



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**LES MARQUEURS CARDIAQUES
DANS LA MALADIE CORONARIENNE ET L'INSUFFISANCE
CARDIAQUE EN MÉDECINE AMBULATOIRE**

TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Juillet 2010

Service évaluation des actes professionnels

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication

2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **juillet 2010**.

© Haute Autorité de Santé – **2010**.

ÉQUIPE

Ce rapport d'évaluation a été réalisé par M^{me} le D^r Candice LEGRIS, docteur en pharmacie, chef de projet au Service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de M^{me} Sylvie LASCOLS.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par M^{me} Louise Antoinette TUIL

Pour tout contact au sujet de ce rapport :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels :

Chef de service, M^{me} le D^r Sun Hae LEE-ROBIN ;

Adjoint au chef de service, M. le D^r Denis Jean DAVID, docteur ès sciences.

Service documentation et information des publics :

Chef de service, M^{me} le D^r Frédérique PAGES, docteur ès sciences ;

Adjointe au chef de service, M^{me} Christine DEVAUD.

TABLE DES MATIÈRES

ÉQUIPE	3
TEXTE COURT	5
I. INTRODUCTION ET OBJECTIFS	5
II. MÉTHODE	6
II.1 RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	6
II.2 GROUPE DE TRAVAIL	6
III. RÉSULTATS	6
III.1 LES MARQUEURS DE NÉCROSE MYOCARDIQUE	6
III.2 LES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES, BNP ET NT-PROBNP	8
III.3 LA CRP ULTRASENSIBLE	13
IV. PERSPECTIVES.....	14

TEXTE COURT

I. INTRODUCTION ET OBJECTIFS

La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a saisi la HAS, dans le cadre de son programme 2009, pour proposer une « stratégie de prescription et de réalisation des marqueurs cardiaques dans les différentes pathologies cardiaques ».

Cette demande s'inscrit dans le cadre de la réforme de la biologie qui préconise notamment l'optimisation des dépenses de santé par une limitation des prescriptions redondantes, rendues non pertinentes par l'évolution des connaissances médicales et scientifiques (maîtrise médicalisée des volumes).

La thématique des marqueurs cardiaques recouvrant un champ très vaste, il a été proposé, lors de la phase de cadrage, de centrer l'évaluation sur :

- les marqueurs cardiaques usuels pour lesquels une utilisation peu adaptée serait suspectée d'après les données de la CNAMTS :
 - o l'aspartate aminotransférase (ASAT) ;
 - o la lactate déshydrogénase (LDH) ;
 - o la créatine phosphokinase totale (CPK totale) ;
 - o la myoglobine ;
 - o la créatine kinase MB (CK-MB) ;
 - o les troponines ;
 - o le peptide natriurétique de type B (BNP) et la fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP).
- la protéine C réactive ultrasensible (CRP us), car, bien que peu prescrite en France, ce marqueur a fait l'objet de nombreuses publications plus ou moins contradictoires ces dernières années dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires, et figure depuis quelques années dans certaines recommandations américaines ;

dans le cadre :

- de la maladie coronarienne et de l'insuffisance cardiaque chez l'adulte, deux des pathologies les plus importantes, en termes de santé publique, au cours desquelles le dosage de marqueurs cardiaques peut être indiqué ;
- de la médecine ambulatoire, afin de répondre en priorité à la sollicitation du demandeur.

L'objectif de ce travail est de préciser les indications et non-indications des marqueurs étudiés dans la prise en charge de la maladie coronarienne et de l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire. En revanche, ce document n'analyse pas les conditions analytiques et préanalytiques de réalisation de ces dosages, ni les conditions de leurs utilisations en fonction des différentes sous-populations existantes (insuffisants rénaux et hépatiques, diabétiques, obèses, etc.), chacun de ces paramètres nécessitant une évaluation propre.

Cette évaluation ne comprend pas de volet médico-économique.

Ces différents éléments se retrouvent dans le document de cadrage de cette évaluation, disponible en ligne sur le site de la HAS.

II. MÉTHODE

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS est fondée sur :

- l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique ;
- la position argumentée de professionnels de santé réunis dans un groupe de travail.

