

Mise au point

## Intérêt du dosage du peptide natriurétique de type-B en médecine d'urgence

### Usefulness of B-type natriuretic peptide in emergency medicine

P. Ray <sup>a,\*</sup>, Y. Lefort <sup>b</sup>, R. El Achkar <sup>a</sup>, B. Riou <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service d'accueil des urgences, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, assistance publique – hôpitaux de Paris, université Pierre-et-Marie-Curie, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

<sup>b</sup> Service de réanimation médicochirurgicale, centre hospitalier, place du 11-Novembre, 17108 Saintes, France

Reçu et accepté le 6 août 2003

#### Résumé

La dyspnée aiguë est un motif fréquent de consultation aux urgences. Le peptide natriurétique de type-B (*B-type natriuretic peptide* : BNP) est un facteur peptidique natriurétique sécrété par les myocytes ventriculaires, lorsqu'il existe une mise en tension de la paroi du ventricule gauche. Il contrebalance l'activation du système rénine–angiotensine–aldostérone. Son élévation dans le sang est corrélée à divers indices fonctionnels d'insuffisance cardiaque gauche. Plusieurs études ont démontré son intérêt comme marqueur d'insuffisance cardiaque gauche, première cause de dyspnée aiguë vue aux urgences. La pertinence diagnostique du BNP est supérieure à celle de l'urgentiste et est améliorée lorsque la probabilité clinique d'insuffisance cardiaque est associée à la valeur du BNP. Un dosage rapide de BNP réalisable au lit du malade est actuellement disponible avec une excellente sensibilité et spécificité pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë. Le seuil de positivité varie selon les études entre 80 et 300 pg/ml. Schématiquement, lorsque le BNP est inférieur à 100 pg/ml, l'insuffisance cardiaque peut être éliminée et lorsque le BNP est supérieur à 400 pg/ml, elle est affirmée, sous réserve d'un tableau clinique compatible.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Acute dyspnea is frequent in emergency medicine. The B-type natriuretic peptide (BNP) is a polypeptide, released by ventricular myocytes, in direct proportion to wall tension, for lowering renin–angiotensin–aldosterone activation. BNP concentrations closely correlate to heart failure severity. Numerous studies have demonstrated the high usefulness of BNP to diagnose heart failure, which is the main cause of acute dyspnea. The diagnostic accuracy of BNP is higher than that of the emergency physician, and is improved in association with clinical pretest probability. A bedside dosage is now available, with a high sensitivity and specificity for the diagnosis of heart failure. Threshold value is ranging from 80 to 300 pg/ml. Briefly, heart failure is usually absent when BNP is lower than 100 pg/ml, and probably present when BNP is higher than 400 pg/ml.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Peptide natriurétique type-B ; Dyspnée aiguë ; Insuffisance cardiaque ; Urgence

*Keywords* : B-type natriuretic peptide; Acute dyspnea; Emergency department; Heart failure

#### 1. Introduction

Aux États-Unis, environ cinq millions de personnes sont atteintes d'insuffisance cardiaque (IC), soit 2 % de la popu-

lation. L'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) est la première cause de dyspnée aiguë et c'est la première cause d'hospitalisation des sujets âgés [1–5]. Son pronostic est sévère puisque la mortalité hospitalière est d'environ 15–20 % [1,4,5]. Le diagnostic d'ICA est parfois difficile [2,5,6]. Cela est particulièrement vrai lorsqu'il existe des sibilants (asthme cardiaque) chez le sujet âgé ou le patient porteur de broncho-

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [patrick.ray@psl.ap-hop-paris.fr](mailto:patrick.ray@psl.ap-hop-paris.fr) (P. Ray).

pneumopathie chronique obstructive (BPCO). En situation d'urgence, l'interprétation de la radiographie du thorax (RT) est gênée par les artéfacts liés aux mauvaises conditions techniques de réalisation, surtout au lit du patient. De plus, la RT manque de sensibilité et de spécificité pour le diagnostic d'œdème pulmonaire cardiogénique (OAPc), particulièrement chez le patient BPCO [7,8]. Ainsi, une RT est considérée comme normale dans un tiers des cas d'OAPc prouvés par cathétérisme cardiaque [7]. Le peptide natriurétique de type-B (BNP) est un aminopeptide acide qui fut initialement mis en évidence dans le cerveau du porc en 1988 [9,10], d'où son nom initial de « Brain Natriuretic Peptide » qui peut prêter à confusion car ce peptide n'a aucun rôle dans la physiologie cérébrale. Très rapidement, il est apparu que le BNP était sécrété par les myocytes ventriculaires, principalement lors de leur étirement [9]. Compte tenu qu'un diagnostic précoce d'ICA améliore le pronostic [11], il serait tentant pour le clinicien d'avoir à disposition un marqueur fiable et rapide d'ICA. L'intérêt du BNP comme marqueur biologique de l'ICA et son utilité dans le triage des dyspnées aiguës se sont donc récemment développés [3–6,9].

