécificité. Sa sensibilité basse témoigne de nombreux faux-négatifs.

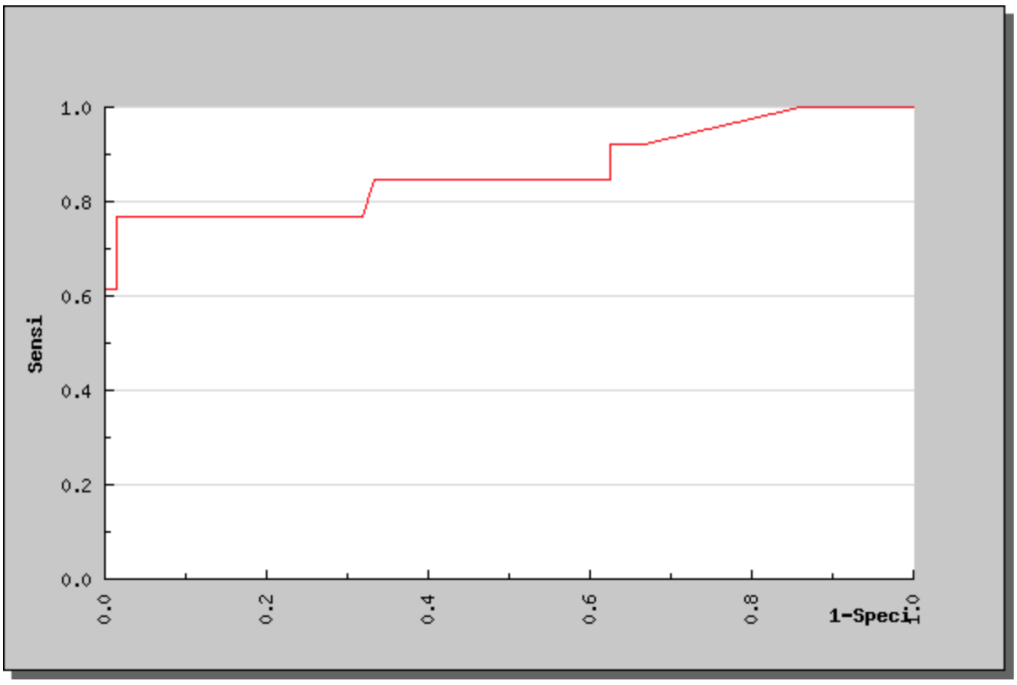
**Les analyses A1, A3 et A4** font apparaître aux seuils étudiés, une valeur prédictive négative constante, supérieure ou égale à 95%, mais des sensibilités et spécificités mauvaises. Elles ne permettent pas de s'affranchir d'un nombre important de faux positifs et de faux négatifs.

**L'analyse A5** permet d'obtenir une excellente VPN, le meilleur rapport de vraisemblance négatif à 0,11 et la meilleure sensibilité. Les seuils définis par cette analyse laissent supposer un faible nombre de patients faux-négatifs, au prix d'une spécificité moindre.

## 3 - Courbe ROC

La réalisation de la courbe ROC est présentée en figure 1.

**Figure 1 : Courbe ROC du NT-proBNP**




L'analyse ROC permet d'obtenir une aire sous la courbe de 0,87 (IC 95% 0,83-0,92).

**La valeur idéale du seuil de NT-proBNP d'après analyse ROC était de 486 pg/mL.**

**Ce seuil obtenait une sensibilité de 76,9 % et une spécificité de 99 %, une valeur prédictive positive de 91% et une valeur prédictive négative de 96 %.**

# IV - DISCUSSION

## 1 - Performances diagnostiques du NT-proBNP

Le résultat principal de notre étude correspond aux performances diagnostiques du NT-proBNP avec une interprétation tenant compte de l'âge du patient, tel que présenté dans l'analyse A5.

Cette analyse sous-entend que 59% des patients de notre cohorte ne nécessitent pas d'évaluation cardiologique en première intention.

### A - Validité intrinsèque et extrinsèque

Notre étude s'est attachée à mettre en parallèle différents seuils d'interprétation du NT-proBNP. L'ensemble des analyses témoigne d'une bonne capacité d'exclusion du diagnostic d'insuffisance cardiaque au prix de 2 à 5% de tests faussement négatifs, la VPN étant dans l'ensemble des analyses ≥ 95%.

Un seuil unique à 125 pg/mL (analyse 1), ou l'utilisation de seuils adaptés à l'âge à partir de 75 ans (analyse 3 et 4) sont peu pertinents. En effet, ils présentent une excellente VPN, mais ils ne diffèrent ni en sensibilité, ni en spécificité de l'utilisation d'un seuil unique à 300 pg/mL.

L'analyse 2 permet de conserver une excellente VPN et une excellente spécificité, mais reste peu sensible. Ces performances diagnostiques, même si elles limitent le nombre de patients « faux positifs », sont liées à une proportion de patients ayant un test « faux négatif » trop importante pour en faire un test unique de dépistage.

En comparaison aux travaux déjà réalisés au sein d'une population présentant des symptômes non aigus, représentés entre 2005 et 2011 par 4 études de cohortes [7, 13, 17, 18] notre étude est en accord avec les performances diagnostiques rapportées concernant la VPN. La capacité d'exclusion du diagnostic d'insuffisance cardiaque est établie de longue date et chaque analyse effectuée dans notre étude est conforme à cette particularité.

Néanmoins, contrairement aux travaux de Gustaffson et al [17] (seuil du NT-proBNP à 125 pg/ml), le seuil le plus pertinent doit être modulé en fonction de l'âge.

