

Hanafi Graïne, Guillaume Lefèvre*

Contexte médico-économique de l'utilisation des facteurs natriurétiques

RÉSUMÉ

Actuellement, les immunodosages des facteurs natriurétiques utilisables en routine sont parmi les plus chers et leurs diverses applications sont en cours d'évaluation. Ces dosages peuvent être réalisés dans plusieurs applications cliniques dont le tri des patients présentant des dyspnées, le diagnostic et le suivi de l'insuffisance cardiaque et du syndrome coronarien aigu. La prescription des facteurs natriurétiques et le contexte médico-économique de cette prescription sont présentées. Si l'intérêt économique des facteurs natriurétiques dans le diagnostic des dyspnées aiguës est maintenant bien établi, les autres applications de ces dosages et leurs conséquences économiques restent à démontrer.

MOTS-CLÉS

Facteurs natriurétiques, BNP, NT-proBNP, coût

Clinical and cost consequences of natriuretic factors use

SUMMARY

Routine natriuretic peptides immunoassays are currently among the most expensive tests realized within laboratory and many applications are under investigation. These assays could be realized in different setting including triage of dyspnoeic patients, heart failure diagnosis, coronary syndrome and heart failure monitoring. Natriuretic peptides prescription and cost-effectiveness context of these assays are reviewed here. If medical interest of natriuretic assays in diagnosis of acute dyspnoea is now well described, other clinical applications and their economical consequences remain to be proven..

KEYWORDS

Natriuretic factors, BNP, NT-proBNP, cost

I - Introduction

Les facteurs natriurétiques sont rapidement devenus des dosages d'intérêt évident dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque (IC) (1). L'IC est un problème de santé publique important. Sa prévalence en Europe est de 0,4 à 2%, elle augmente avec le vieillissement de la population et l'âge moyen du diagnostic est de 74 ans. Actuellement en France, il y aurait entre 500 000 et 1 million de patients en IC et l'incidence de cette pathologie va augmenter pour atteindre 2 millions dans dix ans. Malgré la prise en charge et les thérapeutiques, en particulier médicamenteuses de l'IC, son pronostic reste sombre avec une mortalité de 50% à 4 ans.

Le diagnostic actuel de l'IC défini par la Société

Européenne de Cardiologie (*figure 1*) repose sur la clinique et les examens complémentaires qui sont principalement la radiologie du thorax, l'électrocardiogramme, l'échocardiographie et le cathétérisme cardiaque. Un rôle fondamental est maintenant joué par le dosage des facteurs natriurétiques dans l'orientation diagnostique précoce de cette pathologie.

II - Rappel sur le BNP et le NT-proBNP

Parmi les nombreuses hormones possédant des activités natriurétiques, les fournisseurs de réactifs ont développé principalement les dosages du

* Service de Biochimie et Hormonologie - Hôpital Tenon - 4, rue de la Chine - 75970 Paris cedex 20 - Tél. : 01 56 01 79 90 - Fax : 01 56 01 60 17 - E-Mail : guillaume.lefevre@tnn.ap-hop-paris.fr

