



HAL
open science

L'utilisation des peptides natriurétiques en ambulatoire, enquête déclarative auprès des médecins généralistes des départements de l'Isère, de la Savoie et de la Haute-Savoie

Loé Legrand, Anne-Laure Mennetrier

► To cite this version:

Loé Legrand, Anne-Laure Mennetrier. L'utilisation des peptides natriurétiques en ambulatoire, enquête déclarative auprès des médecins généralistes des départements de l'Isère, de la Savoie et de la Haute-Savoie. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03434078

HAL Id: dumas-03434078

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03434078>

Submitted on 18 Nov 2021

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

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

Année 2021

**L'UTILISATION DES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES EN AMBULATOIRE,
ENQUÊTE DÉCLARATIVE AUPRÈS DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES DES
DÉPARTEMENTS DE L'ISÈRE, DE LA SAVOIE ET DE LA HAUTE-SAVOIE**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ : MÉDECINE GÉNÉRALE

Par: Mme Loé LEGRAND et Mme Anne-Laure MENNETRIER

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 16/11/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Professeur Patrick IMBERT

Membres :

Mme la Docteur Laurence POLETTI

M. le Docteur Farouk BENDAMENE

M. le Docteur Alban DEROUX (directeur de thèse)

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses, ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CORPS	NOM PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PII-PH	APEI Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BETRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	Urologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETIERE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PII-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Jean	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH	CESBRON Jean Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PII-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoit	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PII-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUEL Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DUBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Collin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETTRICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTELVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSEIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FONTAINE Eric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine Interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie

CORPS	NOM PRENOM	Discipline universitaire
PU-MG	IMBLER Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOURK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABIANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDLILLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEIOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECOIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAURON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
PR Ass. Méd	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAULH Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH émérite	RAMBLAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	REITHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafoëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérard	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine

PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale

MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Mis à jour le 01 Octobre 2021

Page 4 sur 4

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. ”

LISTE DES ABREVIATIONS

ALD : Affection Longue Durée	ICC : Insuffisance cardiaque chronique
ARA2: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	IEC: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
BNP: Brain Natriuretic Peptide	IRC: Insuffisance rénale chronique
BPCO: Bronchopneumopathie Chronique Obstructive	MG: Médecins généralistes
CV: Cardiovasculaire	NABM: Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
DFG : Débit de filtration glomérulaire	NT-proBNP: N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid
ECG : Électrocardiogramme	MR-proANP: Mid-Regional-pro-Atrial Natriuretic Peptide
ESC : European Society of Cardiology	OAP : Oedème aigu pulmonaire
ETT: Échographie transthoracique	PN : Peptides natriurétiques
EP: Embolie pulmonaire	RE.N.A.U : Réseau Nord Alpin des Urgences
FA: Fibrillation atriale	SAOS : Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
FE: Fraction d'éjection	SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche	VPN: Valeur Prédictive Négative
HAS : Haute Autorité de Santé	VPP: Valeur Prédictive Positive
HTA : Hypertension artérielle	
HTAP: Hypertension artérielle pulmonaire	
IC : Insuffisance cardiaque	
ICA : Insuffisance cardiaque aiguë	

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	9
II. PARTIE 1: REVUE DE LA LITTÉRATURE	11
A. LES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES	11
1) Molécule	11
2) Production	12
3) Elimination	12
4) Rôle	14
5) Différences entre BNP et NT proBNP	14
6) Facteurs qui influencent la concentration plasmatique des PN	16
7) Interprétation du dosage des peptides natriurétiques	20
B. PLACE DES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES EN MÉDECINE GÉNÉRALE	24
1) Prise en charge du dosage des peptides natriurétiques	24
2) Recommandations de la HAS sur le dosage des PN en ambulatoire	24
3) Recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC)	26
4) Ce qui se fait en pratique en médecine générale	27
C. INTÉRÊTS DE L'UTILISATION DES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES EN AMBULATOIRE DANS LA LITTÉRATURE	29
1) Diagnostic	29
2) Dépistage	30
3) Suivi des patients insuffisants cardiaques	32
4) Pronostic	32
5) Adaptation thérapeutique chez les insuffisants cardiaques	35
6) Conclusion	40
III. PARTIE 2 : L'ÉTUDE	41
Introduction	41
Matériel et Méthodes	42
Résultats	43
Discussion	50
Conclusion	54
IV. RÉSUMÉ	56
V. ANNEXES	57
VI. BIBLIOGRAPHIE	62
VII. REMERCIEMENTS	72

I. INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie fréquente avec une prévalence de 2,3 % dans la population française et qui s'élève à plus de 10 % chez les plus de 70 ans. Il s'agit d'une maladie de mauvais pronostic; elle est la cause de plus de 70 000 décès par an en France (1). Cette pathologie impacte fortement la qualité de vie : plus d'un patient sur deux atteint d'IC s'estime en "mauvaise" ou "très mauvaise santé" (contre 9 % chez les personnes sans IC) et se déclare fortement limité pour les activités de la vie quotidienne .

Le diagnostic d'IC repose sur des arguments cliniques, biologiques, et échocardiographiques (2).

Les peptides natriurétiques (PN) dont font partie les BNP et les NT-proBNP, sont des marqueurs biologiques d'IC. Ils sont synthétisés par les cardiomyocytes des ventricules en réponse à une surcharge volémique ou à une augmentation de la pression ventriculaire. Ils luttent contre l'augmentation des pressions du cœur par vasodilatation périphérique, par une action natriurétique et diurétique, et par une antagonisation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

Le dosage des PN sert surtout pour le diagnostic d'exclusion de l'IC du fait de leur forte valeur prédictive négative (VPN). Les PN font l'objet de nombreuses études pour élargir leur champ d'application (2),(3).

Leur dosage est largement employé à l'hôpital comme en ville. En 2020, le dosage des PN représentait 1,5 % de la part des remboursements des actes de biologie médicale, soit plus de 78 millions d'euros. Plus de 83 % des dosages se faisaient en ville(4),(5) .

Les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur l'utilisation des PN en ambulatoire datent de 2010 et réservent leur dosage à deux situations spécifiques; devant des symptômes atypiques évoquant le diagnostic d'insuffisance cardiaque chronique (ICC) ou suggérant une décompensation d'ICC (6).

Pourtant, la majorité des praticiens ressent un bénéfice à utiliser les PN dans toutes les étapes de la prise en charge des patients insuffisants cardiaques (7). Des thèses de médecine générale se sont intéressées à ce sujet. Elles montraient principalement une méconnaissance des recommandations par les médecins généralistes (MG). En effet, une étude a montré qu'en médecine de ville, 82,7 % des prescripteurs ne connaissaient pas les recommandations et 44,2 % évoquaient des motifs de prescription des PN hors recommandations (8).

Notre travail consiste à analyser les motifs de prescription relatifs au dosage des PN par les MG en ambulatoire afin de rechercher des pistes d'amélioration concernant leur utilisation.

II. PARTIE 1: REVUE DE LA LITTÉRATURE

A. LES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES

1) Molécule

Les PN constituent une famille de polypeptides ayant une action natriurétique et vasodilatatrice. Ils ont été découverts pour la première fois en 1981 au Canada (9). Ils regroupent :

- L'Atrial Natriuretic Peptide (ANP). Celui-ci représente plus de 95 % des PN dans la circulation sanguine (10). Il est exprimé majoritairement dans l'atrium droit et est sécrété en réponse à la distension des myocytes auriculaires. La forme active de l'hormone est l'ANP. La forme inactive est le NT-proANP, dont une sous-partie est le MR-proANP (11).
- Le Brain Natriuretic Peptide (BNP). C'est un polypeptide de 32 acides aminés, d'abord découvert dans le cerveau d'où sa dénomination, mais qui est en réalité d'origine cardiaque. Il est synthétisé et sécrété par les myocytes ventriculaires en réponse à l'étirement. La forme inactive du BNP est le NT-proBNP (12).
- Le C-type Natriuretic Peptide (CNP) est formé dans le cerveau et l'endothélium vasculaire (13),(12).

Nous nous intéressons ici aux BNP et NT-proBNP qui sont dosés en pratique courante. Nous évoquerons brièvement le MR-proANP dont l'utilisation est plus récente et moins répandue.

2) Production

Les PN existent sous forme de réserve : le pré-proBNP pour les PN de type B et le pré-proANP pour les PN de type A. La distension ventriculaire va entraîner le clivage de façon équimolaire du pré-proBNP en proBNP, et qui sera ensuite clivé en deux parties principales : une partie C terminale active, le BNP, et une partie N terminale inactive, le NT-proBNP (12).

Pour les peptides de type A, même principe: en réponse à la distension atriale, le proANP est clivé de façon équimolaire en NT-proANP (hormone inactive) et en ANP (hormone active). L'ANP a une demi-vie inférieure à 5 minutes tandis que le NT-proANP a une demi-vie de 60 à 120 minutes. Ainsi, le NT-proANP apparaît comme un marqueur plus fiable que l'ANP. On dose en pratique une sous partie du NT-proANP qui est le MR-proANP (mid-regional proANP) (11).

3) Elimination

25 % de la clairance des PN est liée à la filtration rénale (14). Le reste de leur élimination se fait par divers organes à débit sanguin élevé (15).

Dans le plasma, les BNP sont inactivés par l'endopeptidase neutre qui les hydrolyse au niveau de l'endothélium et d'autre part par la fixation à des récepteurs de type C (C pour "clearance"), fixation suivie d'une endocytose et d'une dégradation. La néprilysine est une endopeptidase neutre qui hydrolyse et inactive plusieurs peptides dont les PN. Les inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (dont le Sacubitril, inhibiteur de la néprilysine que l'on retrouve dans l'*ENTRESTO*®)

augmentent donc la concentration de l'hormone active et ainsi ses effets de vasodilatation et d'action natriurétique sont alors augmentés.

Les NT-proBNP sont éliminés essentiellement par voie rénale (16).

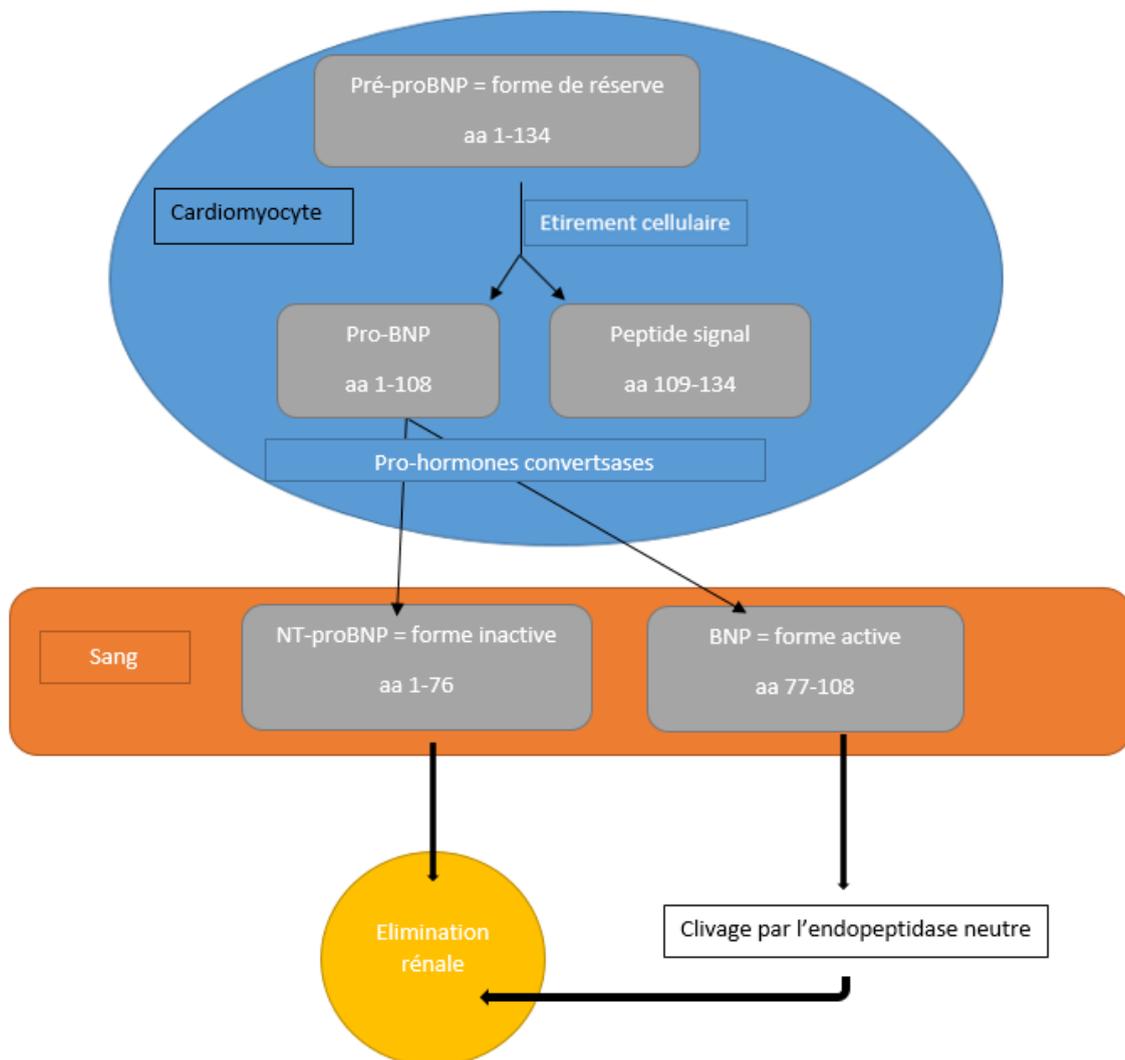


Figure 1: Production et élimination des peptides natriurétiques de type B

4) Rôle

Le rôle physiologique principal du BNP est de contrebalancer l'augmentation des pressions au niveau cardiaque, par vasodilatation périphérique, augmentation de la filtration glomérulaire (action diurétique), diminution de la réabsorption du sodium au niveau des tubules rénaux (action natriurétique), et inhibition du SRAA (17),(18). Ses actions compensent en partie la surcharge volémique de l'IC. Les PN sont ainsi de fidèles indicateurs de la souffrance cardiomyocytaire et constituent un reflet de la fonction ventriculaire. Ils sont augmentés en cas d'accroissement des pressions télédiastoliques ventriculaires gauches comme cela est le cas dans l'IC.