Cette différence peut trouver son origine dans l'effectif moindre de notre cohorte ainsi que dans l'utilisation de critères d'inclusion plus restreints en comparaison aux 367 patients de l'étude précédemment citée. Une autre explication pourrait être la prévalence plus faible de patients cardiopathes (15% versus 34%).

La sensibilité du NT-proBNP dans notre étude, basse en comparaison aux travaux précédemment cités, souffre du manque de puissance de notre cohorte. Ces résultats sont également liés au fait que 46% des patients porteurs d'insuffisance cardiaque présentaient une fraction d'éjection préservée et donc des taux de NT-proBNP plus bas (651,8 pg/mL en moyenne contre 1925,3 pg/mL chez les patients avec une fraction d'éjection altérée).

Concernant l'analyse adaptée aux seuils préconisés par Galinier et al.[28] s'appuyant sur une méta-analyse de 2010 [19], sa pertinence, sa faisabilité et son application en pratique clinique courante sont conformes aux résultats de notre étude, puisque l'application de ces seuils améliore la VPN (98%), tout en faisant progresser de manière importante sa sensibilité, au prix d'une proportion de patients faux-positifs plus importante. (Annexe 3)

Ces éléments sont ceux recherchés par un test de dépistage. Notre analyse statistique semble donc pertinente et les différents seuils testés nous incitent à recommander l'attitude de l'équipe des Pr Galinier et Hilldebrandt et al, dans l'interprétation quotidienne du taux de NT-proBNP devant une dyspnée chronique. [19, 28]

Les résultats des différentes études précédemment réalisées sont exposés ci dessous :

Etudes évaluant la performance diagnostique du NT-proBNP dans l'insuffisance cardiaque chronique

| | Année | Effectif | Seuil de positivité NT-proBNP | Se (%) | Sp (%) | VPP (%) | VPN (%) | AUC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zaphiriou et al. | 2005 | 306 | ≥125 pg/mL | 98 | 35 | 44 | 97 | 0,85 |
| Gustafsson et al. | 2005 | 367 | ≥125 pg/mL | 97 | 46 | 15 | 99 | 0,87 |
| Fuat et al. | 2006 | 297 | ≥150 pg/mL | 94 | 40 | 48 | 92 | 0,81 |
| Notre étude | 2018 | 85 | ≥ 50 pg/mL avant 50 ans, ≥ 75 entre 50 et 75 ans, et ≥ 250 après 75 ans | 92 | 68 | 34 | 98 | 0,87 |

## B - Courbe ROC

L'aire obtenue par la réalisation de la courbe ROC de 0,87 montre une bonne valeur discriminante du test puisque nettement supérieure à 0,5. Nos résultats sont similaires avec l'étude de Zaphiriou, Gustafsson et Fuat. [7, 17, 18]

Le seuil idéal obtenu de 486 pg/mL est plus élevé que ceux habituellement retenus. Cela s'explique par le faible effectif de patients insuffisants cardiaques dans notre travail, et présentant des taux de NT-proBNP très supérieurs à 486 pg/mL. Un nombre plus élevé de malades aurait probablement eu tendance à diminuer le seuil.

De plus, comme l'a démontré l'évolution des recommandations ESC entre 2008 et 2016 [12, 29, 30], l'utilisation d'un seuil unique d'interprétation des peptides natriurétiques expose à un sous-diagnostic important. Le seuil identifié par notre courbe ne peut donc faire office de piste d'étude pour une pratique quotidienne

Pour aller plus loin il aurait été intéressant de comparer les performances diagnostiques du NT-proBNP chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée versus une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée par la réalisation de courbes ROC pour chacune des entités. Le faible effectif de patients insuffisants cardiaques ne nous a pas permis d'effectuer une analyse pertinente lors de la comparaison des courbes.

## 2 - Caractéristiques démographiques

L'originalité de notre étude réside dans sa volonté de pouvoir se transposer à la pratique de médecine générale en incluant des patients indemnes de maladie cardiovasculaire et dont les antécédents n'orientent pas vers un tableau évocateur d'équivalent angineux.

L'âge moyen de notre cohorte est comparable à celui des études similaires, notamment les travaux de Gustafsson et al [17], mais reste inférieur aux études citées au sein des méta-analyses [16, 19] et à l'étude de Kelder et al. [13]

Nous n'avons inclus dans notre travail aucun patient suspect d'insuffisance cardiaque sur les éléments d'anamnèse. Ainsi en comparaison à notre étude, l'étude de Zaphiriou et al. [7] incluait 53 % de patients avec des ECG anormaux, 14% de patients aux antécédents d'infarctus cardiaque et 4,6 % de patients NYHA IV. Et l'étude de Gustafsson et al. [17] incluait 13% de coronariens, 7% de patients traités par diurétiques et 4% présentant une fibrillation atriale. La démographie des études de Fuat et al [18], et Kelder et al [13], reste comparable aux deux études précédemment citées et se distingue de notre cohorte par un nombre plus important de patients déjà porteurs de maladie cardiovasculaire.

Dans notre travail, 23% des patients cardiopathes présentent un NT-proBNP < 125 pg/ml. Ces résultats sont en lien avec l'inclusion de patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée. Il est admis et décrit que cette entité clinique, de cause variable et de physiopathologie différente de celle de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, est responsable d'une élévation plus faible des taux des peptides natriurétiques dans les tableaux d'insuffisance cardiaque aiguë et chronique. [12] Cependant ces taux plus faibles ne semblaient pas perturber la performance du NT-proBNP dans les résultats des travaux de Kelder et al., qui incluait 41% de patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Les 4 premières analyses de notre travail sont directement impactées par ces 23%, entrainant un nombre plus important de faux-négatifs. Mais l'interprétation du NT-proBNP en tenant compte de l'âge lors de l'analyse 5 permet d'affiner le diagnostic.

