

Un outil d'aide à la décision peut-il apporter une valeur ajoutée dans le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë ?

Référence

Lee KK, Doudesis D, Anwar M, et al. Development and validation of a decision support tool for the diagnosis of acute heart failure: systematic review, meta-analysis, and modelling study. *BMJ* 2022;377:e068424. DOI: 10.1136/bmj-2021-068424

Analyse de

Miek Smeets, huisarts
Aucun conflit d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quelle est la précision diagnostique du NT-proBNP avec une valeur seuil de 300 pg/ml par rapport à l'outil d'aide à la décision CoDe-HF qui intègre le NT-proBNP en tant que valeur continue pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë ?

Contexte

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque est difficile à poser parce que les patients présentent souvent des symptômes et des signes cliniques atypiques (1). De nombreux guides recommandent d'utiliser le peptide natriurétique N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) comme test diagnostique afin d'appuyer le diagnostic (1-4). L'utilisation du NT-proBNP n'est toutefois pas encore largement répandue dans la pratique, en raison du manque d'accessibilité du test (non remboursé en Belgique), d'une part, et du fait que des facteurs comme l'âge, le sexe, le BMI et la fonction rénale compliquent l'interprétation du test, d'autre part (5). Une étude menée en Belgique en 2016 a comparé la valeur de quatre règles de décision pour la pose d'un diagnostic d'insuffisance cardiaque en première ligne chez les patients âgés de 80 ans ou plus et a conclu qu'un NT-proBNP avec une valeur seuil de 400 pg/ml était le meilleur (et le seul) facteur discriminant permettant de prendre une décision de renvoi vers un spécialiste dans ce groupe d'âge (6). L'utilité du NT-proBNP pour établir ou exclure l'insuffisance cardiaque aiguë n'a toutefois pas encore été suffisamment étudiée (7).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse basées sur des données individuelles de patients

Sources consultées

- Embase, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials

Etudes sélectionnées :

- inclusion d'études menées auprès de patients ≥ 18 ans présentant une suspicion d'insuffisance cardiaque aiguë dans un contexte de soins aigus, chez lesquels la présence de NT-proBNP dans le sang a été déterminée le jour où ils se sont présentés et un diagnostic d'insuffisance cardiaque avec une norme de référence acceptable a été établi ; des données individuelles de patients étaient disponibles pour 14 des 30 études qui satisfaisaient aux critères d'inclusion : 2 études randomisées contrôlées et 12 études de cohorte prospectives avec une médiane de 488 (IQR 322 à 1053) patients par étude

population étudiée :

- 10369 patients, âge moyen de 69,3 ans, 53,3% d'hommes, qui se sont présentés avec une suspicion d'insuffisance cardiaque aiguë aux urgences (N = 13) ou au service de cardiologie et de pneumologie (N = 1).

Mesure des résultats

- sensibilité groupée, spécificité, valeur prédictive négative, valeur prédictive positive du NT-proBNP avec valeur seuil < 300 pg/ml pour exclure l'insuffisance cardiaque aiguë et avec valeur seuil > 450, > 900 et > 1 800 pg/ml (respectivement pour les patients de moins de 50 ans, de 50 à 75 ans et de plus de 75 ans) pour établir l'insuffisance cardiaque aiguë ; plus précision diagnostique de ces valeurs seuils dans des sous-groupes stratifiés selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le BMI, la fonction rénale, l'anémie et la présence de comorbidités (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète sucré, fibrillation auriculaire, BPCO)
- détermination de la valeur seuil du NT-proBNP susceptible d'exclure le pourcentage le plus élevé de patients (VPN ≥ 98%) et de la valeur seuil du NT-proBNP susceptible d'établir le diagnostic chez le pourcentage le plus élevé de patients (VPP ≥ 75%)
- mise au point et validation d'un outil d'aide à la décision pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë [Collaboration for the Diagnosis and Evaluation of Heart Failure (CoDE-HF)*] avec un score de probabilité de 0 à 100, intégrant le NT-proBNP en tant que variable continue avec une sélection de caractéristiques cliniques objectives simples associées à l'insuffisance cardiaque aiguë (âge, eGFR, hémoglobine, BMI, rythme cardiaque, pression artérielle, œdème périphérique, BPCO et maladie cardiaque ischémique) ; détermination de la valeur seuil du score susceptible d'exclure le pourcentage le plus élevé de patients (VPN ≥ 98%) et de la valeur seuil du score susceptible d'établir le diagnostic chez le pourcentage le plus élevé de patients (VPP ≥ 75%).