L'ANP a des propriétés biologiques similaires au BNP (11).

5) Différences entre BNP et NT proBNP

- Les BNP sont actifs physiologiquement. Ils ont une action rénale, vasculaire et hormonale. Les NT-proBNP n'ont pas d'action biologique connue (17).
- La demi-vie du BNP est de 20 minutes, celle du NT-proBNP est de 60 à 120 minutes (19).
- La voie d'élimination des NT-proBNP étant essentiellement rénale, les concentrations plasmatiques du NT-proBNP sont davantage affectées par l'insuffisance rénale que celles du BNP. Les variations du NT-proBNP seront mesurables à partir d'un intervalle de 12 heures. Le NT-proBNP est plus stable dans le temps que le BNP mais il est plus dépendant du débit de filtration rénale. Le BNP peut être éliminé directement par voie rénale mais il est principalement dégradé par l'endopeptidase neutre (20).

- Le taux sérique des NT-proBNP est plus important que celui des BNP ce qui conduit à moins d'imprécision dans les mesures (19).
- Pour le NT-proBNP, les kits de dosage sont standardisés. Ils utilisent les mêmes anticorps de capture. Les résultats sont donc comparables pour juger de l'évolution d'un patient donné quel que soit le laboratoire dans lequel ils ont été techniqués. Au contraire, les techniques de dosage du BNP donnent des résultats variables pour un même échantillon en fonction des anticorps utilisés. L'interprétation du dosage du BNP doit tenir compte des techniques de mesure. Ainsi, BNP et NT-proBNP ne sont pas interchangeables et les seuils d'interprétation diffèrent (21).
- Le NT-proBNP est plus stable que le BNP : à température ambiante le NT-proBNP se dégrade en 7 jours (10 jours à 4° C) alors que le BNP se dégrade en 4 heures. Le NT-proBNP est donc plus avantageux dans les cas où le transport des tubes est nécessaire (21).

	BNP	NT-proBNP
Demie-vie	20 minutes	60 à 120 minutes
Stabilité à température ambiante	4 heures	7 jours
Elimination	Clivage par endopeptidase neutre	Rénale sans clivage préalable
Activité	Biologiquement actif	Inactif
Technique de dosage	Variable d'un laboratoire à un autre	Kits standardisés

Tableau 1: Différences entre BNP et NT-proBNP

6) Facteurs qui influencent la concentration plasmatique des PN

Les causes d'élévation des PN sont multiples, ce qui en fait un marqueur très peu spécifique de l'IC. Voici les principales causes de leur élévation (22) :

<p>Causes cardiaques ICA et ICC Syndrome coronarien aigu Embolie pulmonaire Myocardite Hypertrophie ventriculaire gauche Cardiomyopathie (hypertrophiques ou restrictive) Valvulopathies Cardiopathies congénitales Tachyarythmie auriculaire et ventriculaire Contusion myocardique Cardioversion, choc par défibrillateur implantable Chirurgie cardiaque HTAP</p>	<p>Causes pulmonaires Syndrome de détresse respiratoire aiguë BPCO Pathologie pulmonaire avec retentissement ventriculaire droit.</p>
<p>Diminution de l'élimination Traitement par <i>ENTRESTO®</i> (sacubitril/valsartan) Insuffisance rénale aiguë ou chronique</p>	<p>Facteurs non modifiables Âge Sexe féminin</p>
<p>Autres Accidents vasculaires cérébraux Syndromes paranéoplasiques. Infection bactérienne sévère (incluant pneumonie et sepsis) SAOS Hémorragie sous-arachnoïdienne Brûlure sévère Anémies Cancers sous chimiothérapie</p>	<p>Causes métaboliques Diabète cétogène Maladie de Cushing ou prise de glucocorticoïdes Insuffisance hépato-cellulaire (surtout en cas de cirrhose avec ascite) Hyperthyroïdie Hyperaldostéronisme primaire. Maladie d'Addison</p>

Tableau 2: Facteurs d'élévation des peptides natriurétiques

L'insuffisance rénale est le facteur d'élévation des PN le plus important. Environ un tiers des patients ambulatoires atteints d'ICC a une dysfonction rénale

(23). Cette augmentation est due à une diminution de la clairance du peptide, mais aussi et surtout à la rétention hydrique éventuelle, à l'augmentation du risque de coronaropathie sévère ou d'IC consécutive à l'insuffisance rénale (24),(25). De ce fait, toute mesure de PN devrait être accompagnée d'une mesure de la créatinine plasmatique (26),(27). Pour obtenir une performance diagnostique optimale des PN, le cut off de détection de l'IC doit être augmenté lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min (25). Une fois que l'on utilise des seuils de référence ajustés en fonction de l'âge pour le NT-proBNP, aucun ajustement supplémentaire ne semble nécessaire. Pour le BNP, l'effet du dysfonctionnement rénal est globalement plus faible et l'augmentation du seuil d'exclusion à 200 pg/mL plutôt qu'à 100 pg/mL dans la dyspnée aiguë semble suffisant (25).

Le Réseau Nord Alpin des Urgences (RE.N.A.U) propose de multiplier par deux les valeurs seuils d'exclusion quand la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (28).

Chez les patients atteints de pathologies pulmonaires chroniques, la distinction clinique de la dyspnée sur une étiologie cardiaque ou pulmonaire peut être difficile. Chez les patients souffrant d'hypertension pulmonaire et de dysfonction ventriculaire droite comme dans la BPCO sévère, les niveaux de PN sont souvent dans la zone grise et occasionnellement dans la zone de diagnostic de l'IC, reflétant l'existence d'un stress majeur du ventricule droit (25,29-34). La précision des PN pour diagnostiquer l'IC est inchangée en présence d'une maladie pulmonaire préexistante (25,34).

Il est bien établi que la présence de fibrillation atriale (FA) ou de flutter auriculaire est associée à des concentrations plus élevées de PN (35). Chez les patients présentant une dyspnée d'apparition récente et une FA concomitante, l'IC est présente dans au moins 65 % des cas. Un stress myocardique subclinique doit être supposé chez ces patients chez qui, quel que soit le résultat de l'échocardiographie, l'IC est souvent plus grave et de plus mauvais pronostic (36). Un taux plasmatique encore plus élevé de PN chez les personnes atteintes de FA ou de flutter suppose qu'il est dû à la libération de peptides produits dans les atria. Une libération accrue d'origine ventriculaire due à un stress pariétal secondaire à la tachycardie est également possible (37).

Le sacubitril/valsartan (*ENTRESTO*®) semble affecter la concentration des PN éliminés par la néprilysine comme le BNP et l'ANP, directement par son effet pharmacologique inhibiteur de la néprilysine, et non seulement par son effet sur les pressions de remplissage intracardiaques (38–40). Des études sur l'effet du sacubitril/valsartan sur les concentrations de PN sont en cours. A ce stade le NT-proBNP est le biomarqueur de choix pour quantifier la gravité de l'IC et surveiller le pronostic chez les patients sous ce traitement (41).

La concentration de NT-proBNP augmente avec l'âge. Cette augmentation ne peut pas être attribuée uniquement à l'augmentation de la prévalence des pathologies cardiovasculaires (CV) et rénales dans cette population spécifique, car elle est également retrouvée dans les populations dites «saines» (42),(43). Mais

dans l'ensemble, le dysfonctionnement rénal et les comorbidités cardiaques semblent être les principaux déterminants de l'élévation des PN (27).

A pathologie équivalente et à âge identique, les concentrations de NT-proBNP sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Cette différence est faible comparée aux variations engendrées par les différentes affections CV. Il n'est pas recommandé d'adapter les valeurs seuil selon le sexe.

A contrario, les PN ont des valeurs inférieures à celles attendues dans:

- L'obésité.

Un IMC supérieur à 30 kg/m² s'accompagne d'une diminution des concentrations de NT-proBNP à la fois chez les sujets sains mais aussi chez les patients IC (44–47). Il y a une diminution linéaire des niveaux de PN avec l'augmentation de l'IMC. Pour optimiser la précision du diagnostic, il est raisonnable d'abaisser jusqu'à 50 % les concentrations seuil établies chez les patients obèses (48,49). Une concentration seuil de BNP très faible (< 50 pg/mL) doit être utilisée pour exclure une IC chez les patients obèses (50).

- L'oedème aigu pulmonaire (OAP) "flash".

Les taux de PN peuvent être relativement faibles chez les patients présentant des symptômes d'IC qui se développent brusquement comme c'est le cas dans l'OAP flash. L'intervalle de temps entre l'apparition des symptômes et la

mesure des concentrations de PN est si court qu'il précède la synthèse des PN (51). Le dosage est faussement bas s'il est réalisé précocément (< 2 h après le début des symptômes) (28).

- Lorsque l'IC est secondaire à une dysfonction en amont du ventricule gauche comme par exemple dans une sténose mitrale ou une régurgitation mitrale aiguë, les concentrations de PN peuvent être initialement faibles malgré la sévérité des symptômes. L'absence d'augmentation significative du stress de la paroi VG dans ces situations aiguës explique l'absence de production marquée de PN. Bien que les niveaux de PN puissent encore être supérieurs à la normale, ils n'augmenteront pas au même degré que lorsque l'IC survient avec une surcharge concomitante sur le ventricule gauche. De même, les anomalies péricardiques, telles que la constriction et la tamponnade, peuvent parfois provoquer des symptômes d'IC. Cependant, comme la paroi myocardique n'est pas anormalement sollicitée, les taux de PN sont généralement normaux (52,53).

7) Interprétation du dosage des peptides natriurétiques

Les PN sont inclus dans la définition de l'insuffisance cardiaque dans les recommandations de 2016 de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (2).

Type d'IC	IC à FEVG réduite (FEr)	IC à FEVG modérément réduite (FEmr)	IC à FEVG préservée (FEp)
Critère 1	Symptômes +/- signes	Symptômes +/- signes	Symptômes +/- signes
Critère 2	FEVG < 40 %	FEVG 41-49 %	FEVG > 50 %
Critère 3		1- BNP > 35 pg/mL et/ou NT-proBNP > 125 pg/mL 2- au moins 1 critère parmi: a- anomalie structurale HVG et/ou dilatation OG b- dysfonction diastolique	1- BNP > 35 pg/mL et/ou NT-proBNP > 125 pg/mL 2- au moins 1 critère parmi: a- anomalie structurale HVG et/ou dilatation OG b- dysfonction diastolique

Tableau 3: Critères diagnostiques dans l'insuffisance cardiaque non aiguë

Le seuil reconnu pour exclure une IC hors contexte aigu est de 35 pg/mL pour les BNP, 125 pg/mL pour les NT-proBNP. En Août 2021 sont ajoutés les MR-proANP avec un seuil de 40 nmol/L (22).

Combinés à l'échocardiographie, les PN permettent un diagnostic rapide et précis de l'IC et de ses phénotypes (54).

Chez des patients symptomatiques suspects d'IC, les études retrouvent une excellente valeur prédictive négative (VPN) au seuil de NT-proBNP < 125 pg/mL pour exclure une dysfonction ventriculaire gauche systolique (97 %), mais avec une valeur prédictive positive (VPP) nettement moins performante (44 %) (55,56).

La faible spécificité des PN ne permet pas d'établir le diagnostic d'IC y compris à des valeurs hautes, mais leur VPN élevée autorise à exclure le diagnostic d'ICC (57–59).

Dans la littérature, les données sur le MR-proANP sont plus rares que sur les peptides de type B, néanmoins sa valeur ajoutée dans le diagnostic de l'IC chronique serait similaire à celle des NT-proBNP (60).

Les PN peuvent être constamment élevés dans l'ICC et peuvent ne pas être représentatifs d'un changement hémodynamique aigu. La connaissance de la concentration individuelle de PN de chaque patient lorsqu'elle est stable aide à interpréter la concentration de ces marqueurs lorsque le patient présente des symptômes aigus : un changement de 50 % ou plus par rapport à la concentration stable suggère une décompensation (61,62). La mesure des PN n'est pas nécessaire à toutes les visites de suivi, mais doit être effectuée chaque fois qu'il y a un doute pour établir dans quelle mesure les symptômes rapportés sont liés à l'IC (63).

Dans la dyspnée aiguë, les concentrations seuil optimales des PN pour le diagnostic d'IC aiguë sont plus élevées que celles utilisées dans le diagnostic d'IC chronique car les pressions de remplissage sont plus fortes.

Comme les NT-proBNP sont corrélés de façon plus importante à l'âge et à la fonction rénale, des seuils d'exclusion de l'ICA en fonction de l'âge sont préférés avec une sensibilité à 90 % et une spécificité à 84 % (64). Ces valeurs sont rapportées dans le Tableau 4.