L'absence de différence significative des caractéristiques démographiques entre nos deux groupes semble être majoritairement liée au manque de puissance de notre étude. Toutefois, cette absence de différence est retrouvée dans les méta-analyses antérieures puisqu'aucun facteur clinique n'y permet d'améliorer les performances diagnostiques des peptides natriurétiques.

Il est intéressant de relever que les anomalies ECG mineures, considérées comme étant non pathologiques, s'inscrivent comme une tendance (p=0.05) à une différence au sein des deux groupes. Bien que la pondération du NT-proBNP par l'analyse de l'ECG n'ait pas apporté

d'amélioration du diagnostic, la question soulevée est celle de l'apport d'une analyse systématique fine de l'ECG. [7]

## 3 - Limites de notre étude

### *Biais de sélection et de recrutement*

La première limite de notre étude réside dans son effectif en lien avec son caractère monocentrique. La volonté initiale de recruter des patients à risque faible ou intermédiaire de coronaropathie a conduit à restreindre l'inclusion de patients présentant des équivalents d'angor d'effort que sont la blockpnée ou la dyspnée aggravative d'un patient diabétique.
Un effectif plus important aurait pu permettre d'affiner notre analyse et d'étudier spécifiquement les performances diagnostiques des peptides natriurétiques en distinguant insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.

Dans notre travail nous n'avons étudié la valeur du NT-proBNP que dans le cadre de la dyspnée chronique, ainsi les autres tableaux de présentation clinique de l'insuffisance cardiaque (œdèmes des membres inférieurs isolés, ...) mériteraient d'être également étudiés.

De plus, même si nos résultats sont intéressants, l'usage généralisé du NT-ProBNP est envisagé dans notre étude au sein d'une population restreinte, définie par nos critères d'inclusion, et pour lesquelles les causes de résultats faussement positifs ont été éliminés. En effet, de nombreux processus physiopathologiques, comme l'hypoxie ou l'ischémie exposent les cardiomyocytes à des stimuli provoquant la sécrétion de NT-proBNP. Les taux peuvent également être faussement augmentés dans d'autres contextes comme l'insuffisance rénale, le sepsis, ou encore l'hyperthyroïdie. [24]

Notre recrutement a été effectué auprès de patients déjà orientés par leur médecin traitant vers une consultation de cardiologie. Par conséquent, nos analyses ont porté sur un échantillon de patients probablement déjà suspectés d'insuffisance cardiaque par le médecin référent.

Pour rendre nos résultats applicables à la pratique de médecine générale, il aurait été intéressant de pouvoir inclure les patients directement au sein de consultations de cabinet de médecine générale.

L'implication des praticiens du centre hospitalier de Bigorre était restée hétérogène dans notre étude à recrutement prospectif et a constitué un biais évident.

Pour certains patients, nous avons été confrontés à la substitution du NT-proBNP par des BNP au laboratoire par les biologistes. Si ces deux molécules sont de niveau de preuve comparable, elles ne permettent pas de s'interpréter de l'une à l'autre. Ces patients n'ont donc pas pu être inclus, entraînant une perte de puissance de notre échantillon.

***Biais d'analyse***

Afin de ne pas entrainer de perte de chance pour les patients, notre étude permettait au cardiologue l'accès au taux de NT-proBNP avant de conclure. Bien que celui-ci disposait également du résultat d'une échocardiographie, son jugement pouvait être influencé par la valeur du dosage.

Nous n'avons pas étudié l'influence des traitements antérieurs (notamment diurétiques, IEC et ARA2) sur le taux de NT-proBNP, alors que ceux-ci auraient pu être source de faux-négatifs.

Le gold-standard utilisé étant le diagnostic cardiologique, il existait un effet opérateur dépendant ayant pour effet une diminution de sa reproductibilité. Il s'agit également d'un diagnostic difficile dans les stades précoces de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée ou en cas d'impossibilité de réalisation d'une échographie de qualité.

Un autre biais pouvait-être représenté par le moment de réalisation de la prise de sang. Ainsi, il pouvait y avoir un délai entre l'évaluation échographique et le dosage de NT-proBNP.

***Diagnostic différentiel***

Notre étude ne s'attache pas à l'identification de la cause des dyspnées non cardiologiques. Le diagnostic de BPCO et de coronaropathie implique, tout comme l'insuffisance cardiaque, une morbi-mortalité lourde. L'interprétation des peptides natriurétiques doit se faire dans un cadre clinique ou anamnestique orientant vers un éventuel diagnostic alternatif.

Des méta-analyses établissent que jusqu'à 37% des patients consultant un cardiologue pour dyspnée chronique peuvent être porteurs de coronaropathie. Les patients concernés sont porteurs de symptômes stables et doivent, en l'absence de cause organique identifiée, tenter d'améliorer leurs limitations fonctionnelles par un réentrainement à l'effort. [31]
L'absence de dépistage d'ischémie myocardique systématique pourrait être corrigé par une consultation cardiologique en l'absence d'amélioration des symptômes après réentraînement, indépendamment du taux initial de NT-proBNP. Ce délai de quelques mois, en l'absence de signes clinique d'instabilité cardiologique, ne semble pas délétère.
La même réflexion peut être portée concernant l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée, dont le diagnostic tend à être redressé par l'échographie cardiaque d'effort. [12]

Notre étude étant prospective, nous n'avons pu atteindre le recul nécessaire à l'évaluation de l'évolution des symptômes et des diagnostics différentiels mis en évidence au cours du suivi.

