

Apport des marqueurs biologiques

S. DELERME¹, C. CHENEVIER-GOBEAUX², Y. LEFORT³, P. RAY¹

1. Introduction

Dans les pays industrialisés, l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) touche 10 % de la population âgée de plus de 75 ans. En France, il existe environ 120 000 nouveaux cas par an. L'ICA est la première cause de dyspnée aiguë et la première cause d'hospitalisation des sujets âgés (1-5). Son pronostic est sévère avec une mortalité hospitalière d'environ 10 % et proche de 25 % chez les sujets âgés de plus de 70 ans, avec un taux de réadmission à trois mois supérieur à 20 % et une mortalité à cinq ans de 50 % (1, 4, 5). Le diagnostic d'ICA est parfois difficile (2, 5-7) particulièrement chez les sujets âgés, obèses ou porteurs de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ou lorsqu'il existe des sibilants à l'examen physique (asthme cardiaque). La sensibilité pour le diagnostic positif d'œdème pulmonaire cardiogénique (OAPc) établi par l'urgentiste varie entre 50 à 70 %, car les examens complémentaires ne sont malheureusement pas toujours pertinents (8-10). Ainsi, plusieurs études récentes ont montré que les signes radiographiques d'OAPc manquaient dans 25 % des cas ou plus (11, 12). L'échocardiographie-Doppler est évidemment l'examen non invasif de référence. Mais il est rarement réalisé en urgence et encore moins chez les sujets âgés chez

1. Service d'accueil des urgences, APHP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, université Paris 6, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

2. Biochimie A, hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, université Paris 5, 75679 Paris cedex 14, France.

3. Service de réanimation polyvalente, hôpital départemental Félix-Guyon, allée Topazes-Belle Pierre, 97400 Saint-Denis, France.

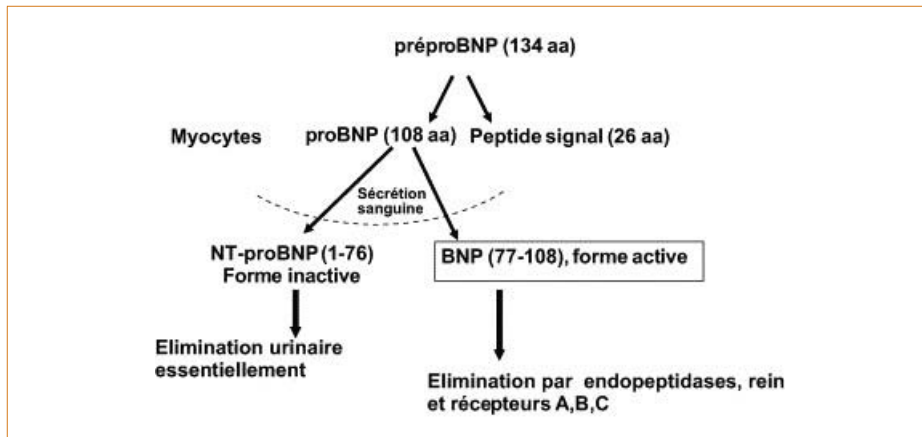
Correspondance : Dr Ray P. ; service d'accueil des urgences, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France. Tél. : 33 (1) 42 17 72 49. Fax : 33 (1) 42 17 72 64. Email : patrick.ray@psl.aphp.fr

qui le diagnostic étiologique de la dyspnée est le plus difficile. Le *B-type natriuretic peptide* (BNP) est une hormone qui fut initialement mise en évidence dans le cerveau du porc en 1988 (13, 14), d'où son nom initial de *brain natriuretic peptide* qui a put prêter à confusion, car ce peptide n'a aucun rôle dans la physiologie cérébrale. Très rapidement, il est apparu que le BNP et sa partie N-terminale (NT-proBNP) étaient sécrétés par les myocytes ventriculaires principalement lors de leur étirement (13). L'intérêt du BNP et du NT-proBNP comme marqueurs non invasifs de l'ICA en urgence s'est développé lorsqu'un dosage rapide de ces marqueurs a été commercialisé (3-6, 13).