Certains auteurs suggèrent des valeurs seuil de NT-proBNP en fonction de l'âge pour exclure une IC en soins primaires plus basses que celles recommandées dans les recommandations américaines et par l'ESC (65):

- un seuil < 50 pg/mL chez les moins de 50 ans, la VPN s'élevant à 99,7 %
- un seuil < 75 pg/mL entre 50 et 75 ans pour une VPN à 96,8 %

- un seuil < 250 pg/mL chez les plus de 75 ans pour une VPN à 92,4 %

Des concentrations de NT-proBNP < 300 pg/mL ont une très forte VPN (98 %) dans l'ICA, et ceux indépendamment de l'âge (64,65).

valeurs seuil	NT-proBNP (pg/mL)			BNP (pg/ml)		
	Âge < 50	Âge 50–75	Age > 75	Âge < 50	Âge 50–75	Age > 75
<i>début aigu, patient avec dyspnée aiguë</i>						
IC peu probable	< 300			< 100 (bonne VPN)		
zone grise	300–450	300–900	300–1800	100–400		
IC probable	> 450	> 900	>1800	> 400 (bonne VPP)		
<i>début non aigu, patients peu symptomatiques</i>						
IC peu probable	< 125			< 35		
zone grise	125-600			35-150		
IC probable	> 600			> 150		

Tableau 4: Valeurs seuils des PN pour l'IC aiguë d'après l'ESC

Dans la dyspnée aiguë, des valeurs de PN «zone grise» sont présentes chez 20 % des patients et environ 50 % d'entre eux présenteront une IC aiguë. Les niveaux de zone grise sont beaucoup plus fortement associés à l'IC lorsque des caractéristiques cliniques concomitantes sont présentes et qu'il y a une IC connue (64). Toutefois, plus la concentration de PN est élevée, plus la probabilité que la dyspnée soit due à l'IC est élevée (25,66–68).

B. PLACE DES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES EN MÉDECINE GÉNÉRALE

1) Prise en charge du dosage des peptides natriurétiques

Le dosage des marqueurs cardiaques est inscrit à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et pris en charge par l'Assurance Maladie.

L'inscription des peptides natriurétiques (incluant BNP, NT-proBNP et ANP) à la NABM s'est faite en 2004, nomenclature B 100 à l'époque soit 27 € le dosage : 72 000 actes ont été remboursés entre février et décembre 2004 (69).

En 2010 lorsque la HAS a publié des recommandations sur les PN en médecine ambulatoire, le coût du dosage s'élevait à 22,95 € (cotation B 85) (70). En 2015, le dosage des PN représentait 1,7 % des dépenses des actes de biologie médicale et le remboursement s'élevait à 52 621 253 € (70). Le prix du dosage des PN a encore diminué depuis 2004, il coûte désormais 17,30 € (cotation B 64). En juillet 2021, 357 691 actes de dosage de PN en ambulatoire ont été remboursés, ce qui correspondait à 6 210 333 € (71).

2) Recommandations de la HAS sur le dosage des PN en ambulatoire

La prescription du dosage des PN ayant nettement augmenté depuis les années 2000, la HAS a dû se prononcer et a établi des recommandations à ce sujet en 2010. Elles n'ont pas été mises à jour depuis (72).

Voici ce que disent ces recommandations : *“Le dosage des peptides natriurétiques, BNP et NT-proBNP, doit être réservé en médecine ambulatoire à quelques situations spécifiques dans l'insuffisance cardiaque : devant des symptômes atypiques*

pouvant faire évoquer une ICC, ou pouvant faire évoquer une décompensation d'une ICC connue.” La HAS ne mentionne pas le MR-proANP.

La HAS stipule bien les cas où le dosage des peptides natriurétiques **n'est pas indiqué**. En particulier:

- Pas d'indication pour le dépistage d'une dysfonction ventriculaire gauche latente chez les patients asymptomatiques, qu'ils soient à haut risque CV ou non.
- Pas d'indication à but diagnostique devant un de tableau typique d'ICC. Dans cette situation, il faut orienter le patient vers un cardiologue.
- Pas d'indication du dosage à but pronostic de l'ICC. Il existe une corrélation entre la concentration de BNP et le pronostic, mais actuellement pas de corrélation entre la concentration et la modification de la prise en charge.
- Pas d'indication pour l'adaptation thérapeutique lorsque le traitement optimal est mis en place.
- Pas d'indication pour le suivi en cas de tableau typique.

Si les symptômes sont atypiques, le dosage des PN est possible. Des concentrations < 100 ng/l pour les BNP < 300 ng/l pour les NT-proBNP rendent le diagnostic d'IC peu probable. Des concentrations supérieures doivent conduire à une consultation chez le cardiologue.

Il est rappelé qu'il faut toujours prescrire le même marqueur (BNP ou NT-proBNP) pour le suivi d'un patient et qu'il faut toujours le doser dans le même laboratoire (pour les BNP surtout).

Dans le "guide de parcours de soins" de la HAS sur l'insuffisance cardiaque de 2014, les PN n'ont pas de place à titre systématique dans le bilan biologique initial, ni dans le suivi des patients. Leur dosage est discuté en cas de doute sur le diagnostic initial d'IC ou de décompensation d'IC. Une augmentation des concentrations d'au moins 50% de la valeur mesurée chez le patient stable dans le même laboratoire est en faveur d'une décompensation. Ils ne représentent pas un marqueur biologique de sévérité.

3) Recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC)

D'après les recommandations de l'ESC de 2016 sur le diagnostic et le traitement de l'IC aiguë et chronique, les PN peuvent être utiles en tant que test diagnostique initial. Des PN élevés, surtout en dehors d'un épisode aigu permettraient d'identifier les patients qui nécessitent une échographie cardiaque (2).

Donc contrairement à la HAS, l'ESC recommande de doser les PN même devant un tableau clinique typique d'IC.

Dans ces recommandations de 2016, le dosage des PN n'apparaissait pas dans le cadre du suivi des patients IC, ni dans l'évaluation pronostic ou encore comme guide dans l'adaptation du traitement chez l'IC.

L'ESC a publié en 2019 un guide pratique de l'utilisation des PN. Il en ressort notamment l'intérêt du dosage des PN pour le **diagnostic**, la **stratification du risque**, le **pronostic** et le **dépistage de l'IC**. Les MR-proANP sont évoqués (63).

En Août 2021, l'ESC a publié de nouvelles recommandations (73) sur le diagnostic et le traitement de l'IC. Les PN font de nouveau partie de l'algorithme diagnostique pour exclure l'IC chronique aux seuils suivants: BNP < 35 pg/mL, NT-proBNP < 125 pg/mL, ou MR-pro ANP < 40 pmol/L. (*recommandation classe I des PN avec un niveau B d'évidence*). Une concentration élevée est en faveur du diagnostic d'IC, elle est utile pour le pronostic (73,74) et permet de guider les investigations cardiaques.

Dans l'ICA, les PN devraient être mesurés si le diagnostic est incertain et s'ils sont accessibles. Des concentrations de BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 300 pg/mL et MR-proANP < 120 pg/mL rendent le diagnostic d'ICA improbable (35,64,65).

L'intérêt pronostic est reconnu dans les guidelines de l'ESC 2021.

4) Ce qui se fait en pratique en médecine générale

L'utilisation des PN en ville est devenue quantitativement plus importante depuis leur apparition. Le nombre de prescription a augmenté de façon statistiquement significative entre 2011 et 2014. Une étude qualitative réalisée en France en 2015 sur 20 MG à propos de leur prise en charge de l'IC comparée à leur même prise en charge en 2007 a mis en évidence une augmentation des prescriptions des PN (75). En 2020, le dosage des PN représentait 1,5 % de la part

de remboursement des actes de biologie médicale. Dans une analyse de données publiée en juin 2021 relative aux demandes de dosage de PN en Bretagne, 66 % des prescriptions étaient faites par des MG et 11 % par des cardiologues. 70,3 % des dosages de NT-proBNP concernaient les patients de plus de 75 ans (76).

Leur utilisation en pratique a été étudiée en soins primaires :

En Europe, une étude britannique évaluant l'adhérence des MG aux guidelines a montré que, parmi les patients présentant des symptômes suggestifs d'IC en soins primaires, environ un tiers d'entre eux a bénéficié d'un ECG ou d'un dosage de PN, et un tiers a été orienté vers un spécialiste. Les délais médians d'investigation des symptômes évocateurs d'IC ou d'orientation vers un spécialiste en soins primaires dépassaient considérablement les recommandations (respectivement 292 jours et 236 jours). Les conséquences étaient un retard diagnostique et un retard d'instauration des traitements de l'IC (respectivement 972 jours et 803 jours). En Grande Bretagne, le National Institute for Health and Care recommande un délai de 2 à 6 semaines pour orienter vers le spécialiste, faire le diagnostic et initier les traitements de l'IC. Les auteurs soulignaient la nécessité de soutenir les cliniciens dans le diagnostic de l'IC en soins primaires par un meilleur accès à l'investigation et à l'évaluation par un spécialiste pour obtenir une prise en charge rapide (77).

Dans une analyse qualitative belge de 2019, 14 MG furent interrogés sur leur stratégie diagnostique de l'IC chronique. Les PN étaient rarement cités en tant que tests diagnostics bien qu'ils soient mentionnés dans les guidelines. La plupart des MG savaient qu'il s'agissait d'un bon marqueur d'exclusion de l'IC, mais les autres

utilisations possibles n'étaient pas claires. Certains ne voyaient pas l'utilité des PN et admettaient qu'ils ne les exploitaient pas du tout. Certains ne savaient pas comment interpréter le taux de PN. Le manque de remboursement des PN en Belgique était aussi un frein à leur utilisation. A nouveau, les auteurs renaient que de favoriser l'accès aux PN et de convaincre les MG de leur valeur ajoutée dans le diagnostic de l'IC feraient partie des pistes d'amélioration dans le diagnostic de l'IC (78).

En France, des thèses de médecine générale ont été rédigées sur les PN en ambulatoire:

En 2017, les travaux du Dr Marc Antoine Néri ont décrit les pratiques de prescription du BNP aux urgences de Salon de Provence et en médecine de ville. Ils ont révélé qu'en médecine de ville, 82,7 % des prescripteurs ne connaissaient pas les recommandations et 44,2 % évoquaient des motifs de prescription du BNP hors recommandations (8).

En 2019, l'étude du Dr Hamza Chawki sur l'utilisation et la perception générale des PN par les MG a souligné que les praticiens percevaient un bénéfice de ces biomarqueurs; par intérêt décroissant dans le diagnostic, le dépistage, le suivi et le pronostic des patients IC (7).

C. INTÉRÊTS DE L'UTILISATION DES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES EN AMBULATOIRE DANS LA LITTÉRATURE

Étant facilement accessibles, y compris en médecine de ville, les PN de type B ont fait l'objet de nombreuses études pour élargir leur champ d'utilisation.

1) Diagnostic

Les études diagnostiques comparant les mesures des PN à un examen de référence de l'IC ont montré que les PN ont une valeur diagnostic très élevée (56,64,65). Les preuves actuelles soutiennent également fortement l'utilisation des PN en soins primaires pour l'évaluation correcte de l'IC (80–84). Leur accessibilité renforce la position du MG en fournissant des informations importantes pour lier les soins primaires et secondaires.

Des études contrôlées randomisées ont montré qu'un diagnostic plus précoce et plus précis d'IC a un impact économique favorable (85,86).

2) Dépistage

La prévention joue un rôle de plus en plus important dans les stratégies de prise en charge de l'IC. Il a été démontré que les PN sont un indicateur puissant et indépendant de l'apparition de l'IC et d'autres maladies CV (87). Pour plusieurs raisons, les PN apparaissent comme des candidats attrayants pour le dépistage de maladies infracliniques dans la population générale:

- Les maladies CV détectables par des niveaux élevés de PN sont courantes et entraînent une morbidité et une mortalité importantes (88).

- Les niveaux de PN peuvent être élevés au début de la maladie, ce qui permet une détection rapide avant l'apparition des symptômes (89).

- Le traitement précoce de la maladie latente avec par exemple des IEC améliore les résultats en empêchant le développement d'une IC à fraction d'éjection réduite symptomatique (90).

- Plusieurs études ont montré que le dépistage avec les PN peut s'avérer rentable d'un point de vue économique (85,86,91, 92,93).

Des études ont évalué l'utilisation des concentrations de PN pour identifier une dysfonction ventriculaire chez des sujets asymptomatiques (94–96). Dans l'étude STOP-HF, environ trois patients présentant des facteurs de risque CV ont dû être dépistés pour détecter un patient avec une concentration de BNP > 50 pg/mL (89). Dans l'ensemble, l'application du dépistage du BNP à l'aide de ce seuil spécifique dans la population STOP-HF a entraîné un rapport coût-efficacité favorable avec un gain de 1104 € par année de vie, une amélioration de la qualité de vie et les économies d'hospitalisations pour raisons CV compensaient l'augmentation des coûts des soins ambulatoires et en soins primaires (97).

Mais, en raison d'une sensibilité (26 à 98 %) et d'une spécificité (44 à 88 %) variables d'une étude à l'autre, les PN ne sont pas utilisables pour un dépistage systématique de dysfonction ventriculaire gauche systolique chez des sujets asymptomatiques dans la population générale.

La mesure des PN par les MG et les spécialistes dans les populations à haut risque CV comme les patients diabétiques ou hypertendus aide à l'initiation ciblée de mesures préventives, comme l'augmentation posologique des antagonistes du SRAA et, par conséquent, à prévenir ou à ralentir le développement de l'IC (63).

3) Suivi des patients insuffisants cardiaques

Les paramètres cliniques évocateurs d'une décompensation cardiaque peuvent être difficiles à identifier par leur manque de spécificité et par les comorbidités associées. Une augmentation de la valeur des PN d'au moins 50 % par rapport à l'état de stabilité clinique du patient est nécessaire pour soutenir que l'IC soit la cause de sa détérioration (63). Les valeurs des PN reflétant l'état cliniquement stable doivent être disponibles dans le dossier du patient à des fins de comparaison et devraient être mises à jour régulièrement (98). A noter qu'une modification de la concentration des PN sans modification de l'état clinique peut être le reflet d'une modification de la fonction rénale ou d'une modification de la fonction cardiaque qui n'a pas encore entraîné de symptôme ou de signe.