## 4 - Transposition des pratiques en médecine générale

Le rôle du médecin généraliste dans le dépistage et le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique est primordial. Il est le premier acteur du système de santé. C'est sur lui que repose la prise en charge globale du patient (orientation diagnostique, suivi et adaptation des traitements, mises en place et maintien des mesures hygiéno-diététiques)

Notre étude réalisée au sein des consultations de cardiologie en milieu hospitalier porte sur un marqueur facilement accessible à l'exercice ambulatoire. Nos conclusions montrent que le dosage du NT-proBNP à des seuils adaptés présente une bonne capacité d'exclusion du diagnostic d'insuffisance cardiaque chez des sujets présentant une dyspnée chronique.

Il est simple d'utilisation, acceptable pour le patient, il ne présente pas de contrainte de temps durant la consultation, il est reproductible et facile à interpréter. Ce marqueur est une aide supplémentaire ajoutée à l'examen clinique, à la radiographie de thorax, et à l'ECG dans le choix de l'orientation du patient dyspnéique en consultation cardiologique.

Ainsi, devant un patient présentant une dyspnée chronique avec un NT-proBNP inférieur aux seuils, il apparaît légitime d'orienter le patient vers un pneumologue ou de lui proposer une réadaptation à l'effort en première intention. Cette mesure aurait pu concerner 59% des patients de notre échantillon.

L'absence d'amélioration des symptômes par un programme de réentraînement, qui peut être mis en œuvre à domicile, pourrait être un argument amenant à une réévaluation du diagnostic. Ainsi, le recours plus tardif et moins fréquent à la consultation spécialisée pourrait permettre d'accélérer la prise en charge et de réduire le nombre et le coût des examens.

Dans la pratique courante, la familiarisation du médecin traitant à l'utilisation des peptides natriurétiques inclurait également son rôle pronostic dans le risque d'évènements cardiovasculaires, mais aussi dans le suivi des patients et dans l'optimisation des traitements. (28, 32)

Il est également intéressant de relever que les études dans lesquelles ont été mis en place des programmes d'interaction et d'apprentissage inter-spécialités, ont vu leur taux de recrutement d'insuffisants cardiaques augmenté, soulignant l'importance des échanges répétés entre médecin généraliste et spécialiste. (18)

# 5 - Perspectives futures

## A - Outils composites

Le recours aux peptides natriurétiques comme marqueur d'exclusion de l'insuffisance cardiaque est intéressant et séduisant depuis de nombreuses années. Néanmoins, son manque d'usage en pratique clinique courante est reconnu par l'ESC [12] et ses limites physiologiques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, hypoxie, sepsis…) ne permettent pas son utilisation en toutes circonstances. [23]

Il n'existe pas de preuve de l'amélioration de ses performances par l'intégration d'autres éléments cliniques ou paracliniques. Toutefois, à l'heure où l'exercice de la médecine générale tend à s'organiser au sein de maisons médicales pluridisciplinaires, l'intégration de l'ECG et d'une probable démocratisation de l'échographie de débrouillage seraient des outils complémentaires pertinents dans l'aide à la décision face à des symptômes peu spécifiques tels que la dyspnée chronique. La même réflexion peut être portée concernant l'utilisation d'EFR en complément de la radiographie de thorax.

Cette forme de réflexion et de diagnostic moderne, s'inscrit dans la volonté actuelle de passerelles télé-médicales inter-spécialités et de prise en charge au sein d'un dossier médical unique.

## B - Identification précoce et prise en charge spécifique

Il semble, à la lumière de notre étude et des études déjà publiées, qu'en situation de symptômes chroniques, les peptides natriurétiques sont utiles au diagnostic précoce d'insuffisance cardiaque. Tout comme dans de nombreuses pathologies chroniques, l'identification et le traitement précoce, représentent un facteur pronostique fort dans son évolution. Cette considération justifierait donc une généralisation de cette pratique.

La même réflexion peut être tenue concernant l'existence de dyspnées liées à des facteurs hygiéno-diététiques, nécessitant une prise en charge spécialisée. Ses facteurs étiologiques comprennent la sédentarité, la désadaptation à l'effort, l'obésité et ses implications métaboliques, ainsi que des facteurs psychologiques. [33, 34, 35, 36]

Rappelons que 67% de notre cohorte présentait un surpoids ou une obésité et que 35% avaient un IMC > 30. Cette proportion s'inscrit dans un cadre de santé publique de plus en plus concerné par les conséquences de la prévalence de l'obésité et la sédentarité. [37, 38]

Nous pouvons spéculer une cause hygiéno-diététique à cette dyspnée. Son amélioration requerrait alors d'une part la reprise d'une activité physique, d'autre part des équipes spécialisées, un soutien médical, psychologique, physique, comme en témoignent les équipes pluridisciplinaires de prise en charge de l'obésité, récemment installées dans de nombreux centres de soins.

Les modalités de réadaptation à l'effort sont mal décrites en l'absence de maladies cardiologiques, pneumologiques ou neurologiques causales et mériteraient un encadrement institutionnalisé à l'heure où la pratique sportive peut faire l'objet d'une prescription médicale. [39, 40]

L'exclusion rapide d'une forme de dyspnée « pathologique » par le NT-proBNP permettrait alors d'accélérer la mise en œuvre de prises en charge plus globales, multidisciplinaires, qui représente en 2018 un enjeu majeur de santé publique.