2. Physiologie des marqueurs natriurétiques peptides

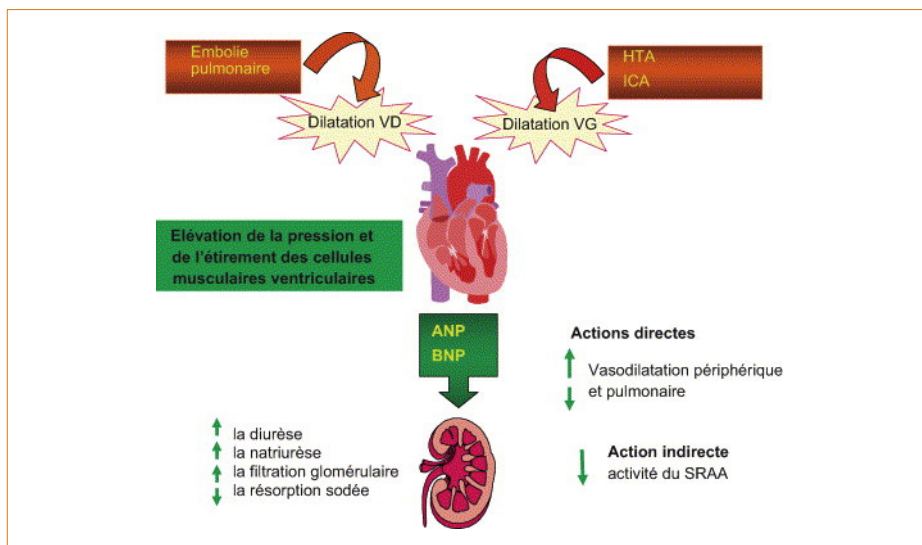
La physiologie des facteurs natriurétiques peptides est résumée dans les **figures 1 et 2**. Il existe quatre facteurs natriurétiques peptides (A, B, C, D ou urodilatin) qui ont tous un rôle plus ou moins important dans l'homéostasie du sodium et la régulation de la volémie. Schématiquement, l'ANP est surtout sécrété par les myocytes auriculaires et le BNP par les myocytes ventriculaires, et en particulier par le ventricule gauche (VG). 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 VG (13, 14). Le BNP permet une relaxation vasculaire systémique et artérielle pulmonaire, diminue le taux d'angiotensine, d'aldostérone et d'endothéline-1, augmente la filtration glomérulaire et l'excrétion rénale du sodium et diminuerait la prolifération des muscles lisses vasculaires. Il a donc une action natriurétique, diurétique et vasodilatatrice. Cette hormone est une molécule de 32 acides aminés dont la structure est assez voisine de celle du peptide natriurétique atrial (ANP) avec lequel il partage 11 acides aminés. La scissure du proBNP 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 (AA) (77-108), qui lui a une activité endocrinologique. À l'inverse de l'ANP, le BNP est très peu stocké, car il existe sur le gène du BNP une séquence nucléotidique TATT-TAT, associée à un turnover de l'ARNm très important et une synthèse du BNP par vague. Il est sécrété dans la circulation générale au travers du sinus coronaire, exclusivement par les ventricules (**figure 1**). Dans les conditions normales et pathologiques, la sécrétion du BNP est presque totalement d'origine VG, essentiellement parce que le VG est beaucoup plus volumineux que le ventricule droit. La demi-vie du BNP est d'environ 20 minutes. À l'inverse du BNP, le NT-proBNP n'a aucune activité physiologique (14). C'est un peptide de 76 acides aminés, résultant du clivage du proBNP en BNP et NT-proBNP au niveau sanguin, avec un ratio moléculaire NT-proBNP/BNP d'environ 1/1 (**figure 2**). Le NT-proBNP est sécrété en même temps que le BNP lors de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et est dosable dans le sang. Ses concentrations sanguines sont cinq à dix fois plus importantes que le BNP. Le NT-proBNP aurait classiquement une demi-vie plus longue de

Figure 1 – Synthèse du B-type natriuretic peptide (BNP)



AA : acides aminés.

Figure 2 – Rôle physiologique des facteurs natriurétiques peptides A et B



SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone ; ICA : insuffisance cardiaque aiguë ; HTA : hypertension artérielle.

90-120 minutes, même si certains travaux récents remettent en cause cette plus longue demi-vie (15). Certaines études ont retrouvé une sensibilité à l'insuffisance rénale supérieure pour le NT-proBNP par rapport au BNP, d'autres non (13, 14, 16, 17). Le BNP et le NT-proBNP s'élèvent avec l'âge, probablement secondairement à l'hypertrophie ventriculaire gauche physiologique des sujets âgés (5, 17). En revanche, l'augmentation du BNP chez la femme n'est pas bien expliquée (rôle des hormones sexuelles). L'obésité (ou plutôt la masse maigre ?)

diminuerait les concentrations sanguines de BNP et NT-proBNP ; en revanche le diabète ne modifierait pas ses valeurs (18). D'autres facteurs interviennent dans la sécrétion de BNP : hormonaux, rôle du cycle circadien, de certaines interleukines inflammatoires, médicaments (tels les antagonistes ou agonistes adrenergiques...). Néanmoins, en dehors de l'âge avancé (> 75 ans), ni le poids, ni le sexe, ni une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min) ne modifieraient vraiment les valeurs-seuils de BNP et de NT-proBNP (16, 19). En dehors de l'ICA, d'autres pathologies sont responsables d'une élévation modérée à forte du BNP et du NT-proBNP : une anémie, une arythmie par fibrillation auriculaire rapide, une hypertension artérielle, un syndrome coronarien aigu, une insuffisance ventriculaire droite aiguë ou chronique sévère (embolie pulmonaire (EP) massive, hypertension artérielle pulmonaire primitive sévère, décompensation de BPCO), insuffisance rénale avancée, un sepsis sévère ou un choc septique (6, 19-21).