## 2. Physiologie du BNP et pathologie cardiaque

Schématiquement, il existe trois peptides natriurétiques (A, B, C) qui ont tous un rôle plus ou moins important dans l'homéostasie du sodium et la régulation de la volémie. Le rôle du BNP est de contrebalancer l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, lorsqu'il existe une mise en tension de la paroi du ventricule gauche (VG) [9,10]. Le BNP permet une relaxation vasculaire, diminue le taux d'angiotensine, d'aldostérone et d'endothéline-1, augmente la filtration glomérulaire et l'excrétion rénale du sodium. Cette hormone est une molécule de 32 acides aminés (AA) dont la structure est assez voisine de celle du peptide natriurétique atrial ANP avec lequel il partage 11 AA. À l'inverse de l'ANP, le BNP est très peu stocké. En revanche, il existe sur le gène du BNP une séquence nucléotidique TATT-TAT, qui suggère que le turn-over de l'ARNm est très important et que le BNP est synthétisé par vagues. Il est sécrété dans la circulation générale au travers du sinus coronaire, exclusivement par les ventricules (Fig. 1). Dans les conditions normales et pathologiques, la sécrétion du BNP est presque totalement d'origine ventriculaire gauche, essentiellement parce que le VG est beaucoup plus volumineux que le ventricule droit. En pratique, le BNP s'élève essentiellement lorsqu'il existe une ICA [10]. L'élimination du BNP est assurée par la fixation sur des récepteurs transmembranaires. La dégradation enzymatique par une endopeptidase dont la plus grande concentration se trouve dans les poumons et les reins est l'autre mécanisme par lequel le BNP est métabolisé. La demi-vie du BNP est d'environ 20 minutes. Le BNP s'élève avec l'âge, probablement secondairement à l'hypertrophie ventriculaire gauche physiologique des sujets âgés [12]. Ainsi, entre 55 et 64 ans, le taux moyen de BNP est de  $26 \pm 2$  pg/ml, et pour les patients  $> 75$  ans de  $64 \pm 6$  pg/ml.

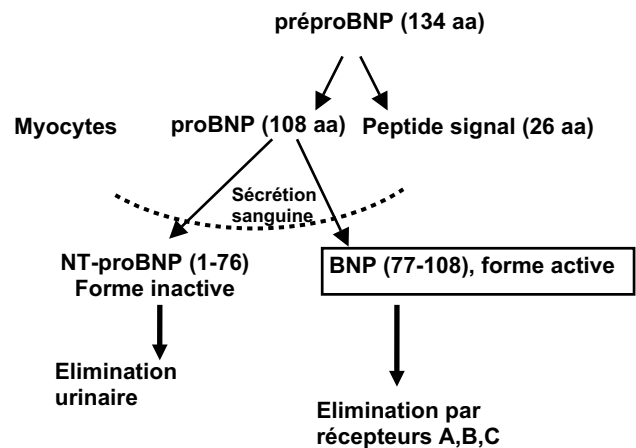


Fig. 1. Synthèse du *Brain Natriuretic Peptide* (BNP). La scissure du pro-BNP a lieu dans le sang. Le BNP est ensuite métabolisé par une endopeptidase. Le proBNP (1-108) qui est la forme de stockage du BNP (précurseur), est scindé en deux parties, l'inactif N-terminal proBNP (1-76) et le BNP composé de 32 acides aminés (77-108), qui lui a une activité endocrinologique. aa, acides aminés.

Cette augmentation est significativement plus importante chez la femme. En dehors de l'ICA, d'autres pathologies sont responsables d'une élévation du BNP : le syndrome coronarien aigu (SCA), l'insuffisance ventriculaire droite, l'insuffisance rénale, le sepsis sévère [13–15].

## 3. Méthodes de dosage du BNP

En France, la méthode de référence ou « méthode chaude » est une méthode radio-immunologique disponible au moyen d'un kit de dosage, Shionoria® BNP (CIS Diagnostics, Gif-sur-Yvette, France) [16,17]. Ce kit utilise une méthode « sandwich » sur phase solide. Deux anticorps monoclonaux ont été préparés contre deux sites antigéniques dont l'un, marqué à l'iode radio-actif, est utilisé comme traceur. La radioactivité mesurée est donc proportionnelle à la quantité de BNP présente. Cette technique nécessite cependant une incubation d'environ 20 heures ce qui limite son utilisation en urgence. D'autres techniques de dosage existent mais sont moins développées en France.