II.1 Recherche documentaire

Au vu des objectifs de cette évaluation, qui sont de préciser les indications et non-indications de marqueurs cardiaques déjà inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale et utilisés en pratique courante, et compte tenu de l'étendue et de la complexité du sujet ainsi que de l'existence d'une littérature très abondante, il a été décidé de ne retenir dans la sélection bibliographique que les documents synthétiques, à savoir les recommandations, les rapports d'évaluation, les revues systématiques et les méta-analyses.

Une recherche documentaire en langue française et anglaise a été effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques (période de recherche : 2005 – octobre 2009) et par une recherche sur les sites Internet de différents organismes (agences d'évaluation, sociétés savantes, ministères de la Santé, etc.). Ces recherches ont été complétées par les références citées dans les documents analysés, et les documents présents au service documentation de la HAS.

Cette recherche documentaire a permis d'identifier 763 documents.

À l'issue d'une sélection visant à exclure tous les documents ne traitant pas directement du champ de l'évaluation ou n'étant pas des documents synthétiques, 53 documents ont été retenus.

II.2 Groupe de travail

Un groupe de travail de 13 experts a été constitué avec des représentants des disciplines suivantes : biologie (n = 4), cardiologie (n = 2), gériatrie (n = 1), médecine générale (n = 5) et médecine d'urgence (n = 1). Les résultats de l'analyse de la littérature et les pratiques professionnelles actuellement en cours en France ont été discutés par le groupe d'experts. Puis, le groupe de travail a été sollicité pour proposer des conclusions. À l'issue de la rédaction, le degré d'accord de chaque expert avec les conclusions énoncées a été recueilli en séance par la technique de cotation quantitative discontinuée.

III. RÉSULTATS

III.1 Marqueurs de nécrose myocardique

III.1.1 Marqueurs de nécrose myocardique dans la maladie coronarienne

L'évaluation de l'utilisation des marqueurs de nécrose myocardique dans la maladie coronarienne en médecine ambulatoire recouvre deux aspects différents : le premier est de définir quels sont précisément les marqueurs de nécrose recommandés dans cette pathologie, et le deuxième est de savoir si l'utilisation de ces marqueurs de nécrose a une place en médecine ambulatoire.

La recherche bibliographique a permis d'identifier 20 documents : 14 recommandations, 3 consensus d'experts et 3 rapports d'évaluation. L'ensemble des méthodes d'élaboration de ces documents reposait sur l'avis d'experts et 16 d'entre elles sur l'analyse critique de la littérature.

Les messages communs issus de l'analyse de ces documents se résument comme suit :

- Dans l'exploration de la maladie coronarienne aiguë, les marqueurs actuellement préconisés sont la troponine, la myoglobine et la CK-MB massique. Le dosage de la CK-MB par des mesures de l'activité n'est pas recommandé si la technique de dosage massique est disponible.
- Dans l'exploration de la maladie coronarienne chronique, il n'a pas été retrouvé de marqueurs de nécrose myocardique recommandés.
- Quel que soit le stade de la maladie, l'ensemble des documents analysés mentionne que les marqueurs cardiaques non spécifiques, tels que l'ASAT et la LDH, ne sont plus recommandés dans l'exploration de la maladie coronarienne. La CPK totale, quant à elle, n'est plus recommandée dans le diagnostic de l'IDM ni dans la détection de la récurrence précoce des IDM si, dans ce dernier cas, le dosage de la CK-MB massique est disponible.
- Il n'y a pas lieu de réaliser un dosage de marqueurs cardiaques lors de la prise en charge d'une suspicion de SCA en médecine ambulatoire. En effet, le diagnostic préliminaire de « suspicion d'un SCA », qui conditionne un transfert immédiat vers un « service d'urgence » (différents types selon les pays), est essentiellement clinique et ne comporte pas de dosage de marqueurs cardiaques. Une exception, présente dans 2 récents rapports d'évaluation, est le cas où un patient consulte pour une douleur thoracique en dehors de sa phase aiguë, c'est-à-dire dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu plus de 72 heures auparavant, pour lequel un SCA est suspecté et sans complication : l'examen réalisé par le médecin peut inclure alors un dosage sanguin de la troponine.