# V - CONCLUSION

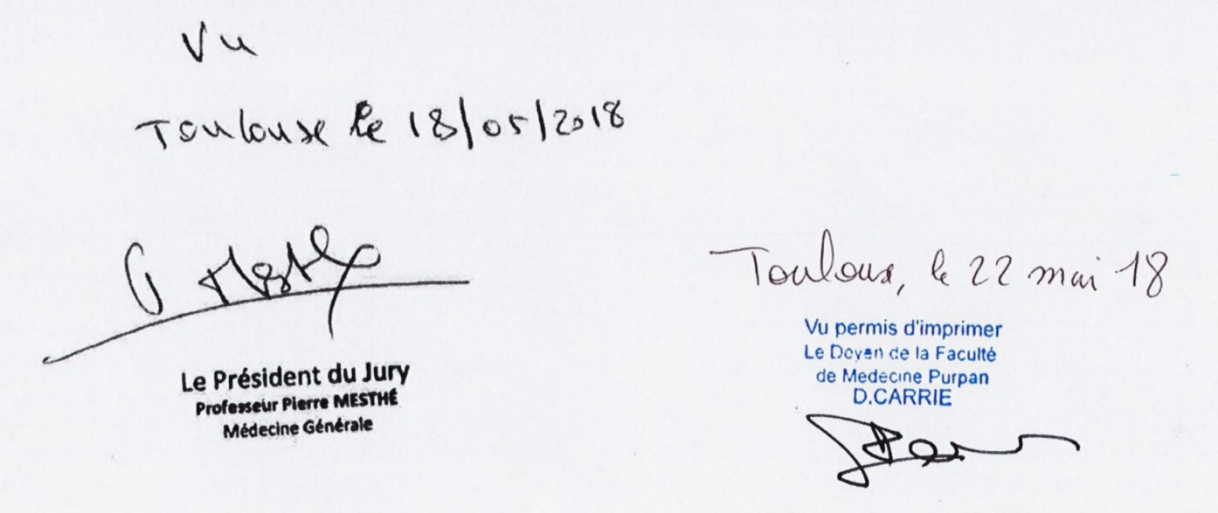
Notre étude met en évidence l'intérêt du dosage NT-proBNP dans le diagnostic d'exclusion de l'insuffisance cardiaque devant une dyspnée chronique chez les patients ne présentant pas d'autres symptômes évocateurs de cardiopathie.

Elle confirme les seuils d'interprétation préconisés par l'équipe du professeur Galinier (NT-proBNP supérieur à 50 pg/mL avant 50 ans ; 75 pg/mL entre 50 et 75 ans ; et 250 pg/mL après 75 ans) qui permettent d'obtenir une sensibilité de 92% et une valeur prédictive négative de 98% en comparaison au diagnostic du cardiologue.

Les critères de sélection des patients de notre cohorte rendent nos résultats transposables à la pratique de médecine générale et sont en accord avec les recommandations de l'ESC 2016 sur leur pertinence en pratique ambulatoire.

Les résultats placent les peptides natriurétiques au cœur de la pratique du médecin traitant.

Le faible effectif de notre cohorte incite à élargir ce travail afin d'affiner l'interprétation du NT-proBNP notamment dans le contexte de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et à allonger le suivi des symptômes et des traitements mis en œuvre.



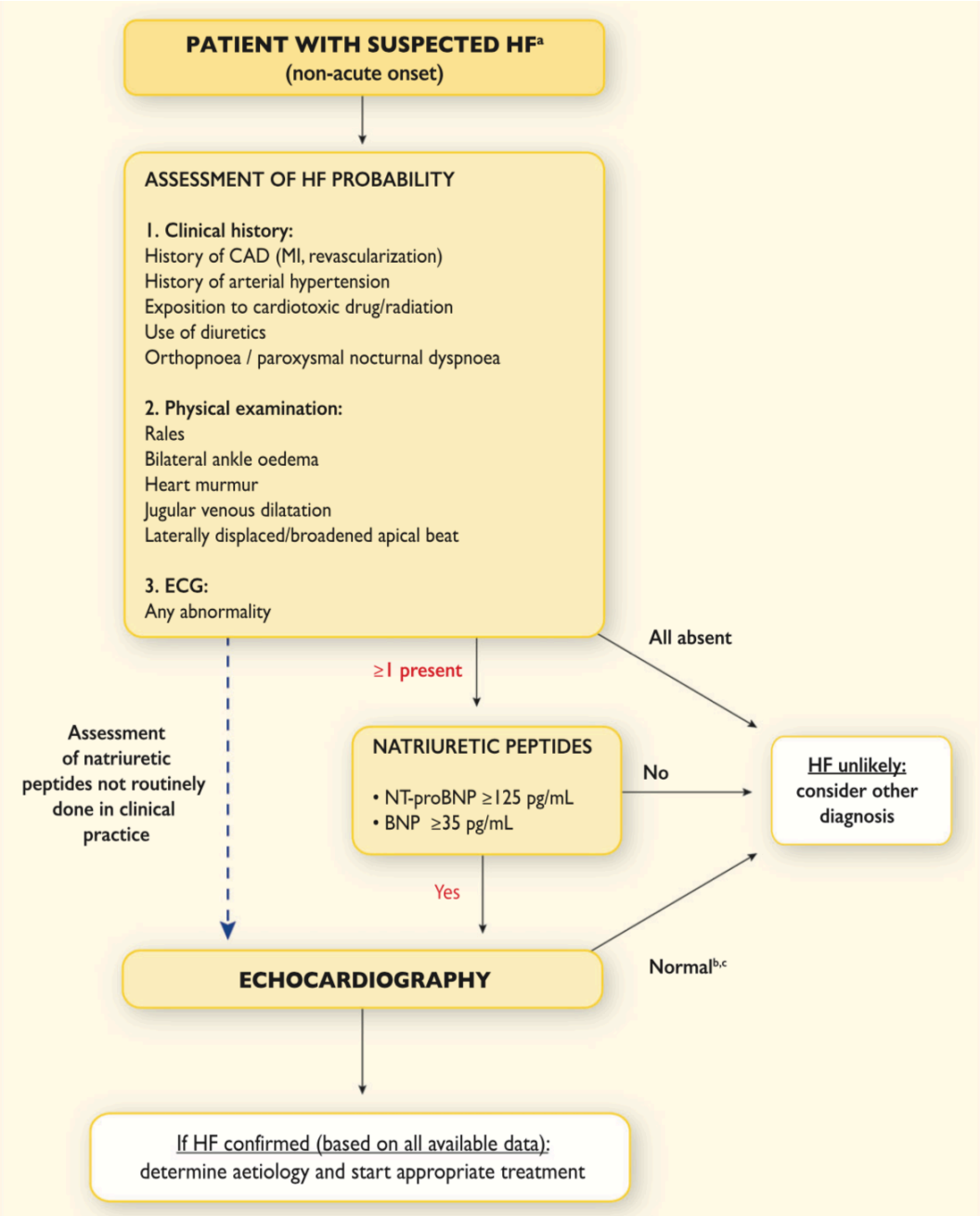
# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES


1. P.mols, Y. Vercruysse, M-A. de Villenfagne, M.Bartiaux, M. Gabrovska, D. Toncic-Sorinj et D. Cerf. : Approche rationnelle et prise en charge du patient dyspnéique en médecine générale. Rev Med 2015, 335-342
2. Garin N, Thorens J, Berney J-Y et al. : La dyspnée de l'adulte. Rev Suisse 2012 ; 8 : 1732-8
3. Claudia Steurer-Stey. : « Docteur j'ai de la peine à respirer » perspective ambulatoire. Rev Med Suisse 2015;11(491):1961-1964
4. Pratter MR, Curley FJ, Dubois J, Irwin RS, Cause and évaluation of chronic dyspnea in a pulmonary disease clinic. Arch Intern Med, 1989;149(10):2277-82.
5. Ewert R, Gläser S. Dyspnea. From the concept up to diagnostics. Internist (Berl). 2015 Aug;56(8):865-71.
6. Tracet J, Coudurier M, Cordier J-F : Les Dyspnées : dyspnée chronique. La revue du praticien Méd Gén ; Tome 22 ; N°794 ; Janvier 2008 ; 81-85
7. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnosis accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. Eur J Heart Fail 2005;11:537–41.
8. Gurné O,Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque, Service de cardiologie, clin Univ St-luc, Ucl, Bruxelles, Vaisseaux, coeur, Poumons, Numéro Spécial 2009
9. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, etiology, and prognosis of heart failure. Heart 2000 ; 83 : 596-602
10. KelderJC, CramerMJ, The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation 2011;124:2865–2873.
11. Mant J, Doust J, Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health Technol Assess 2009;13:1–207.
12. ESC 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200 doi:10.1093/eurheartj/ehw128 ;2139-2140
13. Kelder JC, Cramer MJ, Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. J Card Fail. 2011 Sep;17(9):729-34. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.04.013. Epub 2011 May 28
14. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal proB natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. Intern Med J 2008;38:101–113
15. Mant D, Hobbs FR, Glasziou P, et al. 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.
16. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. Eur J Heart Fail 2008;10:824–839.

17. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hilldebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. J Cardiac Fail 2005;11(5 Suppl):S15–20.
18. Fuat A, Murphy JJ, The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. Br J Gen Pract. 2006 May;56(526):327-33
19. Hilldebrandt P, Collinson PO, Doughty RN *et al.* Age-dependent values of N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J,* 2010 ; 31 : 1 881-1 889.
20. Les peptides natriurétiques de type B - Une aide pour exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque aigue. La revue Prescrire Novembre 2009/Tome 29 N°313- 835-837
21. Roberts E, Ludman AJ, The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. BMJ. 2015 Mar 4 ; 350:h910
22. Galinier M; BNP, NT-proBNP : lequel choisir en pratique ?; Réalités Cardiologique; Avril 2010
23. Biomnis - BNP et NT-proBNP; Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées – 2012
24. Jourdain P, Lefèvre G, Oddoze C, Sapin V, Dievart F, Rondeau G; NT-proBNP en pratique « De la biologie à la clinique »; Ann Biol Clin 2009 ; 67 (3) : 255-71
25. M Galinier. Place et limites des peptides natriurétiques en médecine générale dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque
26. Hill SA, Balion CM, Santaguida P, McQueen MJ, Ismaila AS, Reichert SM, et al. Evidence for the use of B-type natriuretic peptides for screening asymptomatic populations and for diagnosis in primary care. Clin Biochem 2008; 41 : 240-9
27. Delahaye F, Mercusot A, Sediq-Sarwari Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque en Europe : épidémie du 21éme siécle ? mt cardio 2006 ;2(1) :62-72)
28. Galinier M, M. Berry, C. DelMas, P. Fournier Le bon usage des peptides natriurétiques de type B en ville. Réalités Cardiologiques # 286_Avril 2012; 32-36
29. ESC 2008 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; European Journal of Heart Failure doi:10.1016/j.ejheart.2008.08.005
30. ESC 2012 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J, ehs104 May 19, 2012 doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
31. Argulian E[1], Agarwal V, Meta-analysis of prognostic implications of dyspnea versus chest pain in patients referred for stress testing. Am J Cardiol. 2014 Feb 1;113(3):559-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.019. Epub 2013 Nov 9.
32. Wang TJ, Larson MG, Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2004 Feb 12;350(7):655-63.
33. N. Olivier, R. Legrand, Arrêt de l'entraînement et déconditionnement à l'effort aérobie - 19/06/08
34. Shim YM, Burnette A, Physical deconditioning as a cause of breathlessness among obese adolescents with a diagnosis of asthma. PLoS One. 2013 Apr 23;8(4):e61022. doi: 10.1371/journal.pone.0061022. Print 2013