La technique par immunofluorescence ou « méthode froide », (TriageBNP®) est plus récente. Elle permet d'obtenir le dosage plasmatique de BNP en moins de 30 minutes. Deux cent cinquante microlitres de plasma utilisant l'EDTA sont requis. Les résultats sont compris entre 5 et 5000 pg/ml avec un coefficient de variation de la mesure de 10–13 %. Les études comparatives ont montré une excellente corrélation avec la technique de référence ( $n = 145$ ,  $r = 0,96$ ) [16]. Dans notre expérience, moins de 2 % des dosages ont posé un problème technique [5]. Certaines méthodes utilisent comme unité les pmol/l, alors que la technique TriageBNP® exprime les valeurs de BNP en pg/ml (conversion :  $1 \text{ pg/ml} = 0,29 \text{ pmol/l}$ ).

#### 4. BNP comme marqueur de l'insuffisance cardiaque

En cas d'ICA, il existe une augmentation des neurohormones vasoconstrictrices : norepinéphrine, angiotensine II, endothéline-1. Mesuré chez 122 patients suspects d'ICA, dont 29 % confirmés, un taux de BNP de 76 pg/ml avait une sensibilité et une valeur prédictive positive d'ICA systolique de respectivement 97 et 70 % [18]. Le TriageBNP<sup>®</sup> a été comparé à l'échocardiographie-doppler dans le diagnostic positif d'une ICA systolique et/ou diastolique [19]. Le taux du BNP était de  $30 \pm 62$  pg/ml chez les sujets indemnes d'ICA alors qu'il s'élevait à  $391 \pm 89$  pg/ml en cas d'ICA diastolique,  $567 \pm 113$  pg/ml en cas d'ICA systolique et  $1077 \pm 272$  pg/ml en cas d'ICA systolodiastolique (pour tous ces groupes,  $p < 0,001$ ). Une plus large étude a confirmé l'intérêt du dosage du BNP pour le diagnostic d'une ICA diastolique par rapport à l'échocardiographie-doppler [20]. Deux cent quatre-vingt-quatorze patients ont été inclus dont 119 avec une dysfonction diastolique. Le taux de BNP était respectivement de  $286 \pm 31$  pg/ml dans le groupe ICA diastolique et de  $33 \pm 3$  pg/ml dans le groupe témoin. Plusieurs études ont démontré une relation entre la valeur du BNP et des indices fonctionnels du VG (Tableau 1) [4,19–22]. En conclusion, il apparaît donc que le taux de BNP s'élève quel que soit le type d'ICA et préférentiellement en cas de dysfonction systolique.

#### 5. Intérêt potentiel du dosage du BNP dans la dyspnée aiguë

Le diagnostic étiologique d'une dyspnée est habituellement facile à partir de l'anamnèse, de l'examen physique et des examens complémentaires usuels : électrocardiogramme, radiographie thoracique et mesure des gaz du sang en artériel. Néanmoins, chez les sujets âgés, les patients obèses ou porteurs d'une insuffisance respiratoire chronique, différencier un OAPc d'une pathologie respiratoire [2,5–8] est très souvent difficile. Parfois, seule l'échocardiographie-doppler permet le diagnostic positif d'insuffisance cardiaque. Malheureusement cet examen, temps et opérateur dépendant, est en pratique rarement réalisé en urgence, notamment chez les sujets âgés [23]. De plus, l'échocardiographie est techniquement difficile chez l'obèse et le patient emphysémateux. Enfin et surtout, les critères échographiques de dysfonction

diastolique ne sont pas faciles à mettre en évidence et à différencier de certaines anomalies liées au vieillissement [24].

Il serait donc tentant pour le clinicien d'avoir à sa disposition un marqueur rapide et fiable d'OAPc aux urgences. Aucune des méthodes non invasives proposées antérieurement (débit expiratoire de pointe, mesure d'index de dyspnée, capnographie, gradient de pression oncotique/capillaire pulmonaire) n'a de pertinence clinique satisfaisante [25–28]. La performance diagnostique du dosage sanguin du BNP a donc été évaluée dans plusieurs études sur la dyspnée aiguë [3–5,17,18,29–34].