Le groupe de travail a estimé que les marqueurs de nécrose myocardique autres que la troponine ne devaient plus être utilisés dans l'exploration de la maladie coronarienne, à l'exception de la myoglobine qui garde une utilité en milieu hospitalier dans les 6 heures qui suivent le début des symptômes. Il a également estimé valide l'exception mentionnée dans les deux rapports d'évaluation (dosage de la troponine possible en présence d'un patient asymptomatique ayant présenté une douleur thoracique plus de 72 heures auparavant).

L'analyse de la littérature et la position du groupe de travail ont permis d'aboutir à la conclusion suivante :

Le dosage des marqueurs de nécrose myocardique n'est pas indiqué dans la prise en charge de la suspicion de syndrome coronarien aigu en médecine ambulatoire, celle-ci reposant principalement sur un appel au SAMU – centre 15. La seule exception est le cas où un patient asymptomatique consulte pour une douleur thoracique survenue plus de 72 heures auparavant, qu'on suspecte avoir été un SCA sans complication et lorsque l'ECG réalisé n'est pas contributif. Dans ce cas, le bilan réalisé peut inclure le dosage sanguin d'une troponine (cTnI ou cTnT) ; le dosage des autres marqueurs de nécrose myocardique (ASAT, LDH, CPK totale, CK-MB activité et massique, myoglobine) n'est pas indiqué en raison de leurs moins bonnes spécificités.

Les filières d'urgence de la médecine ambulatoire (SOS médecin, médecins affiliés Samu, etc.) ne sont pas concernées par la non-indication du dosage des marqueurs de nécrose myocardique en cas de suspicion de syndrome coronarien aigu s'ils possèdent un automate mobile de dosage, car ils interviennent en concertation avec le SAMU – centre 15, selon des procédures bien établies.

III.1.2 Utilisation de la troponine en tant que marqueur pronostique dans l'insuffisance cardiaque chronique

Trois recommandations internationales sur l'utilisation de la troponine en tant que marqueur pronostique dans l'insuffisance cardiaque chronique ont été identifiées. Les méthodes d'élaboration de ces recommandations reposaient toutes sur l'analyse critique de la littérature et sur l'avis d'experts.

Sur la base des trois recommandations retenues, on peut dire que, bien qu'il ait été montré que la troponine est un marqueur pronostique de morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque chronique (plus la concentration en troponine est élevée, plus le risque d'événements indésirables est grand), il n'y a pour l'instant pas suffisamment d'informations permettant de statuer sur son éventuelle place en pratique clinique (valeur seuil non déterminée, approches diagnostiques et thérapeutiques en fonction des résultats non définies, valeur ajoutée par rapport aux peptides natriurétiques non connue).

Le groupe de travail était d'accord avec les conclusions issues de l'analyse de la littérature.

L'analyse de la littérature et la position du groupe de travail ont permis d'aboutir à la conclusion suivante :

Le dosage de la troponine n'est pas indiqué dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique, car son utilité clinique n'est actuellement pas démontrée.

III.2 Peptides natriurétiques, BNP et NT-proBNP

III.2.1 Diagnostic de l'insuffisance cardiaque chronique

Dix-sept recommandations ou rapports d'évaluation statuant sur l'utilisation des peptides natriurétiques dans le diagnostic de l'IC ont été sélectionnées. Les méthodes d'élaboration de ces documents reposaient sur l'analyse critique de la littérature (16/17) et sur l'avis d'experts (12/17 ; 3 documents ne renseignaient pas cette information).

Selon la littérature analysée, les peptides natriurétiques, BNP et NT-proBNP, sont globalement considérés comme utiles dans le diagnostic de l'IC chronique en médecine ambulatoire. Ils sont unanimement reconnus pour leur haute valeur prédictive négative, ce qui en fait un outil pertinent d'exclusion du diagnostic d'IC. En raison de leur moins bonne valeur prédictive positive, l'utilisation des peptides natriurétiques dans la confirmation du diagnostic d'IC a fait débat et a été seulement récemment intégrée dans les recommandations : des résultats positifs (concentration supérieure à une valeur seuil) constitueraient une indication à la réalisation d'une échocardiographie et à la consultation d'un spécialiste.