Des mesures en série des PN (comme le DFG dans l'IRC, l'HbA1c dans le diabète, ou la mesure de la tension artérielle à domicile) permettraient aux médecins d'éduquer, motiver et responsabiliser les patients atteints d'IC. Cette stratégie fournirait également des informations pronostiques utiles chez les patients atteints d'ICC (40,57,99,100).

4) Pronostic

Après hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë

La concentration des PN à la sortie d'hospitalisation pour ICA semble être le meilleur prédicteur de décès de cause cardiaque ou de réhospitalisation pour IC à un an. Elle est supérieure aux valeurs d'admission ou à la variation des concentrations entre l'admission et la sortie (101,102). Cette approche semble être plus rentable qu'un examen échocardiographique Doppler complet ou que les paramètres cliniques (103). La mesure doit se faire avant la sortie lorsque le statut opti-volémique semble avoir été atteint, et servira de référence pour la surveillance en ambulatoire. Elle permet d'individualiser la prise de décision sur la fréquence et l'intensité du suivi. Les patients présentant une réduction significative de la concentration de PN après un traitement aigu de l'IC sont susceptibles d'avoir un meilleur pronostic que les patients présentant des concentrations plus élevées ou qui ne baissent pas. Ces derniers méritent une surveillance étroite (104). Cependant, cette démarche est encore controversée, car un essai prospectif randomisé a montré des résultats neutres (105).

Une étude de pronostic a déterminé que la valeur de BNP à 350 ng/l a la meilleure spécificité et sensibilité avec une aire sous la courbe ROC à 0,80. Le risque de décès ou de ré-hospitalisation à 6 mois est de 74,9 % pour des BNP > 350 ng/l avant la sortie contre 12,7 % pour des valeurs < 350 ng/l (Hazard ratio=12,6 [5,7 à 28,1] p= 0,0001). Ce risque augmente pour des valeurs entre 350 et 700 ng/l (60 %, HR 5,1 [2,8 à 9,1]) et encore plus pour des BNP > 700 ng/L (92,7 %, HR 15,2 [8,5 à

27]), y compris après ajustement sur l'âge, le diabète, la FEVG, et l'utilisation de traitements inotropes (106).

Dans la population générale

Une large étude de cohorte prospective a montré qu'un doublement des NT-proBNP est associé significativement à une augmentation dans la population générale de la mortalité toute cause de 22 % et de la survenue d'évènements CV de 16 % (107).

Une autre étude pronostic danoise conforte ces constatations : un doublement des BNP augmente le taux de mortalité toutes causes de 32,3 % et de 28,6 % dans une sous-cohorte de 10824 patients sans insuffisance rénale sévère, diabète, anémie ou dysthyroïdie (108).

Chez les diabétiques

En 2019, l'ESC reconnaît la concentration de NT-proBNP < 125 pg/mL comme un facteur de bon pronostic CV à court terme chez les patients diabétiques et prédiabétiques. Inversement, un taux de NT-proBNP > 125 pg/mL s'est révélé être un facteur de mauvais pronostic chez les sujets diabétiques de type 2, et ce indépendamment de la microalbuminurie (109,110).

Plus spécifiquement, les PN sont marqueurs prédictifs du risque de complications microvasculaires, surtout des néphropathies (mais pas de rétinopathie) (109,110).

Chez les insuffisants cardiaques

En soins primaires, des NT-proBNP > 125 pg/mL chez les IC sont associés de façon statistiquement significative à un taux de mortalité plus important, et cette différence persiste après ajustement par l'âge, le sexe et la FEVG (55).

Stratification du risque d'embolie pulmonaire et de pneumonie

Chez les patients atteints d'embolie pulmonaire (EP) ou de pneumonie, la concentration de PN s'est avérée être un puissant prédicteur de décès. Les PN reflètent le stress cardiaque hémodynamique du cœur gauche et droit combiné. Les PN atteignent une précision pronostique similaire à celle des scores de risque multivariés complexes (111,112). La mesure des PN peut donc aider au triage approprié, à l'admission précoce dans une unité de soins intensifs, et à la prise en charge ambulatoire en cas de faible risque. Les lignes directrices de l'ESC stipulent que le dosage des PN doit être envisagé chez les patients atteints d'EP. Leur implication thérapeutique dans l'EP n'a pas encore été évaluée (113).

L'ESC note que la pertinence clinique des PN chez les patients atteints de pneumonie et le moment approprié de leur mesure devraient être abordés dans les recherches futures.

5) Adaptation thérapeutique chez les insuffisants cardiaques

Les thérapies de l'IC, telles que l'exercice physique, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes, les bêtabloquants, les diurétiques et la thérapie de

resynchronisation cardiaque ont toutes tendance à réduire de manière chronique la concentration de PN parallèlement à leurs avantages cliniques. La seule exception à cette règle est le traitement par sacubitril/valsartan, dans lequel la concentration des PN a tendance à augmenter modestement (114).

L'optimisation des thérapeutiques au cours du suivi du patient IC n'est pas toujours effective en pratique. Les bêta-bloquants et les IEC sont majoritairement prescrits, mais à des doses bien souvent insuffisantes par rapport aux doses cibles recommandées. Les différentes raisons évoquées sont multiples : patients considérés à tort comme stables, craintes des effets secondaires (hypotension, bradycardie, insuffisance rénale, hyperkaliémie...). Pour améliorer l'optimisation thérapeutique, l'utilité du dosage répété des PN au cours de l'IC a été évaluée et comparée à un suivi conventionnel dans plusieurs études randomisées, prospectives, multicentriques.

Pour autant, les sociétés américaines et l'ESC ne retiennent pas l'utilisation des PN pour la gestion thérapeutique de l'IC du fait des résultats divergents entre les études (2,3). En effet, certaines études montrent une réduction de la mortalité toutes causes confondues de 38 %, alors que d'autres montrent l'absence de bénéfice à l'adaptation du traitement en fonction des PN.

Trois paramètres importants semblent être déterminants dans cette disparité : la concentration cible des PN, l'âge et la valeur de la FEVG. Les interventions ne sont également pas uniformes, la durée de suivi et les critères de modifications varient.

Une des premières études à ce sujet est l'étude néo-zélandaise Troughton en 2000 qui a montré une diminution du nombre d'évènements CV chez les patients avec

une stratégie de suivi utilisant les BNP comparé à un suivi clinique simple (115). Ensuite l'étude française multicentrique STARS BNP en 2007 menée chez 220 patients insuffisants cardiaques ayant une FEVG <35 % comparant deux stratégies «prise en charge usuelle» versus «prise en charge guidée par dosage du BNP» a montré que le risque de mortalité ou d'hospitalisation pour IC était statistiquement diminuée ($p < 0,001$) dans le groupe BNP. La valeur cible des BNP était inférieure à 100 pg/mL et le suivi était rythmé par des visites espacées tous les 3 mois à partir du 3^{ème} mois (116).

Dans les études plus récentes, BATTLE-SCARRED et TIME-CHF en 2009, PRIMA I en 2010, les résultats étaient plus mitigés (117–119).

Le risque de décès et d'hospitalisation pour IC ne diminuait pas significativement mais dans une analyse pré-spécifiée en fonction de l'âge, il apparaissait malgré tout un bénéfice significatif chez les moins de 75 ans. Les études TIME-CHF et BATTLE-SCARRED suggèrent que l'utilisation des PN pour guider le traitement n'a pas d'intérêt chez les plus de 75 ans (117,118,120). Il a été constaté dans une analyse en sous-groupe de l'étude TIME-CHF qu'il y avait une augmentation non statistiquement significative du nombre d'effets indésirables (hypotension orthostatique et insuffisance rénale) chez les plus de 75 ans dont les modifications de traitements régissaient des concentrations de NT-proBNP (10,5 % vs 5,5 %, $p=0,12$).

Une méta-analyse de 2009 n'incluant pas ces 3 études conclut que l'adaptation thérapeutique selon les PN réduirait la mortalité toute cause de 31 % (121).

L'étude PROTECT en 2012 chez 151 patients insuffisants cardiaques à FEVG réduite comparant une optimisation thérapeutique guidée par les NT-proBNP avec

une valeur cible inférieure à 1000 pg/mL ou selon une prise en charge usuelle, a montré une réduction du risque d'évènements cardiaques de 52 % ($p=0,009$) dans le groupe pris en charge selon les NT-proBNP, essentiellement dûe à une réduction des IC, et ce même après 75 ans (122).

Plus récemment en 2016, l'étude GUIDE-IT a rapporté des résultats neutres sur les soins guidés par les NT-proBNP (105). Il s'agit à ce jour de la plus grande étude randomisée, incluant 894 sujets avec IC à FE réduite et traités avec soit un objectif NT-proBNP < 1000 pg/mL soit l'administration de soins habituels ne tenant pas compte des PN. A la suite d'un suivi médian de 15 mois, aucun bénéfice du suivi en fonction des NT-proBNP par rapport aux soins habituels n'a été observé (hazard ratio 0,98 ; $P = 0,88$). Cette stratégie de thérapie de l'IC guidée par NT-proBNP avait des coûts totaux plus élevés et n'était pas plus efficace que les soins habituels pour améliorer les résultats de la qualité de vie. Mais les patients ayant eu un suivi sans prendre en compte les PN ont eu une moyenne de visites médicales supérieure au cours du suivi, ont reçu des doses de médicaments similaires à celles du bras NT-proBNP et ont obtenu une réduction plus importante des concentrations de NT-proBNP par rapport à d'autres études sur ce sujet. Cela supposerait qu'un traitement d'intensité supérieure à la norme était administré aux personnes du bras de soins habituels et, à l'inverse, que le traitement dans le bras guidé par marqueurs cardiaques de l'étude GUIDE-IT n'était pas aussi agressif que le protocole annoncé par l'étude (123,124).

Une méta-analyse plus récente de 2016 comportant 18 études et portant sur l'adaptation des traitements en tenant compte des BNP en comparaison d'un suivi

conventionnel chez l'IC ne montrait pas clairement si le nombre de décès toutes causes confondues variait entre les deux groupes, idem lorsque l'analyse était stratifiée par l'âge (125).

Une étude bien menée sur la stratégie thérapeutique basée sur l'échographie cardiaque combinée au dosage des BNP a montré une augmentation de la survie de 12,5 % en comparaison à un groupe suivi seulement en fonction des symptômes, et de 40,7 % en comparaison à un groupe ayant un suivi non spécifique (126).

En outre, la compréhension actuelle des traitements de l'IC guidés par les PN sous-entend que le bénéfice de cette approche est le plus évident lorsque :

- Une faible concentration cible de PN est recherchée (BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 1000 pg/mL)
- Les thérapies sont ajustées pour atteindre ces objectifs
- Une modification de traitement n'aurait pas eu lieu si la mesure des PN n'avait pas été effectuée.

Prenant en compte ces paramètres, voici ce que CORDIAM recommande :

“L'optimisation du traitement se fera selon deux modalités. Si le BNP n'est pas aux valeurs cibles et que le patient présente toujours des signes congestifs, on privilégiera l'augmentation des doses de diurétiques de l'anse. Au contraire, si le patient ne présente plus de signes congestifs mais qu'il n'est toujours pas aux objectifs thérapeutiques, on optimisera l'utilisation des molécules recommandées dans l'insuffisance cardiaque et leur dose cible” (127).

6) Conclusion

Les PN ont leur place dans l'algorithme diagnostique de l'IC. Les taux de PN constituent un marqueur pronostique des événements CV dans la population générale (107), chez les patients ICC (128), et chez les diabétiques (109). L'optimisation du traitement de l'IC grâce au suivi des PN reste cependant débattu.

III. PARTIE 2: L'ÉTUDE

L'utilisation des peptides natriurétiques en ambulatoire, enquête déclarative auprès des médecins généralistes des départements de l'Isère, de la Savoie et de la Haute Savoie

INTRODUCTION

Les peptides natriurétiques de type B constituent un guide utile dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques. Ils sont facilement accessibles en médecine de ville et leur prescription en ambulatoire a augmenté ces dernières années (4).

La prescription du dosage des PN en ambulatoire selon les recommandations de la HAS en France est limitée à la seule situation de tableau atypique d'IC (72). Dans la littérature, de nombreuses études s'intéressent à d'autres champs d'application du dosage des PN. Ces biomarqueurs ont montré leur intérêt dans le diagnostic, le dépistage et le suivi de l'IC, en tant que marqueur pronostic, et, selon certaines études, ils permettraient aussi d'optimiser les traitements de l'IC (63).

Nous nous intéressons ici à l'utilisation du dosage des PN en ville par les MG.

L'objectif de cette étude est d'analyser les motifs de prescription des PN par les MG et d'évaluer l'adéquation des pratiques avec les recommandations actuelles concernant le dosage des PN en ambulatoire, en vue d'explorer des pistes d'amélioration des pratiques professionnelles.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive quantitative et déclarative par questionnaire informatisé.

Population étudiée:

La population cible était les MG des départements de l'Isère, de la Savoie et de la Haute Savoie.

La population source était des MG exerçants en libéral dans ces trois départements, recrutés à partir de notre carnet d'adresse personnel ou par l'annuaire puis par la méthode boule de neige (méthode de sondage déterminé par les répondants" ou "RDS").

Deux cents praticiens ont été sollicités.

Les critères d'inclusion étaient d'être médecin généraliste, installé ou remplaçant, thésé ou non, et d'exercer en libéral en Isère, Savoie, ou Haute-Savoie.

Les critères d'exclusion étaient les MG ayant une activité exclusivement hospitalière.

Le critère de jugement principal était d'analyser l'utilisation des PN par les MG afin d'identifier les situations dans lesquelles le dosage des PN est prescrit en médecine générale.

Les critères de jugement secondaires étaient d'évaluer la concordance entre les prescriptions et les recommandations et de rechercher des pistes d'amélioration concernant l'utilisation des PN par les MG en ambulatoire.