##### 5.1. Études évaluant le BNP par une autre méthode que le TriageBNP<sup>®</sup>

L'étude *princeps* de Davis et al. [3] a inclus 52 patients, âgés de 74 ans en moyenne admis pour dyspnée aiguë. Le diagnostic final (dyspnée secondaire à une ICA, pathologie respiratoire ou dyspnée mixte) était retenu par les experts au vu des résultats des explorations fonctionnelles respiratoires et de la mesure radio-isotopique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Le BNP était dosé dès l'arrivée du patient et comparé au diagnostic final. Le taux moyen de BNP était de 575 pg/ml dans le groupe de patients avec une ICA et de 45 pg/ml dans le groupe de patients avec une pathologie respiratoire ( $p < 0,001$ ). Pour une valeur seuil de 76 pg/ml, la sensibilité et la spécificité du BNP pour le diagnostic d'ICA étaient respectivement de 93 et 90 %. Néanmoins, cette étude a probablement sous-estimé l'ICA diastolique car seule l'ICA systolique est mise en évidence par la scintigraphie myocardique. Par une autre méthode, le BNP a été évalué chez 123 patients dyspnéiques, âgés en moyenne de 68 ans. Le taux de BNP était différent entre le groupe de patients avec ICA (534 pg/ml) et celui des patients avec une atteinte respiratoire (131 pg/ml) ( $p < 0,01$ ) et le seuil retenu était de 172 pg/ml [29]. Malheureusement, cette étude présentait un biais méthodologique majeur car aucune investigation de référence n'était réalisée pour porter le diagnostic final avec certitude. Récemment, le BNP a été mesuré par la méthode Shionoria<sup>®</sup> chez 26 patients dyspnéiques (17 patients en décompensation de BPCO et neuf patients avec une ICA diastolique). Le BNP était supérieur dans le groupe de patients avec une ICA diastolique avec  $224 \pm 240$  pg/ml vs  $14 \pm 12$  pg/ml dans le groupe BPCO décompensée ( $p < 0,0001$ ) [17].

##### 5.2. Études évaluant la méthode rapide : le TriageBNP<sup>®</sup>

Les trois premières études ont évalué le TriageBNP<sup>®</sup> chez des patients admis aux urgences pour une dyspnée aiguë [4,30,31]. Toutes ces études présentaient la même méthodologie et les mêmes biais de recrutement : population surtout masculine, âge moyen relativement faible inférieur à 65 ans, patients avec une insuffisance cardiaque droite (EP ou décompensation de BPCO sévère) classés dans le groupe d'ICA et pourcentage de patients avec une dyspnée mixte

Tableau 1

Relation entre le BNP et divers indices fonctionnels du ventricule gauche (d'après les références [4,19–22])

- Le taux de BNP augmente en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque estimée par la classification NYHA.
- Le BNP s'élève dans l'ICA diastolique, mais de façon moindre que dans l'ICA systolique.
- Il existe une corrélation inverse entre la fraction d'éjection et le taux de BNP.
- Le BNP est corrélé à la pression télédiastolique du ventricule gauche, à la pression artérielle pulmonaire d'occlusion et aux modifications de ces deux paramètres sous traitement diurétique ou vasodilatateur.

Tableau 2  
Résumé des études ayant évalué la méthode de dosage rapide TriageBNP<sup>®</sup>, chez les patients consultant aux urgences pour une dyspnée aiguë

	Dao 2001 [31]	Morrison 2002 [30]	Maisel 2002 [4]	Jourdain 2002 [34]	Villacorta 2002 [33]	Logeart 2002 [32]	Ray 2003 [5]
n	250	321	1586	115	70	166	306
Âge	63	?	64	75	72	67	80
ICA+ (%)	56	42	47	67	51	70	46
ICA- (%)	38	51	48	33	49	30	54
Seuil (pg/ml)	80	94	100	300	200	300	250
Sensibilité %	98	86	90	?	100	88	78
Spécificité %	92	98	76	?	97	87	90

ICA, insuffisance cardiaque aiguë ; ICA+, ICA présente en % ; ICA-, ICA absente en %

Le seuil proposé varie en fonction des études et de l'âge des patients. Le seuil de BNP est proche de 100 pg/ml dans les études nord-américaines ou l'âge des patients est inférieur à 65 ans et proche de 300 pg/ml dans les autres études (notamment européennes). Dans les études réalisées par l'équipe de Maisel [4], les patients étaient classés dans trois groupes différents : ICA+, ICA- et existence d'une IC sous-jacente non exacerbée au moment de la dyspnée. Enfin, Ray et al. classaient les patients en deux groupes uniquement : avec ou sans œdème pulmonaire cardiogénique (OAPc) et non ICA.