* <https://decision-support.shinyapps.io/code-hf>

Résultats

- **la prévalence de l'insuffisance cardiaque aiguë** s'est élevée à 43,9% (4549 des 10369 patients inclus) dans l'ensemble, avec une prévalence médiane de 46% (IQR 31 à 54%) par étude ; la prévalence était supérieure chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque (73,3%, soit 2286 patients sur 3119 souffrant d'insuffisance cardiaque) que chez ceux sans antécédents d'insuffisance cardiaque (29,0%, soit 1802 patients sur les 6208 ne souffrant pas d'insuffisance cardiaque)
- **précision diagnostique du NT-proBNP avec valeur seuil fixe :**
 - sensibilité groupée, spécificité et valeur prédictive négative (VPN) du NT-proBNP avec valeur seuil < 300 pg/ml : voir *tableau 1 et tableau à quatre entrées* ; la VPN était inférieure chez les patients ≥ 75 ans (88,2% avec IC à 95% de 83,5% à 91,8%), chez les patients ayant des antécédents connus d'insuffisance cardiaque (79,4% avec IC à 95% de 68,4% à 87,3%) et chez les patients en surpoids (90,4% avec IC à 95% de 84,5% à 94,2%)
 - sensibilité groupée, spécificité et valeur prédictive positive (VPP) du NT-proBNP avec valeur seuil > 450, > 900 et > 1 800 pg/ml (respectivement pour les patients de moins de 50 ans, de 50 à 75 ans et de plus de 75 ans) : voir *tableau 1*

Tableau 1. Sensibilité groupée, spécificité et valeur prédictive négative (VPN) du NT-proBNP avec valeur seuil < 300 pg/ml, > 450, > 900 et > 1 800 pg/ml.

Valeur seuil du NT-proBNP	Sensibilité (avec IC à 95%)	Spécificité (avec IC à 95%)	VPN (avec IC à 95%)	VPP (avec IC à 95%)
< 300 (tous âges confondus)	96,8 (94,6 - 98,1)	49,3 (35,4 - 63,4)	94,6 (91,9 - 96,4)	62,9 (51,3 - 73,3)
> 450 (< 50 ans)	91,4 (87,0 - 94,5)	87,8 (79,5 - 93,0)	98,4 (96,2 - 99,3)	61,0 (55,3 - 66,4)

> 900 (50-75 ans)	83,2 (76,0 - 88,6)	81,1 (72,6 - 87,5)	88,3 (82,9 - 92,2)	73,5 (62,3 - 82,3)
> 1800 (> 75 ans)	79,3 (74,2 - 83,5)	73,1 (65,2 - 79,8)	72,2 (63,4 - 79,7)	80,2 (70,9 - 87,1)

Tableau à quatre entrées pour le NT-proBNP avec valeur seuil < 300 pg/ml.

	Insuffisance cardiaque	Pas d'insuffisance cardiaque	
NT-proBNP ≤ 300 pg/ml	161	2 987	3 148
NT-proBNP > 300 pg/ml	4 388	2 833	7 221
	4 549	5 820	10 369

- sensibilité : 96,8 (IC à 95% de 94,6 à 98,1)
- spécificité : 49,3 (IC à 95% de 35,4 à 63,4)
- VPP : 62,9 (IC à 95% de 51,3 à 73,3)
- VPN : 94,6 (IC à 95% de 91,9 à 96,4)
 - la valeur seuil du NT-proBNP < 100 pg/ml s'est avérée la plus efficace pour exclure l'insuffisance cardiaque aiguë [VPN de 97,8% (IC à 95% de 95,8% à 98,8%)] ; seuls 17,9% de l'ensemble des participants se trouvaient en dessous de cette valeur seuil ; la VPN était inférieure chez les personnes âgées et chez les patients ayant des antécédents connus d'insuffisance cardiaque, de maladie cardiaque ischémique et d'insuffisance rénale
 - la valeur seuil du NT-proBNP > 1000 pg/ml s'est avérée la plus efficace pour établir l'insuffisance cardiaque aiguë [VPP de 74,9% (IC à 95% de 64,4% à 83,2%)] ; 52,7% de l'ensemble des participants se trouvaient au-dessus de cette valeur seuil ; la VPP était inférieure chez les patients ayant des antécédents connus d'insuffisance cardiaque.
- **Précision diagnostique de l'outil d'aide à la décision CoDe-HF :**
 - la précision diagnostique de l'outil **CoDe-HF** s'est élevée à 0,846 (IC à 95% de 0,830 à 0,862) pour les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque et à 0,925 (IC à 95% de 0,919 à 0,932) pour les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque