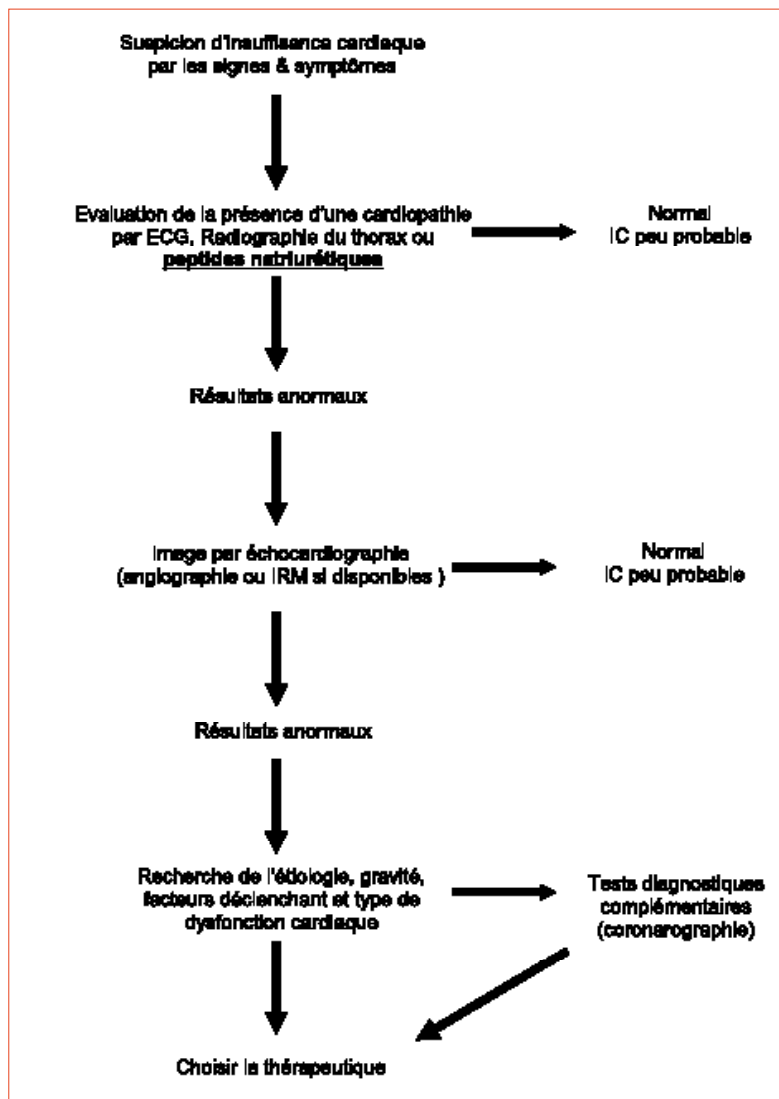


Figure 1
Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie pour la prise en charge diagnostique de l'insuffisance cardiaque.

facteur natriurétique de type B (BNP) et du facteur correspondant à l'extrémité N-terminale de son précurseur, le proBNP, c'est à dire le NT-proBNP. Le BNP est une hormone possédant des propriétés diurétiques, natriurétiques, vasodilatatrices, sympatholytiques, anti-mitogènes sur le tissu cardiovasculaire, et enfin inhibitrices du système rénine-angiotensine-aldostérone. Le NT-proBNP, synthétisé conjointement au BNP n'a à ce jour aucun rôle physiologique démontré (figure 2) (1, 2). Ces hormones sont synthétisées principalement par les cardiomyocytes : en cas de pathologie ventriculaire, l'expression du gène du BNP est fortement augmentée dans les ventricules, notamment en réponse à l'étirement des fibres myocardiques sous l'effet de l'augmentation des pressions de remplissage (3). Le proBNP (108 acides aminés), précurseur réel du BNP est clivé en deux molécules : le segment C-terminal ou BNP (32 acides aminés) et le fragment N-terminal ou NT-proBNP (76 acides aminés). Ces deux peptides sont donc en théorie sécrétés en quantités équimolaires, suite à l'action de plusieurs enzymes comme la furine, la corine, la pro-hormone convertase de type 1 (4)

Le BNP est métabolisé par deux mécanismes distincts : capture par des récepteurs spécifiques et clivage enzymatique par des endopeptidases neutres (5). Le NT-proBNP semble exclusivement éliminé par filtration rénale (4).

III - Applications du dosage des facteurs natriurétiques

Les applications du dosage des facteurs natriurétiques seront probablement nombreuses. Actuellement, l'application validée est le diagnostic étiologique de la dyspnée aiguë. D'autre part, les dosages du BNP et du NT-proBNP posséderaient un intérêt dans le pronostic de l'insuffisance cardiaque et du syndrome coronarien aigu. Les autres applications comme le suivi thérapeutique, le dépistage de masse, etc. sont en cours d'évaluation.

Le prix du test reste actuellement très élevé et en fait un des dosages immunologiques parmi les plus coûteux (figure 3). La mise sur le marché par différents fournisseurs du BNP comme du NT-proBNP entraînera probablement une baisse du prix de ce dosage. Cependant le prix des réactifs n'est qu'un des éléments de l'impact médico-économique de ces dosages.

Le dosage du BNP et du NT-proBNP est indiqué aux urgences chez les patients présentant une dyspnée aiguë. Dans cette application, ces marqueurs dont l'utilisation peut conduire à un tri rapide des patients, permettent d'envisager soit un retour à domicile, soit un transfert dans un autre service ou une admission. Ces dosages permettent à la fois un gain de temps de prise en charge et une réduction du délai du traitement (6). De plus, comme démontré par McCullough, le dosage du BNP réduit l'indécision clinique de 74% (7). Si la valeur du BNP est inférieure à 100 ng/L, le diagnostic d'IC est très peu probable. Si la concentration en BNP est supérieure à 500 ng/L, un diagnostic de certitude d'IC peut être envisagé dans 90% des cas. En revanche, si le BNP est compris entre 100 et 500 ng/L, le diagnostic d'IC n'est probable que dans 66% des cas : il faudra envisager alors un diagnostic différentiel comme l'embolie pulmonaire, le cœur pulmonaire, ou l'insuffisance ventriculaire gauche non décompensée. Il faut noter que le BNP peut être également augmenté dans les cas d'insuffisance rénale ou de sepsis (8).