3. Méthodes de dosage adaptées à l'urgence

Depuis les premières méthodes dont certaines « locales » développées par chaque laboratoire (22), d'autres techniques rapides adaptées à la médecine d'urgence se sont développées et commercialisées. La technique rapide par immunofluorescence (TriageBNP®) développée par le laboratoire Biosite est apparue en France depuis presque 6 ans. Cette technique manuelle (transportable dans le camion du SAMU) permet d'obtenir le dosage plasmatique du BNP en moins de 20 minutes, à partir de 250 μ l de plasma utilisant l'EDTA (tube pour numération formule sanguine) au lit du patient. Les valeurs sont comprises entre 5 et 5 000 pg/ml, avec un coefficient de variation de 10-13 %. Dans notre expérience, moins de 2 % des dosages ont posé un problème technique avec cette méthode rapide (5). D'autres méthodes existent dont la corrélation avec la technique Biosite est variable selon les automates et les techniques utilisées (Abbott AxSYM BNP®, Bayer ADVIA Centaur®...). Le dosage du NT-proBNP est plus récent et automatisé ; avec des corrélations parfaites entre les techniques des 3 laboratoires RocheDiagnostics, Biomérieux et Dade Behring, puisqu'elles utilisent le même anticorps. Le résultat est obtenu en 20 minutes à partir de 250 μ l de plasma ou de sang total, et il existe également une technique « *at the bedside* » délocalisable en préhospitalier ou dans un service d'urgence. Les valeurs sont comprises entre 5 et 35 000 pg/ml, avec un coefficient de variation inférieur à 5 %. La corrélation entre le BNP et le NT-proBNP dosés par toutes ces différentes méthodes est excellente ($r > 0,90$) (6, 16).

4. BNP et NT-proBNP marqueurs de l'insuffisance cardiaque

Plusieurs études ont démontré une étroite relation entre la valeur du BNP et du NT-proBNP et divers indices fonctionnels du VG (6, 23-28). Il existe une corrélation inverse entre la fraction d'éjection cardiaque et les taux de BNP et NT-proBNP (3).

Les taux de BNP augmentent en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque estimée par la classification NYHA (New York Heart Association) (24, 25). Le TriageBNP® a été évalué par rapport à l'échocardiographie-Doppler, dans le diagnostic positif d'une ICA systolique ou diastolique (25). Le taux du BNP était de 30 pg/ml chez les sujets indemnes d'ICA alors que le BNP s'élevait à 391 pg/ml en cas d'ICA diastolique, à 567 pg/ml en cas d'ICA systolique et à 1 077 pg/ml en cas d'ICA systolo-diastolique (pour tous ces groupes, $p < 0,001$). Le BNP et le NT-proBNP s'élèvent dans l'ICA diastolique, de façon moindre que dans l'ICA systolique (24-26) ; mais avec un chevauchement important des valeurs ne permettant pas de prédire l'existence d'une ICA systolique ou diastolique à partir d'une valeur donnée. Le BNP est corrélé à la pression télédiastolique du ventricule gauche et à la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (27). De plus, les variations du BNP sanguin suivent grossièrement les modifications de ces deux paramètres sous traitement diurétique (28). Enfin, le BNP et le NT-proBNP sont corrélés à certains indices Doppler retrouvés en échographie cardiaque (8).

5. Intérêt du BNP et du NT-proBNP dans la dyspnée aiguë

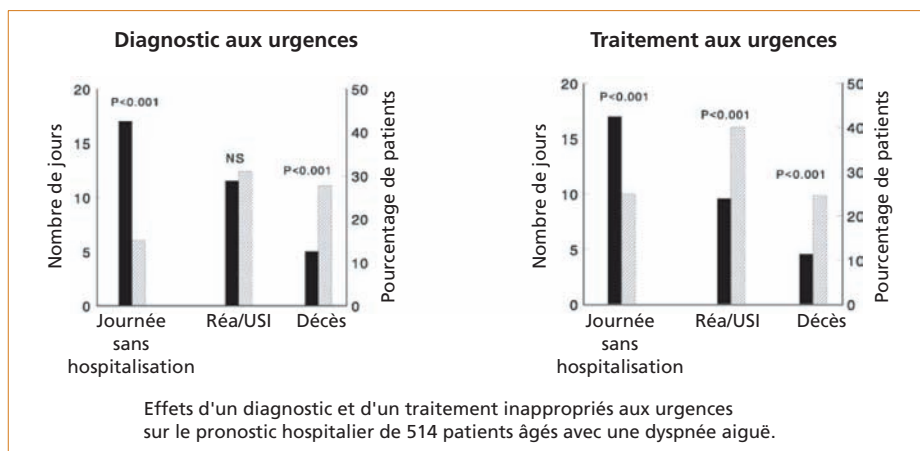
Le diagnostic étiologique d'une dyspnée est habituellement facile. En réalité, il est noté une incertitude diagnostique de la part des cliniciens dans environ 50 % des cas (4-6, 8, 9). Or, plus le diagnostic et le traitement de l'ICA sont adéquats et précoces, meilleur est le pronostic. Ainsi chez des sujets suspects d'ICA, Wuerz et al. ont retrouvé une mortalité hospitalière de 6,7 % chez les patients avec ICA confirmée et traités correctement en préhospitalier contre 15,4 % chez les patients non traités (29). Dans notre étude de plus de 500 sujets âgés dyspnéiques, il existait une surmortalité hospitalière liée à l'ICA (21 % versus 16 % pour les autres causes). Lorsque le diagnostic et le traitement étaient adaptés dès les urgences, le pronostic hospitalier à court terme était meilleur. Ainsi, lorsque le traitement de la cause de la dyspnée était débuté correctement dès les urgences (diurétiques et dérivés nitrés pour l'ICA, anticoagulant par héparine pour l'EP...), la mortalité hospitalière était de 11 % versus 26 % lorsque le traitement de la cause de la dyspnée était inapproprié initialement aux urgences. Il existait également une diminution de la durée d'hospitalisation et du taux d'admission en réanimation (figure 3) (10). Afin d'améliorer le pronostic ultérieur du malade, la disponibilité, en urgence, d'un marqueur rapide de l'ICA semblerait intéressante. En effet, malgré les qualités diagnostiques de l'échocardiographie cardiaque, sa réalisation dans les 24 heures d'une dyspnée aiguë ne semble pas diminuer les complications hospitalières des patients hospitalisés (30).