Nous avons élaboré un questionnaire informatisé de 22 questions s'articulant en deux parties. Il a été validé par notre directeur de thèse le Dr Alban Deroux. Le

questionnaire était anonyme, libre de participation et en respect du règlement général pour la protection des personnes (RGPD). Il ne collectait aucune donnée à caractère personnel. Le temps de remplissage était estimé à 5-10 minutes. Nous avons exploité la plate-forme Framiforms pour garantir des réponses anonymes et compatibles avec la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), dont nous avons obtenu l'autorisation en amont de la diffusion du questionnaire.

Le questionnaire est disponible en annexe (*Annexe I*).

La première partie du questionnaire abordait les habitudes de prescription du dosage des PN.

Une seconde partie évaluait la connaissance des MG des recommandations sur les PN et leurs avis concernant leur utilisation.

Un message explicatif accompagnait le questionnaire. Il mentionnait notre projet de thèse et le but de notre étude. Il spécifiait également le caractère anonyme des réponses et l'absence de recueil de données personnelles.

Le questionnaire a été envoyé une première fois en mars 2021. Nous avons relancé les destinataires à trois reprises en mai, juin et juillet en invitant les participants à diffuser le questionnaire à leurs pairs. Nous avons clôturé le recueil des réponses du questionnaire, extrait et analysé les données en août 2021.

Les données furent recueillies par les deux évaluateurs sous forme brute via le logiciel Excel et sous forme de graphiques descriptifs. Nous avons fait une analyse statistique univariée avec l'outil d'analyse de statistique du logiciel de Framiforms.

RÉSULTATS

Nous avons obtenu 73 réponses sur les 200 praticiens sollicités, soit un taux de participation de 36.5 %.

Habitudes de prescription :

74 % (54/73) des MG interrogés utilisaient des bilans biologiques standardisés dans leur pratique courante. Pour 20 % (11/54) d'entre eux, les PN étaient intégrés à un bilan standardisé.

78 % (57/73) des prescripteurs utilisaient les NT-proBNP, 5 % (4/73) utilisaient préférentiellement les BNP et 16,4 % (12/73) exploitaient indifféremment l'un ou l'autre.

2 % (2/73) des praticiens estimaient le coût du dosage des PN à moins de 10 €, 48 % (35/73) entre 10 et 20 €, 30 % (22/73) entre 20 et 30 € et 19 % (14/73) à plus de 30 €.

68 % (49/73) des MG déclaraient baser généralement leur pratique médicale sur les recommandations de la HAS.

Les autres ressources et supports énoncés en texte libre étaient:

- La revue Prescrire (3 MG)
- Les consignes et les avis du cardiologue référent du patient (3 MG)
- Les collègues des enseignants de spécialités (2 MG)

- Les formations réalisées par des cardiologues universitaires
- La Société Française de Cardiologie
- Les sociétés savantes américaines
- Les groupes de PAIR
- Les PrepECN
- Les Formations MG France
- Le bon sens

52 % (38/73) des MG estimaient prescrire les dosages de PN en dehors des recommandations HAS : ils étaient 84 % (62/73) à ne pas connaître les recommandations HAS sur l'utilisation des PN en ambulatoire, et 42 % (28/73) estimaient que ces recommandations de 2010 étaient obsolètes.

90 % (66/73) des MG dosaient les PN devant un tableau atypique d'IC avec un doute diagnostique et 89 % (65/73) en cas de signes cliniques d'IC. L'ensemble des données sont résumées dans la *Figure 2*.

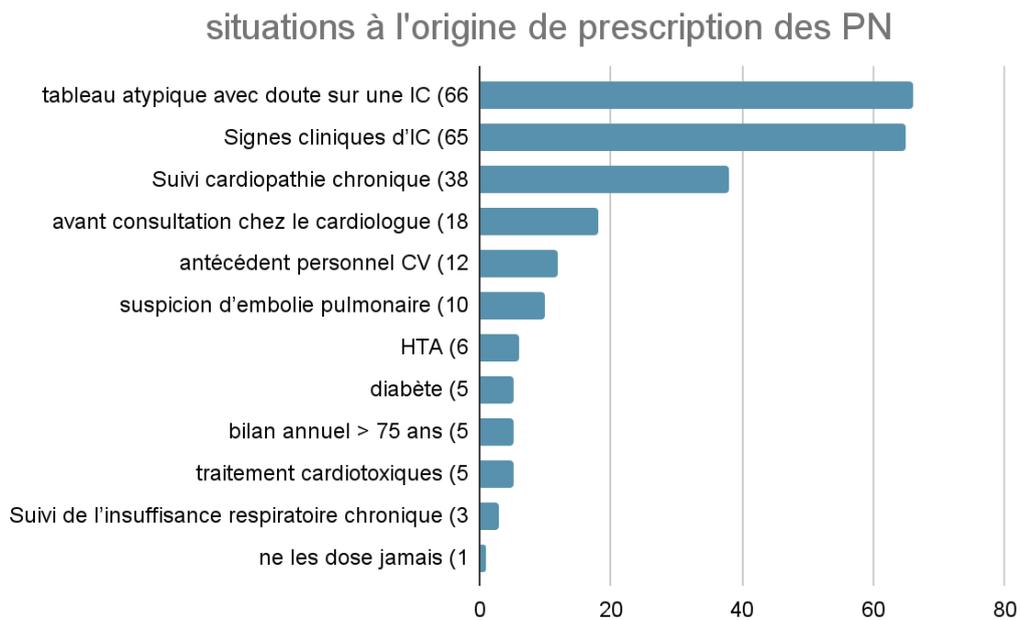


Figure 2: Situations à l'origine des prescriptions des peptides natriurétiques

Concernant l'utilité du dosage des PN dans l'IC, 81 % (59/73) des MG se servaient des PN pour le diagnostic de l'ICA, 55 % (40/73) pour le diagnostic de l'IC paucisymptomatique, 52 % (38/73) pour le suivi des patients ICC, 41 % (30/73) pour adapter les traitements, 38 % (28/73) pour le diagnostic d'ICC, 26 % (19/73) pour le dépistage de l'IC asymptomatique et 19% (14/73) pour leur valeur pronostic.

Ces données sont résumées dans la *Figure 3*.

situations à l'origine de prescription des PN dans l'IC

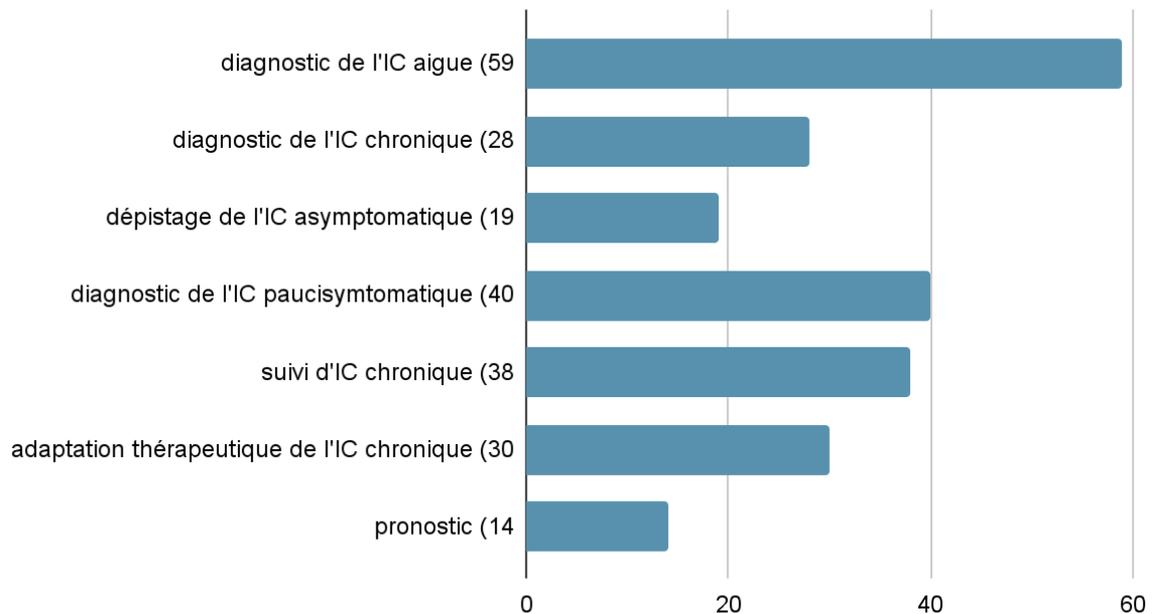


Figure 3: Situation à l'origine du dosage des peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque

Sur les 49 MG qui déclaraient baser leur pratique sur les recommandations HAS, 20 % (10/49) déclaraient connaître les recommandations sur le dosage des PN, 55 % (27/49) pensaient que la majorité de leurs prescriptions de PN étaient conformes aux recommandations, et 45 % (22/49) pensaient prescrire hors recommandations.

8 % (6/73) des médecins déclaraient à la fois baser leur pratique sur les recommandations HAS, connaître les recommandations HAS sur les PN, et prescrire selon les indications des recommandations. Sur ces 6 MG, tous les dosaient pour le diagnostic de l'IC aiguë, 67 % (4/6) pour le diagnostic de l'IC paucisymptomatique,

50 % (3/6) les dosaient pour le diagnostic de l'IC chronique, l'adaptation thérapeutique et le suivi, 33 % (2/6) pour le diagnostic de l'IC et 17 % (1/6) pour le pronostic.

27 % (3/11) des médecins qui déclaraient connaître les recommandations HAS les trouvaient obsolètes, contre 40 % (25/62) chez ceux qui admettaient les ignorer, la différence entre les deux groupes n'était pas significative ($p=0,57$).

Parmi les médecins qui pensaient que leurs prescriptions de PN correspondaient aux recommandations HAS, 82 % (28/34) les utilisaient pour le diagnostic de l'IC aiguë, 56 % (19/34) pour le suivi de l'IC, 53 % (18/34) pour l'adaptation thérapeutique chez les IC, 41 % (14/34) pour le diagnostic de l'IC chronique, 23,5 % (8/34) pour le dépistage et 18 % (6/34) pour le pronostic d'IC.

Parmi les médecins qui pensaient que leurs prescriptions ne correspondaient pas aux recommandations, 79 % (30/38) les dosaient pour le diagnostic de l'IC aiguë, 47 % (18/38) pour le suivi de l'IC, 37 % (14/38) pour le diagnostic de l'IC chronique, 29 % (11/38) pour l'adaptation thérapeutique et le dépistage, 21 % (8/38) pour le pronostic d'IC.

Il n'existait aucune différence statistiquement significative sur l'utilisation des PN entre les praticiens qui déclaraient connaître les recommandations versus ceux qui disaient les ignorer ($p=0,909$).

77 % (56/73) des MG faisaient suivre tous leurs patients IC par un cardiologue.

Parmi eux, 16 % (9/56) dosaient les PN dans leur bilan standardisé contre 15 % (11/54) chez l'ensemble des MG : il n'y avait pas de différence statistiquement significative ($p=0,89$). 18 % (10/56) d'entre-eux utilisaient les PN pour le pronostic.

48 % (35/73) des MG trouvaient que les PN avaient une valeur ajoutée pour le suivi des patients ICC comparé à l'évaluation clinique simple. 49 % (36/73) n'y voyaient pas de bénéfices.

A propos du dosage régulier des PN pour le suivi des patients diabétiques ou ayant des comorbidités CV : 62 % (45/73) des MG n'en voyaient pas l'utilité. Les arguments étaient : l'absence de modification thérapeutique suite aux résultats pour 66 % d'entre-eux (30/45), le coût et la multiplication des examens complémentaires pour 57 % (26/45), l'angoisse du patient liée aux résultats chez 35 % des MG (16/45).

37 % (27/73) des MG retrouvaient un intérêt au dosage régulier des PN chez les patients à risque CV pour les raisons suivantes : modification thérapeutique 77 % (21/27), orientation vers un spécialiste 59 % (16/27), initiation d'un traitement 22 % (6/27), autre 3,7 % (1/27).

Pour une meilleure utilisation des PN en ambulatoire:

70 % (48/73) des MG interrogés pensaient qu'un score clinique serait utile pour savoir à quel moment doser les PN.

80 % (58/73) des MG trouvaient utile d'avoir une valeur de PN à la sortie d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque.

67 % (49/73) des MG n'auraient pas moins recours aux PN si l'accès à une consultation chez le cardiologue ou à l'échographie cardiaque était plus facile.

81 % (59/73) des MG étaient favorables à une intervention sur la prise en charge de l'IC.

94 % (68/73) des MG étaient favorables à une intervention sur le bon usage des PN. A la question : "Trouvez-vous utile à votre pratique une intervention sur le bon usage des BNP, sur une échelle de 1 à 5?", 91 % (67/73) ont répondu la valeur de 3, 4 ou 5, et 9 % (6/73) ont répondu 1 ou 2, la médiane est de 4 avec un intervalle de confiance à 95 % à (3,577 ; 4,023).

DISCUSSION

La majorité des MG interrogés affirmait se référer aux recommandations de la HAS dans leur pratique courante. Bien qu'un grand nombre de praticiens confiait ne pas connaître les recommandations sur le dosage des PN en ambulatoire, 90 % d'entre-eux les dosaient devant un tableau atypique d'IC avec un doute diagnostique, ce qui correspond à la seule indication proposée par les directives de la HAS de 2010. Cependant la majorité des motifs de prescriptions énoncés restent hors de cette indication. Cela peut s'expliquer par une méconnaissance des

recommandations sur les PN mais aussi d'une application du dosage des PN plus élargie en pratique : confirmation d'un diagnostic clinique d'ICA et d'ICC, pour l'adaptation thérapeutique, pour le dépistage de l'IC, à visée pronostic, pour le suivi des patients IC ou avec des comorbidités cardiovasculaires...