En terme d'économie, le dosage des facteurs natriurétiques permet par la mise en évidence d'un groupe à risque, une réduction des admissions, une augmentation de la prise en charge objectivée par une mise en route de la thérapeutique plus rapide (63 min. versus 90 min. pour le BNP) ainsi qu'une baisse de 10% des hospitalisations dans une unité de soins intensifs (6). Comme on considère que l'hospitalisation participe à 70-75% du coût total direct, une réduction du nombre d'hospitalisation entraîne *de facto* une économie (7) De plus, une réduction de la durée du séjour à l'hôpital de 3 jours

Contexte médico économique de l'utilisation des facteurs natriurétiques

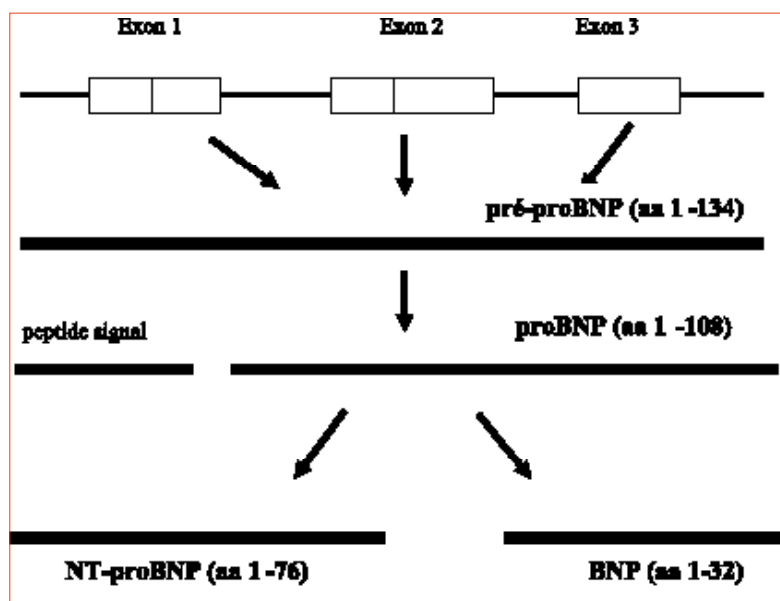


Figure 2
Synthèse du BNP et du NT-pro BNP (d'après Cauliez B. et coll. 2005 (1)).

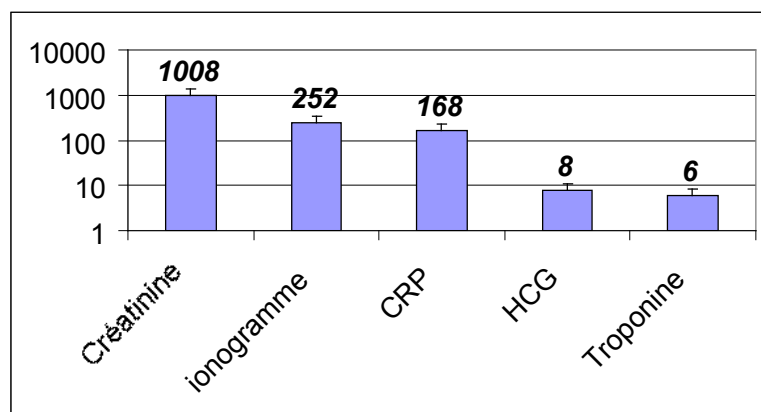


Figure 3
Comparatif des prix des réactifs de quelques tests de Biochimie d'urgence : Prix du BNP/NT proBNP rapporté au prix des réactifs : (données : prix d'achat moyen /test en 2004).

et du coût total par patient de 1800 dollars (environ 1 490 euros) a été observée dans le groupe où le dosage du BNP a été réalisé (6).