5.1. Résultats des études réalisées aux urgences ayant évalué ces marqueurs

5.1.1. Méthodologie utilisée dans ces études

Schématiquement la méthodologie de toutes ces études est très proche (3-5, 22, 24, 31-33). Les patients inclus consultaient aux urgences pour une dyspnée

Figure 3 – Effets d'un diagnostic et d'un traitement inappropriés aux urgences sur le pronostic (adapté de Ray avec permission)



Réa/USI : pourcentage d'admission en réanimation ou en soins intensifs.

aiguë. Les patients avec un syndrome coronarien aigu ou une cause de dyspnée à l'évidence sans rapport avec une décompensation cardiaque (pneumothorax, traumatisme) étaient exclus. Les patients bénéficiaient d'une prise en charge habituelle aux urgences avec réalisation d'une radiographie thoracique, d'un ECG et de la biologie usuelle (incluant souvent la mesure des gaz du sang artériel). Le diagnostic suspecté par le clinicien était noté. Le diagnostic final étiologique de la pathologie responsable de la dyspnée était porté après relecture du dossier du patient (dont les données initiales cliniques et paracliniques), analyse de l'évolution sous traitement par des experts cardiologues, et les résultats de l'échocardiographie-Doppler ou de la scintigraphie myocardique, ou des explorations fonctionnelles respiratoires. Le dosage sanguin de BNP ou de NT-proBNP était réalisé dès l'admission, son résultat restant ignoré par l'urgentiste et les experts. Ainsi, les patients étaient classés en trois groupes différents en fonction de leur diagnostic final : ICA en exacerbation aiguë, maladies respiratoires et groupe mixte (patient avec une pathologie respiratoire responsable de la dyspnée et une ICA stable). Dans certaines études ce dernier groupe n'était pas défini. La valeur du BNP ou du NT-proBNP à l'arrivée était comparée au diagnostic final des experts. Malgré quelques différences selon les études, les performances diagnostiques du NT-proBNP et du BNP semblent quasi identiques (**tableau 1**) (17, 33-40). L'intérêt du BNP est aussi suggéré en préhospitalier pour des dyspnées d'étiologie incertaine (35).

5.1.2. Résultats des études réalisées aux urgences

Dans l'étude de Dao et al., les patients avec une ICA présentaient une valeur moyenne de BNP à 1 076 pg/ml alors que le taux de BNP chez les patients avec un diagnostic final de pathologie pulmonaire était de 86 pg/ml (32). Cette

Tableau 1 – Principales études ayant évalué le BNP par la méthode rapide TriageBNP®

	Logeart (33)	Morrison (31)	Mueller (40)	Maisel (4)	Ray (5)
Nombre de patients	166	321	251	1 586	308
Âge moyen	67	ND	73	64	80
% d'ICA en exacerbation	70	42	54	47	46
Seuil retenu (pg/ml)	300	100	300	100	250
Sensibilité %	88	86	80	90	78
Spécificité %	87	98	86	76	90

étude, confirmée ultérieurement, a montré que la valeur de BNP des patients avec une BPCO décompensée sans ICA était différente de celui des patients avec une ICA exacerbée et une BPCO stable, respectivement 47 versus 731 pg/ml (31). L'étude multicentrique BNP (*breathing not properly*) a définitivement validé l'intérêt du TriageBNP® comme marqueur biologique diagnostique de l'ICA aux urgences (4). Le taux de BNP des patients hospitalisés pour une ICA et des patients sans ICA était différent, respectivement de 675 pg/ml versus 100 pg/ml ($p < 0,001$). La performance diagnostique du BNP était supérieure à celle du clinicien urgentiste et à celle des critères d'ICA de Framingham, respectivement 81 versus 74 et 73 % ($p < 0,001$) (4). Notre équipe a évalué le TriageBNP® chez 308 sujets âgés de plus de 65 ans admis pour une dyspnée aiguë. Plus de 40 % des patients avaient plusieurs maladies associées. Les valeurs médianes de BNP étaient significativement supérieures dans le groupe de patients avec OAPc, 575 pg/ml versus 75 pg/ml. Le BNP était très performant pour le diagnostic étiologique de sibilants : le taux médian était de 611 pg/ml pour l'asthme cardiaque versus 56 pg/ml ($p < 0,001$) pour les décompensations de maladies obstructives bronchiques. La valeur-seuil rapportée dans notre étude était de 250 pg/ml. Dans notre travail, quelle que soit la probabilité clinique d'OAPc du sujet âgé cotée par l'urgentiste (faible-moderée-forte), le BNP apportait une information complémentaire (avec un rapport de vraisemblance supérieure à 5-8 quelle que soit la probabilité clinique prétest).