Les valeurs seuil d'exclusion ou de confirmation de l'IC chronique ne sont pas les mêmes que celles de l'IC aiguë. Il n'existe pas de consensus concernant ces

valeurs seuil pour l'IC chronique. Il est recommandé de fixer ces valeurs localement en accord avec les cliniciens et les biologistes, et en fonction des techniques utilisées.

En fonction des recommandations, le dosage des peptides natriurétiques est conseillé :

- soit chez tous les patients pour lesquels une IC est suspectée ;
- soit uniquement chez ceux dont le diagnostic est incertain ;
- soit chez les patients symptomatiques qui ne présentent pas d'antécédent d'IDM ;
- soit chez les patients symptomatiques qui ne présentent ni antécédent d'IDM, ni crépitations basales, ni œdème de cheville pour les patients de sexe masculin.

Il est précisé que le dosage des peptides natriurétiques ne peut être utilisé seul pour confirmer le diagnostic d'IC, et qu'il est toujours nécessaire de tenir compte de la clinique et de réaliser des explorations complémentaires.

Le groupe de travail était d'avis que le dosage des peptides natriurétiques en médecine ambulatoire doit être réservé à des situations où le diagnostic d'insuffisance cardiaque est incertain. Le groupe estime que les valeurs seuils retenues doivent être basses ; ainsi, un résultat en dessous du seuil permettra d'exclure la suspicion d'IC chronique avec une grande certitude (VPN élevée) et d'envisager d'autres hypothèses. Des valeurs seuils d'exclusion de 100 ng/l pour le BNP et 300 ng/l pour le NT-proBNP ont ainsi été proposées.

L'analyse de la littérature et la position du groupe de travail ont permis d'aboutir à la conclusion suivante :

Le dosage des peptides natriurétiques peut être indiqué dans le diagnostic initial de l'insuffisance cardiaque chronique lorsque la symptomatologie est atypique. Des concentrations inférieures à 100 ng/l pour le BNP et à 300 ng/l pour le NT-proBNP rendent peu probable ce diagnostic.

III.2.2 Stratification du risque et pronostic dans l'insuffisance cardiaque chronique

La recherche bibliographique a permis d'identifier 7 recommandations ou rapports d'évaluation traitant de la valeur pronostique des peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque chronique. Les méthodes d'élaboration de tous ces documents reposaient sur l'analyse critique de la littérature et sur l'avis d'experts, à l'exception d'un rapport d'évaluation qui ne se fonde que sur l'analyse de la littérature.

Les principales conclusions issues de ces documents se résument comme suit :

- Les peptides natriurétiques sont des marqueurs pronostiques indépendants de l'insuffisance cardiaque chronique : une concentration élevée témoigne d'un mauvais pronostic en termes de morbi-mortalité.
- Une seule recommandation indique clairement qu'il est possible d'utiliser le dosage des peptides natriurétiques comme marqueur pronostique de l'IC. Trois recommandations prennent position plus ou moins explicitement contre l'utilisation des peptides natriurétiques dans cette indication, faute de données.
- Dans l'ensemble, il n'y a pour l'instant pas suffisamment d'informations permettant de statuer sur l'éventuelle place de ces marqueurs cardiaques en pratique clinique dans cette indication.

Le groupe de travail était d'accord avec les conclusions issues de l'analyse de la littérature.

L'analyse de la littérature et la position du groupe de travail ont permis d'aboutir à la conclusion suivante :

Dans l'insuffisance cardiaque chronique, il existe une corrélation entre les concentrations en peptides natriurétiques et le pronostic. Cependant, les modalités pratiques d'utilisation ne sont pas encore bien déterminées, et l'impact du résultat sur la prise en charge des patients n'est actuellement pas suffisamment documenté. Il n'est donc pas actuellement indiqué de doser les peptides natriurétiques dans le seul but d'établir un pronostic.