faible (5–7 %). Les patients consultaient aux urgences pour une dyspnée aiguë. Les patients avec une cardiopathie ischémique évolutive ou une cause de dyspnée à l'évidence sans rapport avec une décompensation cardiaque (pneumothorax, tamponnade) étaient exclus. Les patients bénéficiaient d'une prise en charge habituelle aux urgences avec réalisation d'une radiographie thoracique, d'un électrocardiogramme et de la biologie usuelle. Le diagnostic suspecté par le clinicien était noté. Le diagnostic étiologique de la pathologie responsable de la dyspnée était porté après relecture du dossier du patient selon les critères de Framingham et analyse de l'évolution sous traitement par des experts cardiologues. Deux tiers des patients ont bénéficié d'une échocardiographie-doppler ou d'une scintigraphie myocardique. En aveugle, le dosage du BNP était réalisé dès l'admission. Les patients étaient classés dans trois groupes différents en fonction de leur diagnostic final : ICA isolée en exacerbation aiguë, pathologies autres (essentiellement maladies obstructives des voies aériennes) et groupe mixte (patient avec une ICA stable et une pathologie respiratoire). Le **Tableau 2** résume les résultats de ces trois études très proches et permet de les comparer aux autres études [4,5,30–34]. Dans l'étude de Dao et al. [31], les patients avec une ICA présentaient une moyenne de BNP à  $1076 \pm 138$  pg/ml alors que le taux de BNP chez les patients avec un diagnostic final de pathologie pulmonaire isolée était de  $86 \pm 39$  pg/ml ( $p < 0,001$ ). Les résultats de cette étude ont été confirmés ultérieurement sur 321 patients [30]. La valeur de BNP des patients avec une BPCO décompensée sans ICA était différente de celle des patients avec une ICA exacerbée et une BPCO stable, respectivement 47 vs 731 pg/ml. L'étude multicentrique a définitivement validé l'intérêt du TriageBNP<sup>®</sup> [4]. Dans cette étude, le taux de BNP était significativement différent selon chaque classe de la NYHA. Le taux médian de BNP des patients hospitalisés pour une ICA et des patients sans ICA était différent, respectivement de  $675 \pm 450$  vs  $100 \pm 225$  pg/ml ( $p < 0,001$ ), mais avec des valeurs qui se chevauchent. Notre équipe a évalué le TriageBNP<sup>®</sup> chez des sujets âgés [5]. Pendant 18 mois, plus de 500 patients d'âge supérieur ou égal 65 ans admis pour une dyspnée aiguë ont été inclus dans notre étude épidémiologique des dyspnées aiguës du sujet âgé (EPIDASA). Chez 308 d'entre eux (âge moyen de

80 ans), le BNP a été dosé dès l'admission par cette technique. Le diagnostic final était porté par trois experts indépendants après relecture du dossier complet, l'évolution sous traitement et le résultat des investigations complémentaires suivantes : tomodensitométrie thoracique sans injection en coupes fines, échocardiographie-doppler, explorations fonctionnelles respiratoires. Plus de 30 % des patients avaient plusieurs maladies associées. À la différence des études précédentes, les patients étaient classés en fonction du diagnostic final en deux groupes uniquement : avec ou sans OAPc (et non ICA). Les valeurs médianes de BNP étaient supérieures dans le groupe de patients avec OAPc avec 575 pg/ml [IC 95 % : 410–898] vs 75 [IC 95 % : 59–98] pg/ml pour le groupe sans OAPc. Le BNP était très performant pour le diagnostic étiologique des sibilants : le taux médian était respectivement de 611 pg/ml [IC 95 % : 370–709] pour l'asthme cardiaque vs 56 pg/ml [IC 95 % : 48–97] pour les décompensations d'asthme bronchique ou de BPCO ( $p < 0,001$ ).

### 5.3. Quel seuil de BNP par la technique rapide ?

Dans les trois études nord-américaines, le seuil choisi est 80 ou 100 pg/ml ce qui contraste avec les autres études. Ainsi, nous avons retrouvé chez les sujets âgés dyspnéiques un seuil de 250 pg/ml et d'autres études ont proposé des valeurs seuils proches des nôtres (**Tableau 2**). Le seuil proposé par le plus gros collectif nord-américain [4] est particulièrement bas au vu de leur courbe ROC avec une sensibilité estimée à 83 % qui peut être considérée comme insuffisante. La valeur seuil de BNP qui présente les meilleures sensibilités et spécificités est supérieure à 150 pg/ml. Ces différences de seuil sont surtout expliquées par des méthodologies variables : recrutement de sujets jeunes, principalement masculins, patients ayant une IVD sans insuffisance ventriculaire gauche classés dans le groupe avec ICA.