Le NT-proBNP est également un excellent marqueur de l'ICA (12, 16, 18, 31-34) (tableau 2). Dans l'étude PRIDE (*ProBNP investigation of dyspnea in the emergency department*), 599 patients dyspnéiques (ayant une moyenne d'âge de 70 ans dont 51 % d'hommes) ont été inclus. Les patients avec une ICA (37 %) présentaient une valeur médiane de NT-proBNP à 4 054 pg/ml alors que le taux de NT-proBNP chez les patients avec un diagnostic final de pathologie pulmonaire (59 %) était de 114 pg/ml ($p < 0,001$). La valeur seuil déterminée était de 1 000 pg/ml. Il semble néanmoins que des valeurs seuils de 1 500 jusqu'à 2 000 pg/ml soient plus adaptées chez le sujet âgé (17, 34, 38, 39, 41). Il a été

Tableau 2 – Principales études ayant évalué le NT-proBNP

	Bayes-Génis (37)	Chenevier-Gobeaux (38)	Januzzi (24)	Lainchbury (34)	Ray (17)
Nombre de patients	100	381	599	205	202
Âge moyen	70	79	70	70	80
ICA en exacerbation (%)	58	30	37	70	44
Seuil retenu (pg/ml)	1 000	2 000 ¹	1 000	2 700	1 500
Sensibilité %	91	80	87	87	75
Spécificité %	90	62	86	80	76

1. Cette valeur-seuil a été déterminée dans le sous-groupe de patients ($n = 187$) ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min.

montré que la valeur-seuil de BNP était augmentée uniquement lorsque la clairance de la créatinine était inférieure à 60 ml/min (20, 40). Il ne semble pas y avoir d'influence du sexe sur les performances diagnostiques de ces marqueurs (16, 17, 24, 39, 40, 42-44).

5.2. BNP, NT-proBNP ou échocardiographie cardiaque en urgence ?

Quelques travaux ont comparé les performances diagnostiques de l'échocardiographie cardiaque et de ces 2 biomarqueurs à la phase initiale d'une dyspnée aiguë (45, 47). Une étude a confirmé la supériorité du BNP sur l'échocardiographie (sans le Doppler) dans le diagnostic d'ICA chez 709 patients dyspnéiques dans une analyse de sous-groupe de la *BNP study* (47). Les auteurs ont montré que la sensibilité (83 %), la spécificité (83 %) et l'aire sous la courbe ROC (89 %) du BNP (pour une valeur seuil supérieure à 162 pg/ml) étaient supérieures à celles d'une fraction d'éjection inférieure à 50 % (valeurs respectives de 70 %, 77 %, 78 %) pour le diagnostic d'ICA. Cependant, dans ce travail les critères Doppler – qui sont les seuls à pouvoir déterminer l'existence d'une ICA à fonction systolique conservée – n'étaient pas utilisés. Or plus de 50 % des patients admis avec une ICA présentent une ICA à fonction systolique conservée (autrefois dénommée « diastolique »). Logeart et al. n'ont pas montré de différence significative de performance diagnostique entre le BNP et l'échocardiographie-Doppler (33). De même, Dokainish et al. n'ont pas montré de différence diagnostique entre le BNP et l'échocardiographie-Doppler, sauf que le BNP était un meilleur critère pronostique que les critères échocardiographiques (46). Schématiquement, il semble que les critères Doppler obtenus par l'échocardiographie soient aussi performants que le BNP pour le diagnostic d'ICA, même à fonction systolique conservée. Malheureusement, il ne faut pas oublier qu'une échocar-

diographie n'est pas réalisable dans la majorité des urgences, surtout la nuit et surtout chez les sujets âgés (6).

Une seule étude a retrouvé que, à l'inverse du BNP, l'apport du NT-proBNP semblait plus faible chez les patients avec une fonction rénale altérée (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min), ce qui est fréquent chez les sujets de plus de 75 ans (17, 48). Cependant, les autres travaux ayant comparé ces 2 marqueurs n'ont pas trouvé de différence significative dans leur performance diagnostique (17, 34, 38-40).