35. Gunnarsson OT[1], Judge JO. Exercise at midlife: how and why to prescribe it for sedentary patients. Geriatrics. 1997 May;52(5):71-2, 77-80; quiz 81.
36. Miller WM, Spring TJ,Lower than predicted resting metabolic rate is associated with severely impaired cardiorespiratory fitness in obese individuals. Obesity (Silver Spring). 2012 Mar;20(3):505-11. doi: 10.1038/oby.2011.262. Epub 2011 Aug 11.
37. Duclos M, Oppert JM, Vergès B, et al. Activité physique et diabète de type 2. Médecine maladies métaboliques 2012;6:80-96.
38. Expertise collective Inserm. Activité physique. Contextes et effets sur la santé. Paris: Éditions Inserm; 2008: 1-811.
39. Monpère C ; Les dernières recommandations françaises en réadaptation cardiaque: que faut-il en retenir ?; Réalités Cardiologiques # 297 ; Novembre/Décembre 2013
40. HAS - Réhabilitation respiratoire pour les patients ayant une BPCO - Fiche points clés et solutions – Mai 2014

# ANNEXE 1 : Recommandations 2016 de la société européenne de cardiologie



# ANNEXE 2 :

**Classe I :** Pas de limitation, l'activité physique ordinaire n'entraîne pas de fatigue anormale, de dyspnée ou de palpitations.

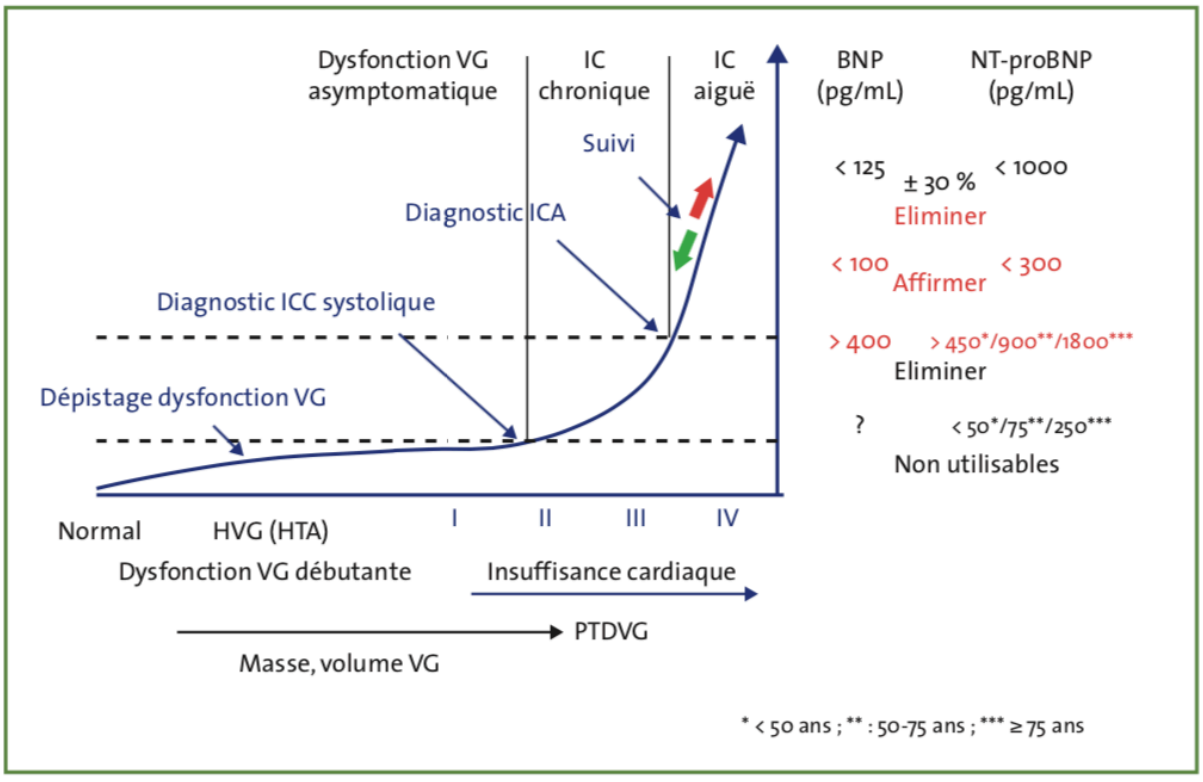
**Classe II :** Limitation modeste de l'activité physique : à l'aise au repos, mais l'activité ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations ou une dyspnée.

**Classe III :** Réduction marquée de l'activité physique : à l'aise au repos, mais une activité moindre qu'à l'accoutumée provoque des symptômes.

**Classe IV :** Impossibilité de poursuivre une activité physique sans gêne : les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont présents, même au repos, et la gêne est accrue par toute activité physique.