En réalité, plus qu'un seuil qu'il faudrait « adapter » pour chaque population étudiée de patients (jeunes/vieux, femmes/hommes, IVD/ICA...), il est préférable d'utiliser le BNP comme une aide diagnostique qu'il faut associer à la probabilité clinique. Rappelons que toutes les études montrent que la performance diagnostique du BNP est meilleure

que celle de l'urgentiste seul et également meilleure que les « scores » usuels, type Framingham. Une étude dérivée du travail multicentrique américain a montré que l'association de la probabilité clinique pré-test et de la valeur de BNP permettait d'améliorer encore la performance diagnostique. À titre d'exemple, lorsque le clinicien évalue la probabilité clinique pré-test d'ICA à 30 % et que le BNP est dosé à 500 pg/ml, la probabilité post-test est estimée à 80 %. Ce travail confirme également que le dosage de BNP est d'autant plus utile que le diagnostic suspecté est incertain comme par exemple dans l'asthme cardiaque [5,6]. De même, il va de soi qu'un dosage de BNP ne présente aucun intérêt lors d'une crise d'asthme évidente chez un sujet jeune. La « tendance » actuelle est donc d'intégrer ce dosage dans un algorithme décisionnel, certes non validé mais pragmatique (Fig. 2). Une étude multicentrique américaine évalue d'ailleurs l'intérêt du BNP dans la prise en charge thérapeutique de l'ICA.

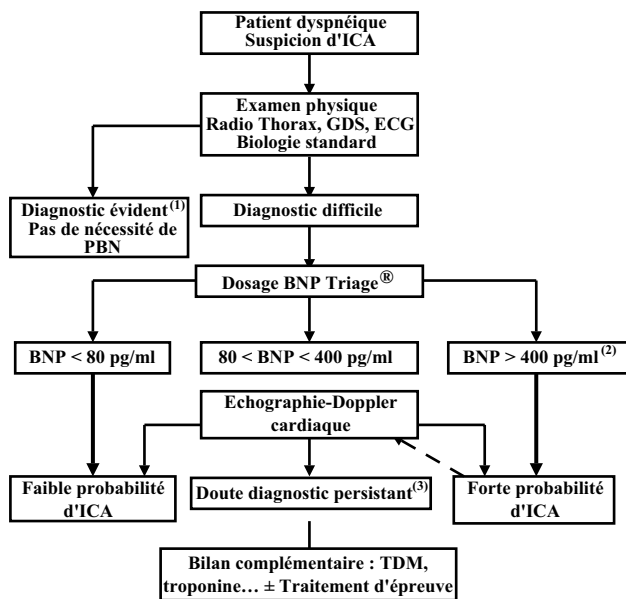


Fig. 2. Algorithme décisionnel devant une dyspnée aiguë intégrant le dosage du Brain Natriuretic Peptid (BNP).

(1) Lorsque l'OAPc est évident (infarctus du myocarde à la phase aiguë et détresse respiratoire), ou lorsque le diagnostic d'OAPc n'est pas envisagé (fractures costales avec hémopneumothorax), il n'est pas utile de doser le BNP aux urgences.

(2) L'OAPc est presque certain lorsque le BNP est supérieur à 400 pg/ml, il est alors licite de demander une échographie cardiaque afin de déterminer l'origine de l'insuffisance cardiaque.

(3) Lorsque la valeur du BNP est comprise entre 100 et 400 pg/ml, l'interprétation est plus délicate : l'œdème pulmonaire cardiogénique est probable chez un sujet jeune et possible chez un sujet âgé, il peut s'agir également d'une insuffisance cardiaque droite, dont il faudra déterminer l'origine (embolie pulmonaire). Une étude multicentrique américaine est en cours afin de valider un schéma thérapeutique fondé sur les valeurs initiales de BNP et son évolution sous traitement. L'évaluation éventuelle d'un « traitement d'épreuve » ne se conçoit qu'avec les variations de critères objectifs tels que : fréquence respiratoire, poids, PaO<sub>2</sub>, protidémie... et pas uniquement sur la diurèse.

ECG, électrocardiogramme ; GDS, mesure des gaz du sang artériel ; ICA, insuffisance cardiaque aiguë

## 6. Facteur pronostique et autres utilisations du BNP

### 6.1. Le BNP a une valeur pronostique dans l'IC

Dans plusieurs études sur l'ICA, il a été montré que l'élévation du BNP était un facteur indépendant de surmortalité à court et à long terme et de survenue d'évènements graves d'origine cardiaque [5,9,22,34–37]. Ce risque est proportionnel au taux de BNP. Sous vasodilatateur ou diurétique le taux de BNP diminue. Lorsque le taux de BNP ne diminue pas sous traitement approprié, la mortalité à long terme est plus importante. L'association du BNP à la troponine T permet de stratifier encore mieux les patients en insuffisance cardiaque en termes de gravité [36].