III.2.3 Dépistage de l'insuffisance cardiaque latente

La recherche bibliographique a permis d'identifier 8 recommandations ou rapports d'évaluation traitant du dépistage de l'insuffisance cardiaque latente par les peptides natriurétiques. Les méthodes d'élaboration de ces documents reposaient toutes sur l'analyse critique de la littérature et sur l'avis d'experts, à l'exception d'un rapport d'évaluation qui se fonde uniquement sur l'analyse de la littérature.

Les principales conclusions extraites de ces documents se résument comme suit :

- Le dépistage, en routine de la dysfonction ventriculaire gauche par le dosage des peptides natriurétiques dans de larges populations asymptomatiques sans facteur de risque d'IC, n'est pas recommandé. La principale limite à cette utilisation est la faible spécificité des peptides natriurétiques dans cette situation ; par ailleurs, la prévalence de cette pathologie dans la population générale étant faible, ce dépistage aurait un rapport coût/efficacité défavorable.
- Bien que deux recommandations estiment possible l'utilisation des peptides natriurétiques dans le dépistage de la dysfonction ventriculaire gauche dans des populations asymptomatiques à haut risque d'IC, il n'y a pour l'instant pas suffisamment d'information pour pouvoir statuer sur leur utilisation en pratique clinique.

Le groupe de travail était d'accord avec les conclusions issues de l'analyse de la littérature et rappelle, qu'en France, la mesure la fraction d'éjection ventriculaire est l'examen réalisé pour dépister la dysfonction ventriculaire gauche chez un patient asymptomatique à haut risque d'IC.

L'analyse de la littérature et la position du groupe de travail ont permis d'aboutir à la conclusion suivante :

Le dépistage, en routine de la dysfonction ventriculaire gauche par le dosage des peptides natriurétiques dans de larges populations asymptomatiques sans facteur de risque d'IC ou à haut risque d'IC, n'est pas indiqué.

III.2.4 Suivi et adaptation thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chronique

Dans cette indication, la recherche bibliographique a permis de retrouver 13 recommandations ou rapports d'évaluation traitant du suivi et de l'adaptation thérapeutique par le dosage des peptides natriurétiques de l'insuffisance

cardiaque. Les méthodes d'élaboration de ces documents reposaient toutes sur l'analyse critique de la littérature et, dans 11 cas sur 13, sur l'avis d'experts.

Les principales conclusions extraites de ces documents se résument comme suit :

Les recommandations concernant le suivi et l'adaptation thérapeutique des patients par le dosage des peptides natriurétiques ont beaucoup évolué dans le temps : jusqu'en 2007, cette indication n'était pas retenue par l'ensemble des recommandations et rapports d'évaluation, faute de preuves suffisantes.

Depuis 2008, les positions sont moins unanimes, et deux travaux sur cinq proposent d'utiliser le dosage des peptides natriurétiques en médecine ambulatoire pour :

- identifier les patients ne répondant pas au traitement après une hospitalisation : une augmentation de la concentration en peptides natriurétiques signerait une mauvaise réponse au traitement ;
- adapter le traitement diurétique afin de traiter précocement une décompensation, en complément de critères cliniques (symptômes, prise de poids) :
 - o une variation de 50 % de la concentration en peptides natriurétiques par rapport à la valeur de base chez le patient stable serait en faveur d'une décompensation si des symptômes ou une prise de poids sont présents ;
 - o une variation comprise entre 25 % et 50 % peut évoquer une décompensation s'il y a présence de symptômes et d'une prise de poids ;
 - o une variation de moins de 25 % doit faire chercher une autre cause que la décompensation cardiaque à une prise de poids.
- réaliser une surveillance spécialisée chez certains patients spécifiques (par exemple, ceux chez qui la titration du traitement est problématique ou ceux qui ont été admis à l'hôpital), en cherchant à obtenir une baisse des concentrations en peptides natriurétiques comprise entre 50 et 80 %.

L'adaptation du traitement en vue d'atteindre des concentrations cibles de peptides natriurétiques n'est pour l'instant pas recommandée, faute de données suffisantes.