5.2.1. Résultats des études interventionnelles randomisées multicentriques

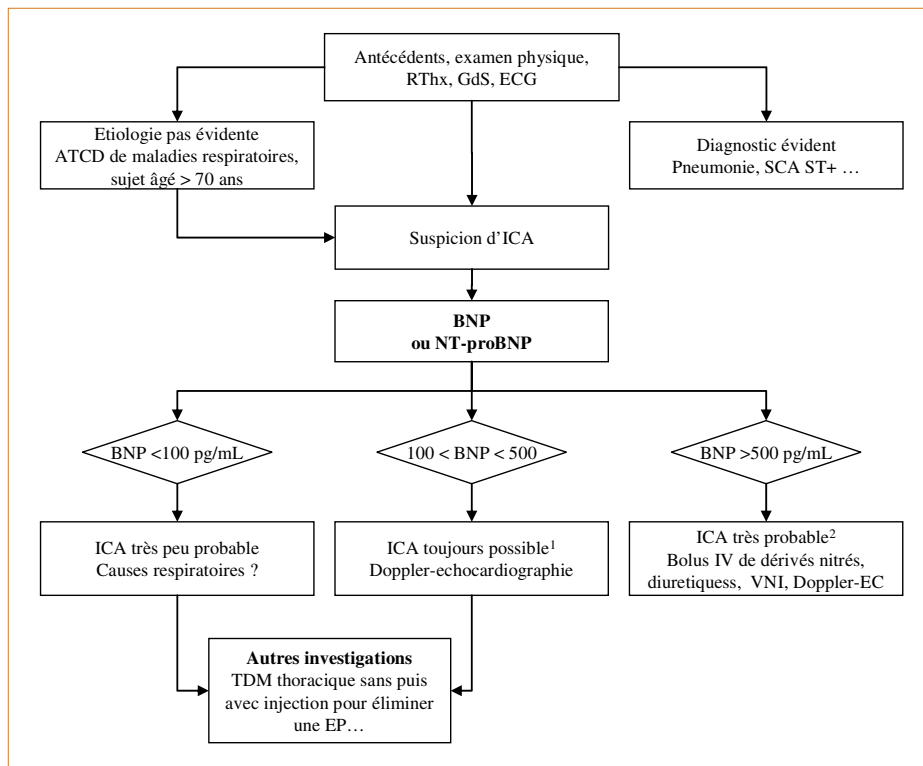
Fait exceptionnel pour un marqueur biologique, deux études randomisées chez des patients consultant pour dyspnée aiguë, ont montré que l'utilisation dès les urgences du dosage de BNP ou NT-proBNP diminuait les coûts de prise en charge et améliorait leur morbidité (42, 49). Dans le travail suisse monocentrique, 227 patients de 70 ans en moyenne ont été pris en charge de façon usuelle et 225 patients bénéficiaient du dosage de BNP (Triage®) avec un résultat quasi immédiat et associé à des recommandations thérapeutiques en fonction des taux de BNP (l'algorithme proposé sur la figure 3 est proche de celui utilisé dans ce travail). Le BNP permettait de réduire de façon significative le pourcentage d'hospitalisation (75 vs 85 %) notamment en soins intensifs, la durée d'hospitalisation (8 vs 11 jours) et les coûts d'hospitalisation (moins 27 %), malheureusement sans modification de la mortalité, sauf dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 70 ans où la mortalité chutait de 17 % à 9 %. Dans le travail multicentrique canadien, les patients admis aux urgences pour dyspnée aiguë étaient pris en charge de façon usuelle dans un groupe et bénéficiaient du dosage de NT-proBNP (RocheDiagnostic®) dans l'autre groupe avec un résultat donné dans la demi-heure. L'utilisation dès les urgences du NT-proBNP permettait une réduction des réadmissions à 60 jours de 35 % (de 51 % à 33 %), et une diminution des coûts (de 6 129 à 5 180 \$US). Contrairement à l'étude suisse ci-dessus, il n'y avait aucune modification de critères « durs » (comme le pourcentage d'admission ou la durée d'hospitalisation...) et ces résultats sont moins impressionnants. L'absence de recommandations de prise en charge (thérapeutique notamment) associées au rendu du résultat de NT-proBNP est probablement la cause du manque de pertinence clinique de cette étude. Cela confirme que les taux de BNP et NT-proBNP doivent être interprétés en fonction de la clinique (voir figure 4). Néanmoins, les deux études concluent à une réduction des coûts, qui à l'heure actuelle, est séduisante.

Il a également été montré que le dosage répété de BNP ou NT-proBNP améliorait le pronostic des patients avec insuffisance cardiaque chronique, comparé à une prise en charge classique (dont l'échographie cardiaque) (50, 51).

5.3. BNP et NT-proBNP marqueurs pronostiques

Comme la troponine pour le SCA, le BNP et le NT-proBNP présentent outre leur valeur diagnostique, une valeur pronostique dans l'ICA (5, 17, 37, 52-55). Il a

Figure 4 – Algorithme décisionnel devant une dyspnée aiguë intégrant le dosage du BNP



1. Lorsque la valeur du BNP est comprise entre 100 et 500 pg/ml (environ 15-20 % des patients), l'interprétation est plus délicate : l'OAPc est toujours possible, mais il peut s'agir également d'une insuffisance cardiaque droite, dont il faudra déterminer l'origine (embolie pulmonaire, décompensation de BPCO...).

2. L'OAPc est quasi certain lorsque le BNP est supérieur à 500 pg/ml, il est alors licite de demander une échographie-Doppler cardiaque afin de déterminer l'origine (valvulaire, ischémique, hypertrophique...) de l'insuffisance cardiaque et son type (à fonction systolique conservée ou non). RThx : radiographie thoracique ; ECG : électrocardiogramme ; GdS : mesure des gaz du sang artériel ; ATCD : antécédents médicaux ; ICA : insuffisance cardiaque aiguë, VNI : ventilation non-invasive (dont CPAP) ; TDM : tomодensitométrie thoracique ; EP : embolie pulmonaire.