### 6.2. Intérêts du BNP dans d'autres situations cliniques que l'IC

Le BNP est également associé à une surmortalité chez les patients présentant une ischémie myocardique évolutive [13,38], en dehors de toute insuffisance ventriculaire gauche. À partir de l'étude OPUS-TIMI 16, 2525 patients admis pour SCA ont eu un dosage du BNP. Un taux de BNP supérieur à 80 pg/ml était un facteur prédictif indépendant de surmortalité et d'infarctus du myocarde ou d'ICA à six mois. Outre son intérêt pronostique, l'avantage du BNP serait son élévation sanguine beaucoup plus précoce que la troponine. Plusieurs auteurs ont montré que le BNP (ou le proBNP) pouvait s'élever en cas d'IC droite, et notamment lors d'embolie pulmonaire massive où des valeurs de BNP supérieures à 350 pg/ml ont été rapportées [14,39–41]. Néanmoins, la place du BNP dans ces situations autres que l'ICA reste à préciser.

### 6.3. Limites du BNP

Le BNP semble peu influencé par la clairance de la créatinine, lorsque celle-ci est supérieure à 60 ml/minute [15]. Il est important de connaître deux situations avec OAPc où il n'y aurait pas d'élévation du BNP. L'OAPc « flash », où l'œdème est de survenue suraiguë avant que le BNP ne soit sécrété dans la circulation sanguine (une heure environ) et l'insuffisance mitrale et le rétrécissement mitral important (existence d'un OAPc sans insuffisance cardiaque gauche vraie) [32]. Comment interpréter le BNP chez un patient insuffisant cardiaque connu qui se présente avec une dyspnée aiguë aux urgences ? Lorsque le taux de BNP habituel est connu, une augmentation du BNP de plus de 50 % du taux de base serait un argument fort pour une ICA [42]. A contrario, lorsque le BNP est inférieur à 400 pg/ml, la probabilité d'ICA est faible.

Le nésiritide (BNP recombinant Natrecor®) sera prochainement disponible pour le traitement de l'ICA. Ce médicament, qui entraîne une vasodilatation, possède un effet diurétique mais sans les effets secondaires habituels (arythmies ou hypokaliémie), est susceptible de perturber le dosage de BNP endogène par la méthode TriageBNP® et un intervalle

de plusieurs heures sera recommandé entre l'administration thérapeutique de nésiritide et le dosage de BNP [43].

#### 6.4. Le NT-proBNP

Le NT-proBNP n'a aucune activité physiologique [9,10,44]. C'est un peptide de 76 AA, résultant du clivage du pro-BNP en BNP et NT-proBNP (partie N-terminale) au niveau sanguin. Il est sécrété en même temps que le BNP lors de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Il est dosable dans le sang (Fig. 1), présente une demi-vie plus longue et semble plus sensible à l'insuffisance rénale que le BNP [9,10]. Son évaluation face à l'échocardiographie, son intérêt dans la dyspnée aiguë, dans les syndromes coronariens aigus et dans l'EP sont en cours, de même que sa comparaison avec le BNP [11,40,44,45].

### 7. Pourquoi un service d'urgence doit-il s'équiper du BNP ?

Dans de nombreuses situations, le diagnostic d'ICA reste difficile et il a été montré qu'un diagnostic précoce est gage de meilleur pronostic [11]. Compte tenu du manque de disponibilité de l'échocardiographie aux urgences et même en réanimation (a fortiori en préhospitalier), le dosage de BNP devrait pouvoir être accessible 24 heures/24. Cependant, même si le BNP est très performant pour la détection d'une ICA, il paraît raisonnable de le réserver uniquement aux cas de dyspnée aiguë de diagnostic difficile (Fig. 2). À l'heure actuelle, le coût est de 4000 euros pour l'équipement (TriageBNP®) et d'environ 35 euros par dosage.

### 8. Conclusion

Le BNP est un marqueur fiable et reproductible de l'ICA gauche en situation d'urgence. Un dosage supérieur à 400 pg/ml est très évocateur d'OAPc. A contrario, un taux inférieur à 80 pg/ml permet d'éliminer le diagnostic. Dans les situations intermédiaires (80–400 pg/ml), des investigations complémentaires sont utiles au premier rang desquelles l'échocardiographie. Compte tenu de l'intérêt pronostique de la précocité du diagnostic d'ICA, tout service d'urgence ou de réanimation devrait avoir accès au dosage rapide du BNP.

### Références

[1] Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1628–37.

[2] Lien CT, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2002;4:91–8.

[3] Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994;343:440–4.

[4] 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* 2002;347:161–7.

[5] Ray P, Arthaud M, Lefort Y, Isnard R, Beigelman C, Birolleau S, et al. Intérêt du dosage du Brain Natriuretic Peptide (BNP) dans les dyspnées aiguës du sujet âgé, dans un service d'accueil des urgences (SAU). Résultats préliminaires [résumé]. *Réanimation* 2001;10(Suppl 1):SP96.