La méconnaissance des recommandations est ici mise en évidence : sur les 8% des médecins (6/73) qui déclaraient à la fois baser leur pratique sur les directives de la HAS, connaître les recommandations HAS sur les indications du dosage des PN et qui considéraient leurs prescriptions conformes à ces recommandations, tous prescrivait des PN dans des situations hors recommandations, sans différence significative par rapport aux médecins qui répondaient ne pas les connaître.

Toutefois, certaines circonstances de prescriptions des PN sont en accord avec les guidelines plus récentes de l'ESC sur l'utilisation des PN (63) et les nouvelles recommandations ESC publiées le 27 août 2021 sur le diagnostic et le traitement de l'IC (22).

42% (28/73) des MG trouvaient les recommandations HAS obsolètes. Ils énuméraient également d'autres supports d'informations médicales sur lesquels ils s'appuyaient, entre-autre la revue indépendante *Prescrire* et les sociétés savantes françaises et américaines de cardiologie. Ils notaient avoir conscience que les groupes d'experts se basaient parfois sur les recommandations de la HAS. Ils se reposaient aussi sur le cardiologue référent du patient pour guider leurs prescriptions.

La quasi-totalité des MG utilisait les PN, un seul des MG déclarait ne jamais les doser. Pour une partie d'entre-eux, les PN étaient intégrés à un bilan biologique standardisé. Environ la moitié des participants avaient une bonne estimation du coût

des PN, les autres surestimaient leur coût. On peut imaginer que le coût du dosage des PN est un facteur pris en considération pour la prescription du dosage, c'est d'ailleurs un des arguments mis en avant chez 72 % des MG qui ont jugé que les PN n'avaient pas de plus-value chez les patients porteurs de comorbidités CV ou de diabète.

Les difficultés d'accès des patients à une consultation cardiologique ou à une échographie cardiaque n'apparaissaient pas comme étant un argument prépondérant qui justifiait le dosage des PN.

La majorité ne considérait pas le dosage régulier des PN utile pour le suivi des patients diabétiques ou ayant des comorbidités cardiovasculaires. L'argument principal était l'absence de modifications thérapeutiques consécutives au seul chiffre des PN, tandis que ceux qui trouvaient le dosage des PN utile s'en servaient justement principalement pour modifier le traitement. Cette division est retrouvée dans les différentes études référencées à ce jour sur l'intérêt des PN dans l'adaptation des traitements chez les IC (105,116–119,121,122,125). L'avis sur la question de la valeur ajoutée des PN en comparaison au suivi clinique simple chez les ICC est mitigé. Il est rapporté dans la littérature que la combinaison des symptômes de l'IC et d'une élévation des PN d'au moins 50 % par rapport à la valeur de PN à l'état de stabilité du patient pourrait avoir une pertinence clinique (63).

De ces résultats, nous pouvons imaginer des pistes qui tendent vers une meilleure utilisation des PN :

De très nombreuses études ont été publiées au cours de la dernière décennie et les nombreux intérêts du dosage des PN en particulier chez les IC rendent caduques les recommandations de la HAS. Les très récentes recommandations de l'ESC sur l'IC pourraient être l'occasion de les actualiser.

Les MG approuvent la suggestion de participer à des formations et des interventions sur la prise en charge des IC en clarifiant l'usage des PN en pratique. Une fois encore l'actualisation des guidelines européennes sur l'IC pourrait être propice à de telles démarches.

L'édification de recommandations claires sur la conduite à tenir en termes de modification thérapeutique selon le taux de PN pourrait guider les praticiens. Mais comme nous l'avons vu, le sujet reste discuté et de nouvelles études sont en perspective pour étayer cette indication.

Il n'existe à ce jour aucun score clinique permettant de poser l'indication d'un dosage de PN.

Notre étude comporte plusieurs biais:

Premièrement, il existe un biais de déclaration du fait de la nature de l'enquête. Les MG interrogés peuvent déformer la réalité de manière consciente ou inconsciente.

Ensuite, il existe un biais de sélection car le questionnaire a été diffusé aux MG à partir d'adresses de messagerie électronique issues de nos carnets d'adresses personnels et professionnels. L'échantillon des participants n'est donc pas représentatif de tous les MG de l'Isère de la Savoie et de la Haute-Savoie.

Par ailleurs, nous avons obtenu un taux de participation de 36.5 %, ce qui peut constituer un biais d'inclusion car ceux qui ont répondu au questionnaire sont

probablement plus intéressés à l'utilisation des PN que ceux qui n'y ont pas répondu.

Du fait du caractère anonyme des réponses et de l'absence de données individuelles des participants, nous ne disposons d'aucune information concernant les participants, notamment en ce qui concerne leur lieux d'exercice (rural, semi-rural, ville, accessibilité des spécialistes, population gériatrique...). On peut supposer qu'il existe une utilisation plus importante des marqueurs cardiaques en zone rurale, dans les zones où l'accès au cardiologue est difficile et chez les patients âgés pour qui la présentation clinique de l'IC est plus subtile. Presque un quart (17/73) des MG interrogés ne faisaient pas suivre tous leurs patients IC par un cardiologue. Néanmoins la difficulté d'accès aux spécialistes et à l'échographie transthoracique n'apparaissait pas être un facteur motivant le dosage des PN.

La compréhension de certaines questions de l'étude a pu être erronée.

Les réponses au questionnaire ne sont pas toutes exhaustives (certains enquêtés n'ont pas répondu à toutes les questions).

Cette étude est d'une faible puissance en raison du faible nombre de réponses recueillies. La diffusion du questionnaire était limitée, elle n'a pas pu être relayée par les organismes professionnels (conseils départementaux de l'ordre des médecins, Union Régionales des Professionnels de Santé Libéraux) ni par la faculté de médecine. C'est la raison pour laquelle nous avons procédé à la diffusion du questionnaire à partir de nos carnets d'adresses. Toutefois le nombre de participants était une fois et demie plus élevé et le taux de participation trois fois plus important que ceux des thèses de médecine générale apparentés à ce sujet.

Les résultats sont concordants avec les travaux publiés sur le sujet en mettant en évidence une méconnaissance des PN et une inadéquation entre les pratiques professionnelles et les recommandations de la HAS sur le dosage des PN en ambulatoire (7,8,78).

CONCLUSION

La globalité des MG a recours aux PN en pratique courante et les recommandations établies par la HAS sur le dosage des PN en ambulatoire leur sont méconnues. Ils les utilisent “hors recommandations”, dans toutes les étapes de la prise en charge des patients insuffisants cardiaques; dans le dépistage, le diagnostic, le pronostic, l’adaptation thérapeutique et la surveillance. Leurs prescriptions effectives sont en effet plus larges que les indications retenues par la HAS qui sont elles très restreintes comparées aux données de la littérature et aux récentes recommandations de l’ESC. Il y a actuellement un manque de lignes directrices à jour à destination des praticiens sur l’utilisation des PN en ambulatoire. Les MG interrogés sont demandeurs de formations sur la prise en charge de l’IC qui inclurait une clarification sur le bon usage des PN. On pourrait imaginer l’élaboration d’un score clinique facilitant leur utilisation ou de protocoles d’adaptation thérapeutique selon le taux de PN.

RÉSUMÉ

Objectif : Analyser l'utilisation du dosage des PN par les MG en ambulatoire.

Matériel et méthode : Etude observationnelle descriptive. Enquête déclarative par questionnaire informatisé sur la plateforme en ligne Framiforms.

Les participants inclus étaient les MG exerçant en Isère Savoie et Haute-Savoie ayant une activité ambulatoire, non hospitalière.

Le critère d'évaluation principal était l'analyse des situations dans lesquelles les PN sont prescrits. L'analyse était réalisée en univariée.

Les critères d'évaluation secondaires étaient l'adhésion aux recommandations HAS, et de proposer des pistes d'amélioration des pratiques.

Résultats : 73 MG ont participé. Sur le critère d'évaluation principal, l'étude montrait une utilisation des PN pour le diagnostic d'IC (90 %), pour le suivi des ICC (52 %), pour l'adaptation thérapeutique (41 %), le dépistage de l'IC (26 %) et à visée pronostic (19 %). Les résultats sur les critères secondaires montrent une méconnaissance des recommandations pour 80 % des MG, et des prescriptions hors recommandations dans 52 % des cas.

Conclusion :

Cette étude montre une utilisation du dosage des PN en ambulatoire par les MG plus large que les indications dictées par la HAS. Des formations sur l'IC à destination des MG, des protocoles d'adaptation de prise en charge en fonction des PN, voire l'édification d'un score clinique pourraient représenter des pistes d'amélioration de l'utilisation de ces biomarqueurs.

IV. ANNEXES

Questionnaire sur l'utilisation du dosage des peptides natriurétiques (PN) par les médecins généralistes en ambulatoire

Analyse des pratiques

1. Dans votre pratique habituelle, vous arrive-t-il de prescrire des bilans biologiques standardisés? (pré-enregistrés dans votre logiciel de prescription par exemple).
 OUI NON
2. Si oui, les peptides natriurétiques (BNP / NT-proBNP) font-ils partie de certains de vos bilans standardisés?
 OUI NON
3. Utilisez-vous préférentiellement les BNP ou les NT-proBNP? Pour quelle(s) raison(s)?
 BNP Pourquoi:
 NT-proBNP Pourquoi:
 indifféremment
4. Dans quels cas dosez-vous les peptides natriurétiques?
 - Signes cliniques d'insuffisance cardiaque (droite, gauche ou globale) dyspnée - asthénie - OMI - prise de poids - turgescence jugulaire - RHJ - crépitants - hépatomégalie
 - Suspicion d'embolie pulmonaire
 - Tableau atypique d'insuffisance cardiaque avec doute diagnostic
 - Antécédents cardiovasculaires personnels

- Antécédents cardiovasculaires familiaux
- Bilan annuel pour les patients de plus de 75 ans
- Diabète
- HTA
- Suivi de cardiopathie chronique (ischémique, rythmique, congénitale, valvulopathie...)
- Suivi d'une insuffisance respiratoire chronique
- Suivi d'une insuffisance rénale chronique
- Avant une consultation chez un cardiologue
- Traitement cardiotoxique en cours ou révolus (notamment chimiothérapie)
- Autres, précisez:

5. A propos de l'insuffisance cardiaque (IC), pensez-vous qu'il est utile de doser les peptides natriurétiques dans :

- Le diagnostic de l'IC aiguë?
- Le diagnostic de l'IC chronique?
- Le dépistage de l'IC asymptomatique?
- Le diagnostic de l'IC paucisymptomatique?
- Le suivi de l'IC chronique?
- L'adaptation thérapeutique de l'IC chronique?

Le pronostic ?

Autres, précisez : ...

6. D'après-vous combien coûte un dosage de peptide natriurétique?

Moins de 10 € Entre 10 et 20 € Entre 20 et 30 € Plus de 30 €

7. Vos patients insuffisants cardiaques chroniques sont-ils tous suivis par un cardiologue?

OUI

NON

Amélioration des pratiques

8. Basez-vous votre pratique sur les recommandations HAS?

OUI

NON

Ou plutôt d'autres recommandations? De quelles sources?

9. Connaissez-vous les recommandations HAS concernant les indications de dosage des peptides natriurétiques?

OUI

NON

10. Pensez-vous que la majorité de vos prescriptions de peptides natriurétiques correspondent aux recommandations HAS?

OUI

NON

11. Pensez-vous que les recommandations HAS de 2010 soient obsolètes ?

OUI

NON

12. Pensez-vous que les BNP aient une valeur ajoutée dans le suivi des insuffisants cardiaques chroniques par rapport à la clinique (score NYHA, poids, tension artérielle)?

OUI

NON

13. Pensez-vous que le dosage régulier des PN permette d'améliorer la prise en charge de vos patients porteurs de morbidités cardiovasculaires ou de diabète?

OUI

NON

14. Si oui comment?

- Initiation de traitement
- Modification de traitement
- Orientation plus rapide vers un spécialiste
- Autres, précisez:

15. Si non pourquoi?

- Multiplication des examens complémentaires
- Angoisse du patient liée aux résultats
- Absence de modification des thérapeutiques dans les suites
- Coût
- Autres, précisez:

16. Pensez-vous qu'un score clinique puisse être utile pour savoir quand doser les BNP? (comme le score de Genève ou de Wells pour les D-Dimères dans l'EP)

OUI

NON

17. Trouvez-vous utile d'avoir un chiffre de BNP à la sortie d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque?

OUI

NON

18. Auriez-vous moins recours aux BNP s'il était plus facile d'obtenir une consultation chez un cardiologue / une échographie transthoracique?

OUI

NON

19. Seriez-vous favorable à une intervention sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque?

OUI : quel type d'intervention?

NON

20. Seriez-vous favorable à une intervention sur le bon usage des BNP?

OUI : quel type d'intervention?