Pour les NT-proBNP, les valeurs seuils utilisables pour cet algorithme décisionnel sont 500 et 2 000 pg/ml.

été montré que l'élévation du BNP ou du NT-proBNP était un facteur indépendant de surmortalité à court terme, même chez les sujets âgés (56). Mais il n'y a pas de valeur-seuil définie et une valeur très élevée de BNP ou NT-proBNP doit s'associer aux autres critères de gravité usuels (signes cliniques de détresse respiratoire, hypercapnie, ischémie myocardique associée, hyperlactacidémie...) pour décider d'une admission en soins intensifs. En réalité, il semblerait que, plus qu'une valeur très élevée de BNP à l'admission, la non-diminution du BNP sous traitement ou la persistance d'un taux élevé de BNP pendant l'hospitalisation et même juste avant la sortie du patient soient de mauvais pronostic (54).

5.4. Les limites du BNP et du NT-proBNP

Le nésiritide (Natrekor[®]) est du BNP recombinant. Ce médicament est en cours d'évaluation comme thérapeutique de l'ICA. Un intervalle de plusieurs heures serait recommandé entre l'administration thérapeutique de nésiritide et le dosage de BNP par la méthode TriageBNP[®] (57). Si un taux élevé de BNP et le NT-proBNP signe une ICA, cela ne détermine pas le type de cardiopathie sous-jacente (ischémique, dilatée, ICA systolique versus non systolique...) et rend au contraire l'échographie cardiaque avec mesure Doppler indispensable. De plus, cela ne dispense pas chez le sujet âgé de chercher une autre cause de dyspnée éventuellement déclencheur de l'ICA (comme une pneumonie).

Il est important de connaître les situations où un taux élevé de BNP ou NT-proBNP peut être discordant avec la clinique. Certaines EP massives s'accompagnent d'un taux élevé de BNP ou NT-proBNP : il faut donc replacer la « valeur brute » dans le contexte clinique (58, 59) ! Lors d'un OAPc « flash », l'œdème pulmonaire est de survenue suraiguë avant que le BNP ne soit sécrété dans la circulation sanguine (une heure environ), et donc le taux peut être faussement initialement bas (cela est vrai surtout lors de la prise en charge à domicile par le SAMU) ; cependant cela reste exceptionnel ! En dehors de l'OAPc, des valeurs élevées sont retrouvées dans certaines pathologies respiratoires aiguës (pneumonies, exacerbation de BPCO) (60-62).

Chez un patient insuffisant cardiaque chronique qui se présente avec une dyspnée aiguë aux urgences, une augmentation de plus de 50 % du taux de base (encore faut-il connaître ce taux et que les techniques de dosage soient corrélées !) serait un argument fort pour une ICA.

6. En pratique

Des considérations, autres que scientifiques (disponibilité, automate, coût, coefficient de variation...), doivent prévaloir dans le choix d'une méthode dosage car ces 2 biomarqueurs ont probablement les mêmes performances diagnostiques et pronostiques. Un taux élevé de BNP ou NT-proBNP est associé à une ICA lorsqu'un patient se présente aux urgences pour dyspnée ou détresse respiratoire aiguë. En réalité, plus qu'une valeur-seuil qu'il faudrait « adapter » pour chaque patient dyspnéique suspect d'ICA (jeunes-vieux, femme-homme, gros-maigre, absence-présence d'une insuffisance rénale...), la « tendance » actuelle est d'intégrer ce dosage dans un algorithme décisionnel pragmatique (figure 3). Cependant, comme l'a démontré l'étude suisse, il faut absolument associer le résultat à une prise en charge thérapeutique standardisée basée sur les valeurs du biomarqueur (42, 63).

En pratique, lorsque la cause de la dyspnée ne semble pas évidente, il est logique de proposer dès les urgences un dosage de ces biomarqueurs cardiaques. Malgré son intérêt pronostique associé, une valeur très élevée de BNP ou NT-proBNP ne doit pas décider isolément d'une admission en réanimation ou d'une thérapeutique particulière.

7. Conclusion

Le BNP et le NT-proBNP sont d'excellents marqueurs fiables et reproductibles de l'ICA gauche en situation d'urgence. Pour le BNP, un dosage supérieur à 500 pg/ml est très évocateur d'OAPc et doit déclencher une prise en charge spécifique. A contrario, un taux inférieur à 100 pg/ml permet quasiment d'éliminer ce diagnostic. Pour le NT-proBNP, un dosage supérieur à 2 000 pg/ml confirmerait l'ICA, alors qu'un taux inférieur à 500 pg/ml infirmerait le diagnostic. Dosés dès les urgences, le BNP ou NT-proBNP permettraient d'améliorer la morbidité des patients admis pour dyspnée aiguë et d'en diminuer les coûts. Compte tenu de l'intérêt pronostique de la précocité du diagnostic d'ICA, le dosage rapide du BNP ou du NT-proBNP devrait être accessible 24 heures sur 24 en urgence.