Une autre application du dosage du BNP est l'aide au diagnostic de l'IC. Cependant, ni le BNP, ni le NT-proBNP ne peuvent être actuellement recommandés pour le dépistage d'une dysfonction ventriculaire gauche dans une population à faible risque par exemple la population générale. Ils pourraient cependant être utiles dans une population à haut risque cardiovasculaire (diabétique, suite d'un infarctus, etc...) en sachant que son bénéfice, comparé à l'échocardiographie, n'a pas encore été démontré. Les études médico-économiques ont montré que le dosage du BNP comme seul test diagnostique sans utilisation de l'échographie n'était pas économiquement valable lorsque l'on s'adressait à des populations à faible prévalence de dysfonction ventriculaire (8, 9).

La gravité des sujets présentant une IC peut être appréciée par le score clinique de la New York Heart

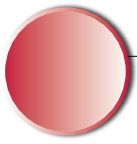
Association (NYHA). Les concentrations en BNP et en NT-proBNP augmentent avec la gravité de l'IC et sont globalement proportionnelles au score de gravité NYHA (10). Dans ces conditions, le suivi des patients en IC, l'évaluation de leur stade de gravité voire l'efficacité de leur traitement pourraient être appréciés par le dosage des facteurs natriurétiques (11). En ce qui concerne le pouvoir prédictif du BNP, Berger et coll., étudiant 452 patients en IC classés de 1 à 4 selon NYHA (FEVG < 35%) ont montré que seul le BNP, au contraire des autres dosages comme le NT-proANP et l'endothéline, est prédictif de la mortalité à 3 ans. Si la concentration en BNP est inférieure à 130 ng/L, la survie à 3 ans est de 99% alors qu'une concentration supérieure à 130 ng/L réduit la survie à 81% (12).

Le BNP et le NT-proBNP ne sont pas des outils de diagnostic utilisables dans le cadre des maladies ischémiques comme l'angor instable, l'infarctus du myocarde avec ou sans ST mais un élément pronostic indépendant. Le dosage du BNP et le NT-proBNP dans les 72 premières heures après un symptôme ischémique représente une information forte sur la stratification du risque dans les maladies ischémiques. L'activation du système neuro hormonal cardiaque pourrait être une particularité des SCA à risque de mortalité élevé. Le pronostic est distinct de celui de la nécrose myocardique suivi par le dosage de la troponine (13). Dans les SCA avec un dosage de la troponine positif, si le taux de BNP est positif le risque relatif de mortalité est de 12,3% alors que si le taux est négatif le risque n'est que de 2,1% (14). Dans les SCA avec dosage de la troponine négatif, si le taux de BNP est positif le risque relatif de mortalité est de 4,7% alors que si le taux est négatif le risque n'est que de 1% (15). Dans le futur, le dosage du BNP et ou du NT-proBNP pourrait être associé à d'autres marqueurs cardiaques d'inflammation comme la CRP us ou de rupture de plaque pour évaluer de manière prospective le devenir du patient coronarien (15).

Le dosage des facteurs natriurétiques dans le suivi thérapeutique des patients en IC n'est pas validé à ce jour. Cependant, plusieurs études suggèrent que ces marqueurs pourraient être utilisés dans le suivi des patients (8, 16), bien que la variabilité biologique importante de ce test ne permette actuellement pas d'évaluer les objectifs de concentrations en facteurs natriurétiques à atteindre en cas de suivi (17). Dans l'hypothèse d'un suivi trimestriel de l'IC par le BNP, Morimoto et al. ont ainsi montré, dans un modèle coût-bénéfice, que la qualité de vie est plus importante et les dépenses moins importantes dans le groupe suivi par le dosage du BNP (18).

IV - Conclusion

Le dosage des facteurs natriurétiques en urgence permet un classement plus sûr et rapide des patients. L'utilisation du BNP et du NT-proBNP permet une économie du temps médical, une diminution des complications iatrogéniques suite



aux traitements médicaux de l'IC entrepris à tort et enfin un allègement des procédures diagnostiques en évitant parfois des examens invasifs tels que le cathétérisme cardiaque, la mesure isotopique de la fraction d'éjection du ventricule gauche et l'échographie trans-oesophagienne. Il faut souligner que le prix important du test doit être mis en parallèle avec l'économie réalisée sur l'absence d'hospitalisation des patients. Actuelle-

ment, ces dosages ne peuvent se substituer aux examens classiques cardiologiques et constituent donc une information complémentaire pour l'urgentiste et le cardiologue. Dans un avenir proche, il appartiendra de déterminer la place exacte de ces marqueurs dans le suivi du patient en IC, en particulier de déterminer les variations acceptables ou les seuils thérapeutiques optimaux de BNP ou NT-proBNP chez les patients traités