La recherche bibliographique a également permis de retrouver 2 méta-analyses sur données agrégées. Elles apportent des conclusions similaires en démontrant une supériorité de l'adaptation thérapeutique par les peptides natriurétiques par rapport à celle se basant sur des stratégies cliniques, en termes de mortalité toute cause. Cependant, cette approche n'est pas concluante chez les personnes âgées de plus de 75 ans.

Le groupe de travail indique que les insuffisants cardiaques sont souvent sous-traités en France : les doses thérapeutiques préconisées sont peu respectées, souvent en raison d'une mauvaise tolérance. En pratique, un dosage montrant un impact biologique négatif d'un traitement sous-dosé pourrait permettre de « motiver » le patient. Néanmoins, le dosage des peptides natriurétiques dans ce contexte n'a pas fait la preuve de son efficacité. Le groupe de travail a conclu que **l'adaptation thérapeutique** par le dosage des peptides natriurétiques n'a pas lieu d'être lorsqu'un traitement a été mis en place de façon optimale.

Concernant le **suivi du patient**, le dosage des peptides natriurétiques serait surtout utile lors d'une suspicion de décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique. En effet, dans ce cas, la clinique peut être insuffisante et le dosage peut aider pour orienter la prise en charge du patient.

L'analyse de la littérature et la position du groupe de travail ont permis d'aboutir à la conclusion suivante :

Dans le cadre du suivi thérapeutique des patients, plusieurs situations doivent être distinguées :

- chez l'insuffisant cardiaque chronique stable sous traitement optimal, la répétition du dosage des peptides natriurétiques n'est pas indiquée ;
- en cas de suspicion clinique de décompensation de l'insuffisance cardiaque chronique, le dosage des peptides natriurétiques peut aider à orienter la démarche diagnostique et thérapeutique. Si l'on dispose d'une valeur mesurée chez le patient stable, seule sera considérée comme significative une augmentation de la concentration d'au moins 50 % ;
- devant un tableau clinique typique de décompensation, une consultation cardiologique ou une hospitalisation s'impose dès que possible, sans réalisation préalable d'un dosage des peptides natriurétiques.

III.2.5 Stratification du risque et pronostic dans la maladie coronarienne chronique

La recherche bibliographique a permis de retrouver 1 recommandation internationale et 2 rapports d'évaluation traitant de la stratification du risque et du pronostic par les peptides natriurétiques dans la maladie coronarienne chronique stable. Les trois documents reposaient sur l'analyse de la littérature, mais seule la recommandation a fait appel à l'avis d'experts.

Sur la base de la littérature analysée, bien qu'il ait été montré que les peptides natriurétiques sont des marqueurs pronostiques indépendants de la maladie coronarienne chronique stable, il n'y a pour l'instant pas suffisamment d'informations permettant de statuer sur leur éventuelle place en pratique clinique.

Le groupe de travail était d'accord avec les conclusions issues de l'analyse de la littérature.

L'analyse de la littérature et la position du groupe de travail ont permis d'aboutir à la conclusion suivante :

Le dosage des peptides natriurétiques n'est pas indiqué dans le pronostic de la maladie coronarienne chronique stable, faute de données permettant de statuer sur leur éventuelle place en pratique clinique.

III.2.6 Comparaison entre le BNP et le NT-proBNP

La recherche bibliographique a permis de retrouver 7 recommandations ou rapports d'évaluation traitant des indications comparées du BNP et du NT-proBNP dans le cadre de l'IC. Les méthodes d'élaboration de ces documents reposaient toutes sur l'analyse critique de la littérature et, dans 6 cas sur 7, sur l'avis d'experts.

Les principales conclusions extraites de ces documents se résument comme suit :

- Les performances diagnostiques et pronostiques du BNP et du NT-proBNP dans l'insuffisance cardiaque ne semblent pas différer d'un point de vue clinique.
- Il n'a pas été retrouvé d'informations concernant les performances comparées de ces peptides natriurétiques dans le suivi et l'adaptation thérapeutique de l'IC ainsi que dans le dépistage de l'IC latente.
- Il existe des différences biologiques et analytiques entre le BNP et le NT-proBNP qui peuvent influencer sur les résultats des dosages.