NON

21. Trouvez-vous utile à votre pratique une intervention sur le bon usage des BNP, sur une échelle de 1 à 5? (entourez le chiffre correspondant)

1 2 3 4 5

22. Avez-vous des suggestions pour une meilleure utilisation des peptides natriurétiques?

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Insuffisance cardiaque [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaire-s-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque>
2. P P, Aa V, Sd A, H B, Jgf C, Ajs C, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* [Internet]. 14 juill 2016 [cité 2 oct 2021];37(27). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206819/>
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 15 oct 2013;62(16):e147-239.
4. Actes de biologie médicale - Biol'AM - en 2020 | L'Assurance Maladie [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/actes-biologie-medicale-biolam-2020>
5. Tableaux récapitulatifs des taux de remboursement [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/tableau-recapitulatif-taux-remboursement/tableau-recapitulatif-taux-remboursement>
6. Dosage des marqueurs cardiaques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2975256/fr/dosage-des-marqueurs-cardiaques
7. Chawki H. Mise au point sur l'utilisation des peptides natriurétiques (BNP et NT-PROBNP) dans la prise en charge des insuffisances cardiaques en médecine de ville [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paris Diderot - Paris 7 (1970-2019). UFR de médecine; 2019.
8. Neri M-A. Evaluation des pratiques professionnelles relatives à la prescription du biomarqueur BNP au service d'accueil des urgences de Salon de Provence ainsi qu'en médecine de ville chez les médecins généralistes de la région de Salon de Provence [Thèse d'exercice]. [2012-....., France]: Aix-Marseille Université. Faculté de médecine; 2017.
9. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 18 déc 2007;50(25):2357-68.
10. Vesely DL. Atrial natriuretic peptide prohormone gene expression: hormones and diseases that upregulate its expression. *IUBMB Life*. mars 2002;53(3):153-9.
11. Yagmur E, Scaer JH, Koek GH, Weiskirchen R, Trautwein C, Koch A, et al. Elevated MR-proANP plasma concentrations are associated with sepsis and predict mortality in critically ill patients. *J Transl Med*. 12 déc 2019;17(1):415.
12. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(191):341-66.
13. Peptides natriurétiques, ANP, BNP et CNP [Internet]. Pharmacorama. 2015 [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-peptides-vaso-actifs/peptides-natriuretiques-anp-bnp-cnp/>
14. van Kimmenade RRJ, Januzzi JL, Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA, et al. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type

- natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol.* 10 mars 2009;53(10):884-90.
15. Palmer SC, Yandle TG, Nicholls MG, Frampton CM, Richards AM. Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma. *Eur J Heart Fail.* sept 2009;11(9):832-9.
 16. Inhibiteurs de la néprilysine/antagonistes de l'angiotensine II [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/traitements-de-l-anemie-les-points-essentiels-2>
 17. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 1 févr 2006;69(2):318-28.
 18. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an « emergency » cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest.* sept 1995;96(3):1280-7.
 19. Ray P, Arthaud M, Birolleau S, Isnard R, Lefort Y, Boddaert J, et al. Comparison of brain natriuretic peptide and probrain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in patients aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc.* avr 2005;53(4):643-8.
 20. Jourdain P. BNP, NT-Pro-BNP - quel peptide. 2006;4.
 21. rapport_marqueurs_cardiaques.pdf [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/rapport_marqueurs_cardiaques.pdf
 22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 21 sept 2021;42(36):3599-726.
 23. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1 mars 2000;35(3):681-9.
 24. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hoes AW, Hillege HL, Kragten JA, et al. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* août 2007;9(8):787-94.
 25. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation.* 23 juill 2002;106(4):416-22.
 26. Luchner A, Hengstenberg C, Löwel H, Riegger GAJ, Schunkert H, Holmer S. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertens Dallas Tex* 1979. juill 2005;46(1):118-23.
 27. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 3 janv 2006;47(1):91-7.
 28. RENAU - Le Réseau Nord Alpin des Urgences [Internet]. Renau. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.renau.org/>
 29. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med.* juill 1999;93(7):507-14.

30. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. janv 1998;31(1):202-8.
31. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 22 août 2000;102(8):865-70.
32. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 3 mars 2004;43(5):764-70.
33. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 16 janv 2002;39(2):202-9.
34. Tung RH, Camargo CA, Krauser D, Anwaruddin S, Baggish A, Chen A, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure in patients with previous obstructive airway disease. *Ann Emerg Med*. juill 2006;48(1):66-74.
35. Brahms AG. Biomarkers in Acute Heart Failure: An International, Multi-Center Trial Evaluating the Prognostic and Diagnostic Utility of Biomarkers in Patients With Heart Failure Presenting With Shortness of Breath [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2008 juill [cité 30 sept 2021]. Report No.: NCT00537628. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00537628>
36. Si K, Ps J, Um M, R R, Wt A, A D, et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation. *Circ Heart Fail* [Internet]. oct 2017 [cité 2 oct 2021];10(10). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29018174/>
37. Gould PA, Gula LJ, Bhayana V, Subbiah RN, Bentley C, Yee R, et al. Characterization of cardiac brain natriuretic peptide release in patients with paroxysmal atrial fibrillation undergoing left atrial ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. févr 2010;3(1):18-23.
38. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, Rouleau JL, et al. B-type Natriuretic Peptide During Treatment with Sacubitril/Valsartan: the PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 26 mars 2019;73(11):1264-72.
39. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 6 janv 2015;131(1):54-61.
40. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJV, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 6 déc 2016;68(22):2425-36.
41. Mair J, Lindahl B, Giannitsis E, Huber K, Thygesen K, Plebani M, et al. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-type natriuretic peptide testing in acute cardiac care? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. juin 2017;6(4):321-8.
42. Ismaeil JY, Moustafa SR. Association of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Matrix –Metalloproteinase-9, and 8-Oxo-2 Deoxy Guanosine with the Incidence of Essential Hypertension. *Am J Intern Med*. 23 mars 2015;3(2):67.
43. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Francis GS, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail Greenwich Conn*. oct 2004;10(5 Suppl 3):1-30.
44. Lb D, P C, V B, P K, Rm N, J M, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* [Internet]. mai 2006 [cité 2 oct 2021];151(5).

- Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16644321/>
45. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PWF, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol*. 1 août 2002;90(3):254-8.
 46. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 10 févr 2004;109(5):594-600.
 47. Fox ER, Musani SK, Bidulescu A, Nagarajarao HS, Samdarshi TE, Gebreab SY, et al. The Relation of Obesity to Circulating B-type Natriuretic Peptide Concentrations in African Americans: The Jackson Heart Study. *Circulation*. 30 août 2011;124(9):1021-7.
 48. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RRJ, Lainchbury JG, Richards AM, Ordoñez-Llanos J, et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med*. 26 févr 2007;167(4):400-7.
 49. Ah W, T O, P D, J M, Rm N, Je H, et al. The effect of diabetes on B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute dyspnea: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Diabetes Care*. 1 oct 2004;27(10):2398-404.
 50. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 28 août 2018;138(9):861-70.
 51. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation*. févr 1993;87(2):464-9.
 52. Babuin L, Alegria JR, Oh JK, Nishimura RA, Jaffe AS. Brain natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 4 avr 2006;47(7):1489-91.
 53. Leya FS, Arab D, Joyal D, Shioura KM, Lewis BE, Steen LH, et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 7 juin 2005;45(11):1900-2.
 54. Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, von Haehling S, Coats AJS, Metra M. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Heart Fail*. 5 déc 2020;7(6):3505-30.
 55. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail*. juin 2005;11(5 Suppl):S15-20.
 56. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic 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*. juin 2005;7(4):537-41.
 57. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem*. août 2006;52(8):1528-38.
 58. 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*. mars 2008;41(4-5):240-9.
 59. Su R, A M-R, T M, JI J. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem [Internet]*. juin 2008 [cité 2 oct 2021];392(1-2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18387360/>
 60. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure - PubMed [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31209992/>
61. Araújo JP, Azevedo A, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Intraindividual variation of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure. *Am J Cardiol.* 1 nov 2006;98(9):1248-50.
 62. Meijers WC, van der Velde AR, Muller Kobold AC, Dijck-Brouwer J, Wu AH, Jaffe A, et al. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls. *Eur J Heart Fail.* mars 2017;19(3):357-65.
 63. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31.
 64. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* févr 2006;27(3):330-7.
 65. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol.* 20 mars 2018;71(11):1191-200.
 66. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol.* févr 2001;37(2):386-91.
 67. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 18 juill 2002;347(3):161-7.
 68. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med.* 12 févr 2004;350(7):647-54.
 69. TNB : Fiche [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgi-fiche?p_menu=FICHE&p_site=AMELI
 70. Synthèse des dépenses mensuelles [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/entree-par-theme/depenses-assurance-maladie/synthese-des-depenses-mensuelles/synthese-depenses-mensuelles>
 71. Qui sommes-nous ? | L'Assurance Maladie [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous>
 72. Portail HAS Professionnels [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels
 73. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045>
 74. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* oct 2003;24(19):1735-43.
 75. Moscova L, Leblanc F, Cittee J, Le Breton J, Vallot S, Fabre J, et al. Changes over time in attitudes towards the management of older patients with heart failure by general practitioners: a qualitative study. *Fam Pract.* 19 févr 2020;37(1):110-7.
 76. Goudot FX, Msadek S, Boukertouta T, Schischmanoff PO, Meune C. Routine use of natriuretic peptides: Lessons from a big data analysis. *Ann Clin Biochem.* sept 2021;58(5):481-6.
 77. Hayhoe B, Kim D, Aylin PP, Majeed FA, Cowie MR, Bottle A. Adherence to guidelines in management of symptoms suggestive of heart failure in primary care. *Heart Br Card Soc.* mai 2019;105(9):678-85.
 78. Smeets M, De Witte P, Peters S, Aertgeerts B, Janssens S, Vaes B. Think-aloud study

- about the diagnosis of chronic heart failure in Belgian general practice. *BMJ Open*. 20 mars 2019;9(3):e025922.
79. Pied S. Intérêt du dosage du BNP (brain natriuretic peptide) en médecine générale: étude prospective concernant 59 médecins généralistes dans le secteur du Haut-vermandois [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Picardie Jules Verne; 2011.
 80. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial | Cochrane Library [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00459195/full>
 81. E B, K H, N A, H M-B, L K, H G, et al. B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of dyspnoea in primary care. *J Intern Med* [Internet]. nov 2012 [cité 2 oct 2021];272(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22550938/>
 82. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review [Internet]. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2014 [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247235/>
 83. Maeder MT, Brutsche MH, Christ A, Reichlin T, Staub D, Noveanu M, et al. Natriuretic peptides for the prediction of severely impaired peak VO₂ in patients with lung disease. *Respir Med*. sept 2009;103(9):1337-45.
 84. Mueller C, Maeder MT, Christ A, Reichlin T, Staub D, Noveanu M, et al. B-type natriuretic peptides for the evaluation of exercise intolerance. *Am J Med*. mars 2009;122(3):265-72.
 85. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing Improves the Management of Patients With Suspected Acute Heart Failure. *Circulation*. 19 juin 2007;115(24):3103-10.
 86. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, et al. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med*. 22 mai 2006;166(10):1081-7.
 87. Adlbrecht C, Neuhold S, Hülsmann M, Strunk G, Ehmsen U, Scholten C, et al. NT-proBNP as a means of triage for the risk of hospitalisation in primary care. *Eur J Prev Cardiol*. 1 févr 2011;19:55-61.
 88. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PWF, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA*. 11 sept 2002;288(10):1252-9.
 89. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial | Cochrane Library [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00864032/full>
 90. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 3 sept 1992;327(10):685-91.
 91. Heidenreich PA, Gubens MA, Fonarow GC, Konstam MA, Stevenson LW, Shekelle PG. Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 17 mars 2004;43(6):1019-26.
 92. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 1 janv 2003;41(1):113-20.
 93. Nakamura M, Endo H, Nasu M, Arakawa N, Segawa T, Hiramori K. Value of plasma B type natriuretic peptide measurement for heart disease screening in a Japanese population. *Heart*. févr 2002;87(2):131-5.
 94. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M, Hense HW, Heid IM, Muders F, et al. Evaluation of

- brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens*. août 2000;18(8):1121-8.
95. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet Lond Engl*. 3 janv 1998;351(9095):9-13.
 96. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation*. 29 juin 2004;109(25):3176-81.
 97. Cost-effectiveness of natriuretic peptide-based screening and collaborative care: a report from the STOP-HF (St Vincent's Screening TO Prevent Heart Failure) study | Cochrane Library [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-01259045/full>
 98. Maisel A, Barnard D, Jaski B, Frivold G, Marais J, Azer M, et al. Primary results of the HABIT Trial (heart failure assessment with BNP in the home). *J Am Coll Cardiol*. 23 avr 2013;61(16):1726-35.
 99. Savarese G, Hage C, Orsini N, Dahlström U, Perrone-Filardi P, Rosano GMC, et al. Reductions in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels Are Associated With Lower Mortality and Heart Failure Hospitalization Rates in Patients With Heart Failure With Mid-Range and Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. nov 2016;9(11):e003105.
 100. Jhund PS, Anand IS, Komajda M, Claggett BL, McKelvie RS, Zile MR, et al. Changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the I-Preserve study. *Eur J Heart Fail*. août 2015;17(8):809-17.
 101. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European collaboration on Acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score. *Heart Br Card Soc*. janv 2014;100(2):115-25.
 102. PRIME PubMed | Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide treatment target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels? [Internet]. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/26222618/Challenging_the_two_concepts_in_determining_the_appropriate_pre_discharge_N_terminal_pro_brain_natriuretic_peptide_treatment_target_in_acute_decompensated_heart_failure_patients:_absolute_or_relative_discharge_levels
 103. H D, Wa Z, Nm L, E A, R P, Ma Q, et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 19 avr 2005 [cité 3 oct 2021];45(8). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15837253/>
 104. Maisel A, Januzzi J, Xue Y, Silver MA. Post-acute care: the role of natriuretic peptides. *Congest Heart Fail Greenwich Conn*. oct 2012;18 Suppl 1:S14-16.
 105. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 22 août 2017;318(8):713-20.
 106. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 18 févr 2004;43(4):635-41.