Précision diagnostique de l'outil CoDe-HF chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque :

Score CoDe-HF	Sensibilité (avec IC à 95%)	Spécificité (avec IC à 95%)	VPN (avec IC à 95%)	VPP (avec IC à 95%)
< 4,7	98,1 (96,9 - 98,9)		98,6 (97,8 - 99,1)	
> 51,2		90,7 (89,9 - 91,5)		76,3 (74,5 - 78)

- avec 40,3% (2502/6208) identifiés avec une faible probabilité (valeur prédictive négative de 98,6%, 97,8% à 99,1%) quand le score était < 4,7 et 28,0% (1737/6208) à forte probabilité (valeur prédictive positive de 75,0%, 65,7% à 82,5%) d'avoir une insuffisance cardiaque aiguë quand le score était > 51,2

Précision diagnostique de l'outil CoDe-HF chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque :

Score CoDe-HF	Sensibilité (avec IC à 95%)	Spécificité (avec IC à 95%)	VPN (avec IC à 95%)	VPP (avec IC à 95%)

Pas de valeur seuil possible avec VPN \geq 98%				
> 84,5		90,2 (84,0 - 94,1)		92,7 (89,1 - 95,2)

- un score CoDEHF > 84,5 a atteint une valeur prédictive positive de 92,7% (89,1% à 95,2%) et une spécificité de 90,2% (84,0% à 94,1%). Ce score identifierait 45,5% (1420/3119) des patients comme ayant une forte probabilité d'insuffisance cardiaque aiguë
- contrairement au NT-proBNP seul, la précision diagnostique de l'outil CoDe-HF était similaire dans tous les sous-groupes
- la hauteur du score de l'outil CoDe-HF et de la valeur du NT-proBNP était corrélée au risque de décès global et cardiovasculaire.

Conclusion des auteurs

Cette évaluation internationale de la précision diagnostique du NT-proBNP a montré une forte variation des valeurs seuils recommandées par les guides pour établir le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë pour d'importants groupes de patients. L'outil d'aide à la décision CoDe-HF qui intègre le NT-proBNP en tant que variable continue avec d'autres variables cliniques donne un résultat plus cohérent, plus précis et plus individualisé.

Financement de l'étude

British Heart Foundation.

Conflits d'intérêts des auteurs

Décrits de manière exhaustive ; large groupe d'auteurs, dont plusieurs ont reçu des fonds personnels et autres de sociétés pour lesquelles cette publication revêt un intérêt.

Discussion

Evaluation de la méthodologie

Les chercheurs à l'origine de cette synthèse méthodique ont sélectionné 30 études diagnostiques prospectives prenant le NT-proBNP comme test index et le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë sur la base des informations disponibles fournies par un groupe de cliniciens comme test de référence. Grâce aux données individuelles de 10369 patients issus de 14 études, les chercheurs ont pu réaliser une solide méta-analyse de la précision diagnostique du NT-proBNP avec diverses valeurs seuils dans divers sous-groupes sur la base de l'âge, d'autres caractéristiques de patients et de comorbidités. Un biais de sélection n'est par ailleurs pas exclu, du fait que les chercheurs n'ont pas pu inclure 16 études en raison de l'absence de données individuelles de patients. Il est possible que les chercheurs aient choisi d'inclure des études plus qualitatives pour lesquelles ces données étaient disponibles. On constate toutefois une prévalence similaire d'insuffisance cardiaque dans les études non incluses et les populations de patients étaient similaires d'un point de vue géographique, démographique et clinique. En outre, toutes les variables en vue des analyses statistiques n'étaient pas disponibles et il a donc fallu imputer statistiquement une partie des variables manquantes. Nous partons du principe que les variables manquantes étaient aléatoires et que la validité interne des résultats n'a donc pas été compromise. Enfin, nous devons également admettre que le diagnostic d'insuffisance cardiaque n'a pas été posé en aveugle dans toutes les études pour le résultat NT-proBNP. Une analyse de sensibilité supplémentaire excluant les deux études où c'était le cas a toutefois montré des résultats équivalents.