[6] McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, Storrow AB, Duc P, Omland T, et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003;10:198–204.

[7] Herman PG, Khan A, Kallman CE, Rojas KA, Carmody DP, Bodenheimer MM. Limited correlation of left ventricular end-diastolic pressure with radiographic assessment of pulmonary hemodynamics. *Radiology* 1990;174:721–4.

[8] Render ML, Weinstein AS, Blaustein AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995;107:162–8.

[9] Collins SP, Ronan-Bentle S, Storrow AB. Diagnostic and prognostic usefulness of natriuretic peptides in emergency department patients with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2003;41:532–45.

[10] Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321–8.

[11] Wuerz RC, Meador SA. Effects of pre-hospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. *Ann Emerg Med* 1992;21:669–74.

[12] Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:371–7.

[13] de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2001;345:1014–21.

[14] Ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Sohne M, Boomsma F, Mulder BJ, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2082–4.

[15] Mc Cullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:571–9.

[16] Vogeser M, Jacob K. B-type natriuretic peptide (BNP)-validation of an immediate response assay. *Clin Lab* 2001;47:29–33.

[17] Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, Heloire F, Vuilleumard C, Weber S, et al. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 2001;120:2047–50.

[18] Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349–53.

[19] Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am J Heart* 2001;141:367–74.

[20] Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595–601.

[21] Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825–32.

- [22] 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* 2001;37:386–91.
- [23] Hood S, Taylor S, Roeves A, Crook AM, Tlusty P, Cohen J, et al. Are there age and sex differences in the investigation and treatment of heart failure? A population-based study. *Br J Gen Pract* 2000;50:559–63.
- [24] Marantz PR, Tobin JN, Derby CA, Cohen MV. Age-associated changes in diastolic filling: Doppler E/A ratio is not associated with congestive heart failure in the elderly. *South Med J* 1994;87:728–35.
- [25] Brown LH, Gough JE, Seim RH. Can quantitative capnometry differentiate between cardiac and obstructive causes of respiratory distress? *Chest* 1998;113:323–6.
- [26] McNamara RM, Cionni DJ. Utility of the peak expiratory flow rate in the differentiation of acute dyspnea. Cardiac vs pulmonary origin. *Chest* 1992;101:129–32.
- [27] Ailani RK, Ravakhah K, DiGiovine B, Jacobsen G, Tun T, Epstein D, et al. Dyspnea differentiation index. A New method for the rapid separation of cardiac vs pulmonary dyspnea. *Chest* 1999;116:1100–4.
- [28] Arques S, Pieri B, Gelisse R, Gouvernet J, Cheung LF, Amichot JL, et al. Intérêt en pratique clinique de la mesure non invasive du gradient pression oncotique-pression capillaire pulmonaire dans la prise en charge d'une dyspnée aiguë. *Rev Med Interne* 2002;23:893–900.
- [29] Fleischer D, Espiner EA, Yandle TG, Livesey JH, Billings J, Town I, et al. Rapid assay of plasma brain natriuretic peptide in the assessment of dyspnoea. *N Z Med J* 1997;110:71–4.
- [30] 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* 2002;39:202–9.
- [31] Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379–85.
- [32] Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Ennezat PV, Chavelas C, et al. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1794–800.
- [33] Villacorta H, Duarte A, Duarte NM, Carrano A, Mesquita ET, Dohmann HJ, et al. The role of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in patients presenting to an emergency department with dyspnea. *Arq Bras Cardiol* 2002;79:569–72, 564–8.
- [34] Jourdain P, Funck F, Canault E, Bellorini M, Deschamps P, Duval G, et al. Value of type B natriuretic peptide in the emergency management of patients with suspected cardiac failure. Report of 125 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002;95:763–7.
- [35] Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002;39:131–8.
- [36] Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T, et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:691–5.
- [37] Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392–7.
- [38] Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437–45.
- [39] Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545–7.
- [40] Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low Pro-Brain Natriuretic Peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:1576–8.
- [41] Ray P, Arthaud M, Sadoughi B, Riou B. La troponine Ic et le brain Natriuretic Peptide (BNP) ont-ils un intérêt dans l'embolie pulmonaire [résumé]. *JEUR* 2003;16(Suppl 1):S30.
- [42] Maisel A. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Rev Cardiovasc Med* 2003;3(Suppl 4):10–7.
- [43] Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, Ghali JK, Torre G, Dennis G, et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002;144:1102–8.
- [44] Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K, et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003;89:150–4.
- [45] Ray P, Arthaud M, Riou B. Intérêt du dosage automatisé du NT-proBrain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) dans les dyspnées aiguës du sujet âgé [résumé]. *JEUR* 2003;16(Suppl 1):S31.