107. Linszen GCM, Bakker SJL, Voors AA, Gansevoort RT, Hillege HL, de Jong PE, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J*. janv 2010;31(1):120-7.
108. Hejl JL, Grand MK, Siersma V, Goetze JP, de Fine Olivarius N, Andersen CL, et al. Brain Natriuretic Peptide in Plasma as Predictor of All-Cause Mortality in a Large Danish Primary Health Care Population Suspected of Heart Failure. *Clin Chem*. déc 2018;64(12):1723-31.
109. Tarnow L, Gall M-A, Hansen BV, Hovind P, Parving H-H. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and mortality in type 2 diabetes. *Diabetologia*. oct 2006;49(10):2256-62.
110. Welsh P, Woodward M, Hillis GS, Li Q, Marre M, Williams B, et al. Do cardiac biomarkers NT-proBNP and hsTnT predict microvascular events in patients with type 2 diabetes? Results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. août 2014;37(8):2202-10.
111. Nowak A, Breidthardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Meune C, Tanglay Y, et al. Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in community acquired pneumonia. *Chest*. 2012;141(4):974-82.
112. Fa K, Ic M, Mv H. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 15 août 2008 [cité 3 oct 2021];178(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18556626/>
113. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 14 nov 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k.
114. Davis ME, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton CM, Troughton RW. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. *Circulation*. 21 févr 2006;113(7):977-85.
115. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet Lond Engl*. 1 avr 2000;355(9210):1126-30.
116. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 24 avr 2007;49(16):1733-9.
117. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*. 28 janv 2009;301(4):383-92.
118. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol*. 29 déc 2009;55(1):53-60.
119. Eurlings LWM, van Pol PEJ, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk AHMM, et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PRO-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMprove heart fAilure morbidity and mortality?) study. *J Am Coll Cardiol*. 14 déc 2010;56(25):2090-100.
120. Utilité des biomarqueurs pour optimiser le suivi des patients avec insuffisance cardiaque [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-221/utilite-de-s-biomarqueurs-pour-optimaliser-le-suivi-des-patients-avec-insuffisance-cardiaque>
121. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. sept

- 2009;158(3):422-30.
122. Gaggin HK, Mohammed AA, Bhardwaj A, Rehman SU, Gregory SA, Weiner RB, et al. Heart failure outcomes and benefits of NT-proBNP-guided management in the elderly: results from the prospective, randomized ProBNP outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) study. *J Card Fail.* août 2012;18(8):626-34.
 123. Januzzi JL, Richards AM. Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy After the GUIDE-IT Study. *Circulation.* 15 mai 2018;137(20):2101-3.
 124. Ibrahim NE, Januzzi JL. The Future of Biomarker-Guided Therapy for Heart Failure After the Guiding Evidence-Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure (GUIDE-IT) Study. *Curr Heart Fail Rep.* avr 2018;15(2):37-43.
 125. McLellan J, Heneghan CJ, Perera R, Clements AM, Glasziou PP, Kearley KE, et al. B-type natriuretic peptide-guided treatment for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 déc 2016;2016(12):CD008966.
 126. Bajraktari G, Pugliese NR, D'Agostino A, Rosa GM, Ibrahim P, Perçuku L, et al. Echo- and B-Type Natriuretic Peptide-Guided Follow-Up versus Symptom-Guided Follow-Up: Comparison of the Outcome in Ambulatory Heart Failure Patients. *Cardiol Res Pract.* 30 sept 2018;2018:3139861.
 127. E-cordiam | La revue de Cordiam [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://e-cordiam.fr/>
 128. Galinier M, Berry M, Delmas C, Fournier P. Intérêt du NT-proBNP dans le suivi des insuffisances cardiaques chroniques. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 nov 2013;71(1):39-45.

THÈSE SOUTENUE PAR : Loé LEGRAND et Anne-Laure MENNETRIER

TITRE :

L'utilisation des peptides natriurétiques en ambulatoire, enquête déclarative auprès des médecins généralistes des départements de l'Isère, Savoie et Haute-Savoie.

CONCLUSION :

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie fréquente avec une prévalence de 2.3 % de la population en France. Le diagnostic d'IC repose sur des arguments cliniques, biologiques, et échocardiographiques. Les peptides natriurétiques (PN) dont font partie les BNP et les NT-proBNP, sont des marqueurs biologiques d'IC. Le dosage des PN sert surtout pour le diagnostic d'exclusion de l'IC du fait de leur forte valeur prédictive négative (VPN). Les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur le dosage des PN en ambulatoire datent de 2010 et réservent leur utilisation à deux situations spécifiques : devant des symptômes atypiques évoquant le diagnostic d'IC Chronique (ICC) ou des symptômes suggérant une décompensation d'ICC. Des études antérieures ont montré une méconnaissance des médecins généralistes (MG) sur les indications du dosage de ces biomarqueurs. Nous avons cherché à analyser les pratiques professionnelles concernant le dosage des PN en ambulatoire par les MG. Pour cela, nous avons mené une étude observationnelle descriptive et quantitative. Elle se présentait sous la forme d'un questionnaire informatisé sur la plateforme Framafoms, adressé aux MG ayant une activité libérale dans les départements de l'Isère, la Savoie et la Haute-Savoie. Les MG ont été recrutés à partir de notre carnet d'adresse personnel ou par l'annuaire puis par méthode boule de neige. Nous avons fait parvenir le questionnaire aux participants par courriel. Il était libre de participation, anonyme, et ne recueillait aucune donnée à caractère personnel. Le critère d'évaluation principal était d'identifier les situations dans lesquelles les PN étaient prescrits. Les critères d'évaluation secondaires étaient d'analyser l'adhésion aux recommandations HAS, et de proposer des pistes pour améliorer les pratiques professionnelles sur l'utilisation des PN en ambulatoire. 73 MG ont participé au questionnaire. Les résultats relèvent que 90 % des MG interrogés utilisaient les PN pour le diagnostic d'IC, 52 % pour le suivi des ICC, 40 % pour adapter les traitements de l'IC, 28 % pour le dépistage de l'IC et 19 % d'entre eux à visée pronostique. Les résultats montraient une méconnaissance des recommandations pour 80 % des MG, et des prescriptions hors recommandations dans 52 % des cas. A partir de ces résultats, nous avons pu imaginer différentes pistes d'amélioration des pratiques telles que proposer des formations auprès des MG sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et en particulier sur les indications du dosage des PN, l'établissement de protocoles d'adaptation thérapeutique en fonction des valeurs des PN, la constitution d'un score clinique qui permettrait de poser l'indication du dosage de ce biomarqueur.

Le Doyen de l'UFR de Médecine



VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

LE DOYEN DE L'UFR DE MÉDECINE

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DU JURY

Pr. Patrick HERBERT

VII. REMERCIEMENTS

Au président du Jury

- M. le Professeur Patrick IMBERT, Directeur du département universitaire de médecine générale, vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse, nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à ce travail et nous espérons qu'il sera une démonstration de notre profond respect.

Aux membres du Jury

- Au Docteur Laurence POLETTI, médecin généraliste exerçant dans le service de rééducation cardiaque au CHU de Grenoble. Merci de nous faire bénéficier de ta riche expérience en cardiologie, d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse, et pourtant c'est un mardi !
- Au Docteur Farouk BENDAMENE, médecin généraliste à Vizilles, maître de stage des universités, maître de conférence associé UGA Grenoble. Merci d'avoir accepté d'être membre de notre jury de thèse sans sourciller malgré toutes les sollicitations dont tu fais l'objet, merci de nous faire partager ton expérience de terrain avec toute la pédagogie et le dévouement sans limites que nous te connaissons.
- Au Docteur Alban DEROUX qui a dirigé cette thèse. Merci d'avoir fait émerger l'idée de ce travail, merci pour ton optimisme, ton accompagnement, ton soutien, ta confiance, ta disponibilité, tes conseils avisés, le houblon, tes trucs et astuces.

Aux professionnels de santé qui ont participé à notre étude et qui ont permis l'élaboration de ce travail.

Remerciements de Loé

A Anne-Laure, que l'on reconnaît mieux sous le nom de Nenette. Merci pour ton implication, ton travail, ta bonne humeur. Sans toi rien de tout ça n'aurait été possible.

A nos amis Rion Klamy Minus Luc Aurore Lucas Gmax José et tous les autres qu'on aime d'amour.

A nos familles

Lia, Ted et Lily, et Mamé Andrée, qui m'ont ~~soutenu~~ supportée pendant ce travail mais aussi toutes mes études de médecine.

Remerciements d'Anne Laure

A Loé

Sans qui je serai contrainte de fouiller les poubelles pour subsister. Grâce à ton authentique bonne humeur et ton toutontoi j'ai presque pris du plaisir à faire ce travail. Merci du fond du cœur mon amie !

Aux médecins et aux professionnels de santé que j'ai rencontré tout au long de mon internat

A toute l'équipe des urgences du CHMS de Chambéry

A Virginie, Clémentine et Lionel. J'ai tellement appris à vos côtés, le tout arrosé de votre bienveillance, d'incroyables escapades à bicyclette et de virées gastronomiques. J'ajoute Marianne et Tonton Deudoche également responsables du plaisir que j'ai eu à me former sous vos ailes.

A la fabuleuse équipe de gériatrie de Sallanches, Renée, Sylvia et Serge. C'est une réelle chance d'avoir pu m'ouvrir à la gériatrie et d'avoir traversé l'épisode 1 de la pandémie covid dans votre service de médecine D comme Déments.

A Laurence et sa bienveillance incommensurable, à Ariele et Alain. A toute l'équipe de pédiatrie de Sallanches, Corentin et TT pour votre humour et votre ouverture au monde miniature.

A l'unité Icare de rééducation cardiaque du CHUGA. A Laurence et Sainte Elisabeth pour votre confiance, votre enseignement, votre disponibilité, votre gaieté.

A Virginie, Saïd, Guillaume et Paul pour votre confraternité, votre pédagogie, votre bienveillance, votre disponibilité.

A ma famille et à mes amis

A Maman, mon pilier inébranlable de toujours et à jamais. Je t'aime tout autant que tu m'aimes ma p'tite Lili.

A Aline, qui n'a jamais raté une occasion de se foutre de ma gueule ni de me soutenir, de me nourrir, de me vêtir. Du premier jour d'école avec le paquet de Camel et la boîte de loukoums vides à maintenant. T'es une mère pour moi, merci frangine.

A Papa, même si ça n'a pas toujours été facile.

A JP, on a tellement de chance de t'avoir à nos côtés.

A toute la tribu Ferrari.

A Graham. Moulte souvenirs incroyables bientôt 20 pages. C'est la magie de la nocturne de Méandre cette affaire ! Tu es irremplaçable ! A la Meyer Family et à Guigui.

A Willy, de nous avoir transmis ta passion et appris la vie. On reste dans le plan sagittal et le reste on s'en cague.

A Marmouchon, sans ton soutien et nos marrades je n'aurais peut-être pas surmonté la première étape.

A Loulou, quand on pense que tout a commencé autour d'une promenade foireuse au Kgz.

A Mimitte de l'ambiance. Bientôt dix ans que tu me les brises à perdre tes clefs, pourvu que ça dure ! Merci infiniment la gueuse.

A Niksar et Swiff, fidèles compagnons de sauvageries dans la pampa de nos belles régions et des lointaines contrées. Je suis partante sans hésiter pour les galères à venir.

A Huette et Sihame, on aurait pu s'échanger nos rognons ! 1^{er} avril 2017 à Amsterdam au-dessus du canal, sans fautes !

Aux affreux de la horde des urgences, Galmax, Mushu, Bof, PB, Rionm, Ale, Jo, Loe, (Mimitte bis) et les poussins M. Lecul, Dudu et Luco. Je pèse chaque jour la baraka (ou la malédiction) d'avoir un jour croisé votre chemin. Tout l'amour que je vous porte est si lourd que ça me tasse les vieux os et à force de rire on se dirige tout droit vers la descente d'organe. Je vous souhaite de poursuivre les colonies de vacances et les weekends foudinguo jusqu'à se retrouver à notre EHPAD *Les Géraniums*.

Trognon, bien que te n***** l* g***** (TMT) soit très récréatif, je te suis éternellement reconnaissant pour bien des choses.

A KroQ. J'ai comme la vague impression que ta mission secrète c'est de nous faire mourir de rire non ? Merci pour tes succulentes quisagnes, j'en n'ai jamais goûté d'aussi bonnes.

A Lison et Bertille, mes co-internes d'amour de gériatrie sans qui les évènements n'auraient peut-être pas eu cette douce saveur d'amitié et d'éclats de rires.

Au Klamy Crew. Je suis profondément émue de fonder ce projet de vie avec vous. On sera heureux dans notre ZAD avec les mouflets, les réfugiés politiques, les tonneaux de rhum de la p'tiote, Tamic, Trésor et les biquettes. Je vous aime d'amour.

A tous celles et ceux qui n'ont pas été cités, Juju Cotorep pas susceptible pour un sous, Salopin, les copains du ski, le club des 5, Gégé, Lulu, Zac, Sab sanglier, les autres pitres de l'externat, Halysse, Mermaz, Alien, Levrot, Dalilou, Gwendal, Bruche, Antoine...

RÉSUMÉ

Objectif : Analyser l'utilisation du dosage des PN par les MG en ambulatoire.

Matériel et méthode : Etude observationnelle descriptive. Enquête déclarative par questionnaire informatisé sur la plateforme en ligne Framiforms.

Les participants inclus étaient les MG exerçant en Isère Savoie et Haute-Savoie ayant une activité ambulatoire, non hospitalière.

Le critère d'évaluation principal était l'analyse des situations dans lesquelles les PN sont prescrits. L'analyse était réalisée en univariée.

Les critères d'évaluation secondaires étaient l'adhésion aux recommandations HAS, et de proposer des pistes d'amélioration des pratiques.

Résultats : 73 MG ont participé. Sur le critère d'évaluation principal, l'étude montrait une utilisation des PN pour le diagnostic d'IC (90 %), pour le suivi des ICC (52 %), pour l'adaptation thérapeutique (41 %), le dépistage de l'IC (26 %) et à visée pronostic (19 %). Les résultats sur les critères secondaires montrent une méconnaissance des recommandations pour 80 % des MG, et des prescriptions hors recommandations dans 52 % des cas.

Conclusion :

Cette étude montre une utilisation du dosage des PN en ambulatoire par les MG plus large que les indications dictées par la HAS. Des formations sur l'IC à destination des MG, des protocoles d'adaptation de prise en charge en fonction des PN, voire l'édification d'un score clinique pourraient représenter des pistes d'amélioration de l'utilisation de ces biomarqueurs.