Le groupe de travail a souligné le fait qu'il n'est pas possible de comparer les résultats de ces deux marqueurs (pas de formule permettant de passer de l'un à l'autre) et qu'il existe aussi, pour le BNP, des différences de résultats en fonction des techniques utilisées par les laboratoires. Pour un même patient, il faut donc utiliser un même peptide natriurétique dosé dans un même laboratoire. En l'état actuel des connaissances, même si le NT-proBNP est plus stable que le BNP, le groupe de travail ne pense pas qu'il faille privilégier l'utilisation de l'un des peptides par rapport à l'autre ; en revanche, ce problème de stabilité nécessite que le biologiste connaisse l'heure à laquelle le prélèvement a été réalisé.

L'analyse de la littérature et la position du groupe de travail ont permis d'aboutir à la conclusion suivante :

Compte tenu des différences physiologiques, préanalytiques et analytiques entre le BNP et le NT-proBNP, la HAS insiste sur la nécessité de bien distinguer les deux peptides et, dans le cas du suivi d'un patient donné, de toujours prescrire le même peptide natriurétique, dosé dans le même laboratoire (même analyseur) et dans les plus brefs délais après le prélèvement.

III.3 CRP ultrasensible

III.3.1 Analyse des recommandations et des rapports d'évaluation

La recherche bibliographique a permis d'identifier 10 recommandations ou rapports d'évaluation traitant de l'utilisation de la CRP us en prévention primaire de la maladie coronarienne. Les méthodes d'élaboration de ces documents reposaient toutes sur l'analyse critique de la littérature et dans 6 cas sur 10 sur l'avis d'experts.

Les principales conclusions extraites de ces documents se résument comme suit :

- La CRP us est un marqueur indépendant du risque de maladie coronarienne.
- Son dosage peut permettre d'identifier les personnes dont le risque de maladies cardiovasculaires est supérieur à celui prédit par une évaluation globale des risques, en particulier pour les personnes dont le risque à 10 ans est compris entre 10 % et 20 %.
- Cependant, faute de données, il n'est actuellement pas possible de déterminer si les patients à plus haut risque ainsi identifiés par la CRP us retireraient des bénéfices de traitements supplémentaires.
- À partir de cette même constatation, les conclusions diffèrent puisque certaines laissent au choix du clinicien l'utilisation de la CRP us dans l'évaluation du risque en prévention primaire de la maladie coronarienne, et d'autres ne la recommandent pas.

- Par ailleurs, la *National Academy of Clinical Biochemistry* indique également que les données sont insuffisantes pour établir l'utilité d'un suivi thérapeutique guidé par la CRP us en prévention primaire.
- Enfin, l'utilité du dosage de la CRP us pour motiver les patients afin qu'ils améliorent leurs habitudes de vie n'a pas été démontrée.

La recherche bibliographique a permis de retrouver également deux méta-analyses et une revue systématique complétée d'une méta-analyse traitant de l'utilisation de la CRP us en prévention primaire de la maladie coronarienne. La conclusion principale, extraite de ces études, est que la CRP us n'apporterait pas ou peu d'information prédictive supplémentaire par rapport aux facteurs de risque établis dans l'évaluation du risque de maladies coronariennes en prévention primaire.

Le groupe de travail était d'accord avec les conclusions issues de l'analyse de la littérature.

L'analyse de la littérature et la position du groupe de travail ont permis d'aboutir à la conclusion suivante :

En l'état actuel des connaissances, le dosage de la CRP us n'est pas indiqué dans la prévention primaire de la maladie coronarienne. Faute de données suffisantes, il n'a pas été démontré que l'utilisation de la CRP us dans le cadre de la prédiction du risque améliore les résultats cliniques comparativement à une stratégie ne l'utilisant pas.

IV. PERSPECTIVES

Une actualisation de ce rapport d'évaluation sera nécessaire dans les prochaines années, en raison de l'avancée rapide de la recherche scientifique sur ce sujet.

Par ailleurs, une harmonisation et une standardisation de l'utilisation des peptides natriurétiques doivent être mises en œuvre en France, de façon à limiter les disparités entre laboratoires et à faciliter les prescriptions et l'interprétation des résultats.