BIBLIOGRAPHIE

- (1) CAULIEZ B., BERTHE M.C., LAVOINNE A. Le BNP : aspects physiologiques, biologiques et cliniques. *Ann. Biol. Clin.*, 2005, **63**, 15-26.
- (2) RUPPÉ E., AUBERT C., CAPEAU J., LEFÈVRE G. Dosage du BNP et du NT-proBNP : influence de l'étape pré-analytique. *IBS*, 2005, **20**, 78-85.
- (3) LUCHNER A, STEVENS TL, BORGESON DD, REDFIELD M, WEI CM, PORTER JG, BURNETT JC JR. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol.*, 1998, **274**, H1684-9.
- (4) GOETZE JP. Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: the endocrine heart revisited. *Clin. Chem.*, 2004, **50**, 1503 - 1510.
- (5) BELENKY A, SMITH A, ZHANG B, LIN S, DESPRES N, WU AH, ET AL. The effect of class-specific protease inhibitors on the stabilization of B-type natriuretic peptide in human plasma. *Clin. Chim. Acta.*, 2004, **340**, 63-72.
- (6) MUELLER C ET AL. Use of B type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N. Engl. J. Med.*, 2004, **350**, 647-654.
- (7) MCCULLOUGH PA, NOWAK RM, MCCORD J, HOLLANDER JE, HERRMANN HC, STEG PG, DUC P, WESTHEIM A, OMLAND T, KNUDSEN CW, STORROW AB, ABRAHAM WT, LAMBA S, WU AH, PEREZ A, CLOPTON P, KRISHNASWAMY P, KAZANEGRA R, MAISEL AS. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *New Eng. J. Med.*, 2002, **347**, 161-167.
- (8) SILVER MA, MAISEL A, YANCY CW, MCCULLOUGH PA, BURNETT JC, FRANCIS GS, MEHRA MR, PEACOCK WF, FONAROW G, GIBLER B, MORROW DA, HOLLANDER J. BNP consensus Panel 204: a clinical approach for the diagnostic, Prognostic, screening, treatment monitoring and therapeutic roles of natriuretic peptides in Cardiovascular diseases. *CHF*, 2004, **10**, (Suppl 3), 1-30.
- (9) HENDEREICH PA, GUBENS MA, FONAROW GC, KONSTAM MA, STEVENSON LW, SHEKELLE PG. Cost-effectiveness of screening with B-Type natriuretic peptide to identify patients with a reduced left ventricular ejection fraction. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2004, **43**, 1019-1026.
- (10) VASAN RS, BENJAMIN EJ, LARSON MG ET AL. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA*, 2002, **288**, 1252-1259.
- (11) KONSTAM MA, KIMMELSTIEL CD. Economics of heart failure. In: Balady GJ, Pina IL, eds. *Exercise and Heart Failure*. Armonk, NY: Futura Publishing Company; 1997;19-28.
- (12) BERGER R, HUELSMAN M, STRECKER K, BOJIC A, MOSER P, STANEK B, PACHER R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2002, **105**, 2392 - 2397.
- (13) DE LEMOS JA, MORROW DA, BENTLEY JH, OMLAND T, SABATINE MS, MCCABE CH, HALL C, CANNON CP, BRAUNWALD E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2001, **345**, 1014-1021.
- (14) HORWICH TB, PATEL J, MACLELLAN WR, FONAROW GC. cardiac troponin i is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*, 2003, **108**, 833 - 838.
- (15) SABATINE MS, MORROW DA, DE LEMOS JA, GIBSON CM, MURPHY SA, RIFAI N, MCCABE C, ANTMAN EM, CANNON CP, BRAUNWALD E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*, 2002, **105**, 1760-1763.
- (16) RODEHEFFER RJ. Measuring plasma B-Type natriuretic peptide in Heart failure. Good to go in 2004? *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2004, **44**, 740-749.
- (17) BRUINS S, FOKKEMA MR, RÖMER JWP, DEJONGSTE MLJ, VAN DER DIJS FPL, VAN DEN OUWELAND JWM, MUSKIET FAJ. High intra individual variation of B-type Natriuretic Peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin. Chem.*, 2004, **50**, 2052-2058.
- (18) MORIMOTO T, HAYASHIMO Y, SHIMBO T, IZUMI T, FUKUI T. Is B-type natriuretic peptide-guided heart failure management cost-effective ? *Int. J. Cardiol.*, 2004, **96**, 177-181.