Évaluation des résultats

Les chercheurs n'ont inclus dans la méta-analyse que des études menées en hôpital, principalement aux urgences, où les patients se sont présentés avec une suspicion d'insuffisance cardiaque aiguë. Nous devons donc faire preuve de prudence lors de l'extrapolation des résultats de cette étude aux médecins généralistes ou aux postes de garde de première ligne, où le risque a priori d'insuffisance cardiaque aiguë est plus faible. Les chercheurs ont le grand mérite d'avoir mis au point un outil d'aide à la décision intégrant le NT-proBNP en tant que variable continue pour évaluer le risque d'insuffisance cardiaque et

tenant compte d'autres caractéristiques des patients (âge, eGFR, hémoglobine, BMI, rythme cardiaque, pression artérielle, œdème périphérique, BPCO et maladie cardiaque ischémique). Cet outil s'est avéré présenter une précision diagnostique plus élevée qu'une valeur seuil dichotomique pour le NT-proBNP. Une étude précédente avait déjà montré que certains facteurs pouvaient influencer la valeur du NT-proBNP et donc influencer la précision diagnostique du résultat du test (5). Les chercheurs font toutefois remarquer que l'éventuelle intégration d'autres paramètres, comme un ECG et une radiographie thoracique, pourrait encore améliorer la précision diagnostique. Il est probablement encore plus important d'examiner la précision diagnostique de l'outil d'aide à la décision de manière plus approfondie pour la médecine de première ligne. Nous devons néanmoins souligner que la présentation des résultats dans l'article est parfois trompeuse. Ainsi, l'ensemble de la population de patients (n = 10369) est reprise dans la description de la précision diagnostique du NT-proBNP avec une valeur seuil de 300 pg/ml et il s'avère que cette valeur seuil donne de moins bons résultats dans le groupe des patients ayant des antécédents connus d'insuffisance cardiaque. Dans la description de la précision diagnostique de l'outil d'aide à la décision, en revanche, il a été choisi de cibler le groupe de patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque (n = 6208). L'outil d'aide à la décision n'a en effet pas atteint la précision diagnostique requise dans l'autre groupe. En outre, une figure montre que l'outil d'aide à la décision permet de prévoir le risque de décès, mais nous ne pouvons pas déduire la mesure dans laquelle il y parvient mieux ou moins bien que le NT-proBNP seul. Enfin, il n'y a pas eu d'approfondissement quant au groupe de patients que l'outil d'aide à la décision a également classé en « zone grise » (32% de la population).

Que disent les guides de pratique clinique ?

Les principaux guides (inter)nationaux recommandent d'utiliser le NT-proBNP pour établir le diagnostic d'insuffisance cardiaque, mais avec des valeurs seuils différentes (NICE : 400 pg/ml ; NHG : 125 pg/ml ; Domus Medica : < 400 pg/ml pour exclure l'insuffisance cardiaque et > 2000 pg/ml pour l'établir) (1,3,4). Dans sa recommandation, Domus Medica souligne que la valeur du NT-proBNP baisse après traitement et augmente avec l'âge et en présence de comorbidités, comme l'insuffisance rénale. Il vaut donc mieux associer la détermination de la valeur du NT-proBNP à l'évaluation de la fonction rénale (1). C'est pourquoi il a été proposé d'utiliser des valeurs seuils liées à l'âge comme solution dans des études précédentes (8).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique et cette méta-analyse basées sur les données individuelles de 10369 patients, issus d'études correctement menées d'un point de vue méthodologique, démontrent que la précision diagnostique du NT-proBNP avec valeur seuil fixe varie d'un sous-groupe de patients à l'autre. La valeur prédictive négative d'une valeur seuil de < 300 pg/ml était inférieure chez les personnes âgées et chez les patients souffrant d'obésité ou ayant des antécédents connus d'insuffisance cardiaque. Il s'est avéré utile de prendre des valeurs seuils liées à l'âge pour établir le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë chez les personnes âgées. La précision diagnostique d'un outil d'aide à la décision intégrant le NT-proBNP en tant que valeur continue, parmi d'autres variables cliniques de l'insuffisance cardiaque (âge, eGFR, hémoglobine, BMI, rythme cardiaque, pression artérielle, œdème périphérique, BPCO et maladie cardiaque ischémique) s'est avérée plus cohérente dans tous les sous-groupes. On ne sait pas clairement si les résultats de cette méta-analyse basée sur des études menées aux urgences peuvent être extrapolés aux services de première ligne. Il convient de mener d'autres études contextualisées pour le savoir.

Références : voir site web.