Références bibliographiques

1. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, 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, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994 ; 343 : 440-4.
4. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, 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, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 2230-6.
6. Hood S, Taylor S, Rieves A, 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.
7. Jorge S, Becquemin MH, Delorme S, et al. Cardiac asthma in elderly patients: incidence, clinical presentation and outcome. *BMC Cardiovasc Disord* 2007 ; 7 : 16.
8. 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.
9. Herman PG, Khan A, Kallman CE, et al. Limited correlation of left ventricular end-diastolic pressure with radiographic assessment of pulmonary hemodynamics. *Radiology* 1990 ; 174 : 721-4.
10. Ray P, Birolleau S, Lefort Y, et al. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care* 2006 ; 10 : R82.
11. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT. Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med* 2006 ; 47 : 13-8.

12. Knudsen CW, Riis JS, Finsen AV, et al. Diagnostic value of a rapid test for B-type natriuretic peptide in patients presenting with acute dyspnoea: effect of age and gender. *Eur J Heart Fail* 2004 ; 6 : 55-62.
13. 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.
14. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 321-8.
15. Kroll MH, Twomey PJ, Srisawasdi P. Using the single-compartment ratio model to calculate half-life, NT-proBNP as an example. *Clin Chim Acta* 2007 ; 380 : 197-202.
16. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, et al. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002 ; 40 : 371-7.
17. Ray P, Arthaud M, Birolleau S, et al. Comparison of brain natriuretic peptide and pro-brain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in patients aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 2005 ; 53 : 643-8.
18. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005 ; 112 : 2163-8.
19. McCullough PA, Duc P, Omland T, 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.
20. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1014-21.
21. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003 ; 107 : 2082-4.
22. Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 2001 ; 120 : 2047-50.
23. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997 ; 350 : 1349-53.
24. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005 ; 95 : 948-54.
25. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, 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 Heart J* 2001 ; 141 : 367-74.
26. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002 ; 105 : 595-601.
27. 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.
28. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, 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.

29. Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. *Ann Emerg Med* 1992 ; 21 : 669-74.
30. Kudenchuk PJ, Hosenpud JD, McDonald RW, Solin RC. Immediate echocardiography in the management of acute respiratory exacerbations of cardiopulmonary disease. A prospective study. *Chest* 1990 ; 97 : 782-7.
31. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. 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.
32. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 379-85.
33. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, 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.
34. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 42 : 728-35.
35. Teboul A, Gaffinel A, Meune C, et al. Management of acute dyspnoea: use and feasibility of brain natriuretic peptide (BNP) assay in the prehospital setting. *Resuscitation* 2004 ; 61 : 91-6.
36. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004 ; 10 : 1-30.
37. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2004 ; 6 : 301-8.
38. Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, Desmoulins D, Ekindjian OG. Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). *Clin Chim Acta* 2005 ; 361 : 167-75.
39. Alibay Y, Beauchet A, El Mahmoud R, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Biomed Pharmacother* 2005 ; 59 : 20-4.
40. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005 ; 91 : 606-12.
41. Zaninotto M, Mion M, Altinier S, et al. NT-proBNP in the differential diagnosis of acute dyspnea in the emergency department. *Clin Biochem* 2005 ; 38 : 1041-4.
42. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 647-54.
43. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J* 2004 ; 147 : 1078-84.
44. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, et al. Use of B-type natriuretic peptide for the management of women with dyspnea. *Am J Cardiol* 2004 ; 94 : 1510-4.

45. Arques S, Roux E, Sbragia P, et al. Accuracy of tissue Doppler echocardiography in the emergency diagnosis of decompensated heart failure with preserved left ventricular systolic function: comparison with B-type natriuretic peptide measurement. *Echocardiography* 2005 ; 22 : 657-64.
46. Dokainish H, Zoghbi WA, Ambriz E, et al. Comparative cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide and echocardiography for predicting outcome in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2006 ; 97 : 400-3.
47. Steg PG, Joubin L, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and echocardiographic determination of ejection fraction in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea. *Chest* 2005 ; 128 : 21-9.
48. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: insights from a randomized comparison. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 278-84.
49. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007 ; 115 : 3103-10.
50. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49 : 1733-9.
51. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000 ; 355 : 1126-30.
52. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002 ; 106 : 416-22.
53. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, 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.
54. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : 635-41.
55. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003 ; 108 : 275-81.
56. Chenevier-Gobeaux C, Allo JC, Arthaud M, et al. NT-proBNP testing for short-term prognosis in breathless elderly patients. *American Journal of Emergency Medicine* 2008 ; In press.
57. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, 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.
58. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003 ; 107 : 2545-7.
59. Maziere F, Birolleau S, Medimagh S, et al. Comparison of troponin I and N-terminal-pro B-type natriuretic peptide for risk stratification in patients with pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med* 2007 ; 14 : 207-11.

60. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. Arch Intern Med 2004 ; 164 : 1978-84.
61. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. Clin Chem 2004 ; 50 : 33-50.
62. Schwam E. B-type natriuretic peptide for diagnosis of heart failure in emergency department patients: a critical appraisal. Acad Emerg Med 2004 ; 11 : 686-91.
63. Delorme S, Ray P. Acute respiratory failure in the elderly: diagnosis and prognosis. Age Ageing. 2008 Apr 3; (Epub ahead of print).