*Classification de la NYHA.*

# ANNEXE 3 :




Place des peptides natriurétiques de type B au cours de l'insuffisance cardiaque : valeurs de références

**INTÉRÊT DU DOSAGE DU NT-PROBNP DANS L'AIDE AU DIAGNOSTIC D'INSUFFISANCE CARDIAQUE DEVANT UNE DYSPNÉE CHRONIQUE**

**Introduction :** Dans un contexte de vieillissement de la population, le diagnostic précoce de l'insuffisance cardiaque est un enjeu de santé publique majeur. Sa prévalence élevée, son mauvais pronostic, et la possibilité de modifier son évolution par des traitements adaptés, incite à développer l'utilisation d'outils diagnostics simples. Le peu de travaux réalisés sur les peptides natriurétiques dans le contexte d'insuffisance cardiaque chronique concerne des populations à haut risque cardiovasculaire. Avec l'idée de pouvoir transposer nos travaux à une utilisation ambulatoire nous avons choisi de nous centrer sur leurs performances diagnostiques au sein d'une population filtrée, indemne de pathologie cardiovasculaire. L'objectif de notre étude est donc d'explorer la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives du NT-proBNP dans l'exclusion du diagnostic d'insuffisance cardiaque, chez des patients présentant une dyspnée chronique, sans autre signe clinique d'insuffisance cardiaque.
**Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle prospective monocentrique au sein du centre hospitalier de Bigorre de juin 2017 à avril 2018. Nous avons inclus les patients de 40 à 85 ans, jugés à risque cardiovasculaire bas ou intermédiaire, et adressés par leur médecin traitant en consultation de cardiologie pour une dyspnée chronique de stade NYHA II ou III. Notre étude comparait le dosage du NT-proBNP à différents seuils au diagnostic retenu par le cardiologue en utilisant la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et la réalisation d'une courbe ROC
**Résultats :** De juin 2017 à avril 2018, 85 patients ont été inclus. 72 dans le groupe « non cardiopathe » et 13 dans le groupe « cardiopathe » (7 insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée et 6 insuffisants cardiaques à fraction d'éjection préservée). Le taux moyen de NT-proBNP est significativement plus élevé au sein du groupe cardiopathe : 1337.5 pg/mL versus 112.2 pg/mL ($p < 0.001$). Le test présente une sensibilité de 92,3 % à 76,9 % et une spécificité de 90,3 % à 68,1 % en fonction des analyses. La valeur prédictive négative est toujours supérieure à 95%. La valeur prédictive positive est toujours inférieure à 58,8 %. La valeur idéale du seuil de NT-proBNP d'après analyse ROC est de 486 pg/mL. L'aire sous la courbe est de 0,87 (IC 95% 0,83-0,92). L'analyse la plus pertinente identifie le seuil de > 50 pg/mL avant 50 ans, > 75 pg/mL entre 50 et 75 ans, et > 250 pg/mL après 75 ans. **Conclusion :** Il existe un intérêt au dosage du NT-proBNP dans le diagnostic d'exclusion de l'insuffisance cardiaque devant une dyspnée chronique chez les patients ne présentant pas d'autres symptômes évocateurs de cardiopathie. Une interprétation tenant compte de l'âge du patient permet de meilleures performances diagnostiques. D'autres travaux mériteraient d'être réalisés pour affiner l'utilisation des peptides natriurétiques notamment dans le contexte de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

**Mots clés :** NT-proBNP, insuffisance cardiaque chronique, dyspnée chronique, diagnostic

**INTEREST OF NT-PROBNP TEST TO SUPPORT HEART FAILURE DIAGNOSTIC IN CASE OF CHRONIC DYSPNEA**

**Introduction:** In a context of an ageing population, early diagnostic of heart failure represents a major public health challenge. Its high prevalence, its poor prognosis, and the possibility to improve its evolution by suitable treatments, encourage the development of simple diagnostic tools. The few studies conducted on natriuretic peptides regarding chronic heart failure refer to high cardiovascular risks populations. With the idea of transposing our work to a general physician ambulatory use, we chose to focus on their effectiveness on a selected patient sample free of cardiovascular disease. The aim of our study is therefore to explore the sensitivity, specificity and predictive values of the NT-proBNP test to exclude heart failure diagnostic for patients who are experiencing chronic dyspnea, without other clinical signs of heart failure.
**Patients and Methods:** We conducted a prospective single-center observational study within Bigorre's hospital in France from June 2017 to April 2018. We included patients from 40 to 85 years old, evaluated with low or medium cardiovascular risk, and referred by their general practitioner to a cardiologist for a chronic dyspnea of grade NYHA II or III. Our study compared the NT-proBNP test at various thresholds to the diagnosis established by the cardiologist using sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and a ROC curve analysis.
**Results:** From June 2017 to April 2018, 85 patients have been included. 72 in the « heart failure negative » group et 13 in the « heart failure positive » group (7 systolic heart failures et 6 heart failures with preserved ejection fraction). The average rate of NT-proBNP was significantly higher within the « heart failure positive » group: 1337.5 pg/mL versus 112.2 pg/mL ($p < 0.001$). The test offers a sensitivity of 92.3% to 76.9% and a specificity of 90.3% to 68.1% depending on the analysis. The negative predictive value is always higher than 95%. The positive predictive value is always lower than 58.8 %. The ideal threshold value for NT-proBNP test as per ROC analysis is 486 pg/mL. The area under the curve is 0.87 (IC 95% 0.83-0.92). The most relevant analysis identifies a threshold of > 50 pg/mL before 50 years old, > 75 pg/mL between 50 and 75 years old, and > 250 pg/mL after 75 years old. **Conclusion:** There is an interest in the use of NT-proBNP test to exclude the diagnosis of heart failure in case of chronic dyspnea regarding patient free of other clinical signs of heart failure. An interpretation factoring the patient age enables better diagnostics effectiveness. Larger scale studies might be relevant regarding the best use of natriuretic peptides in heart failure with preserved ejection fraction.

**Key words:** NT-proBNP, chronic heart failures, chronic dyspnea, diagnostic