

Les Biomarqueurs: LE BNP

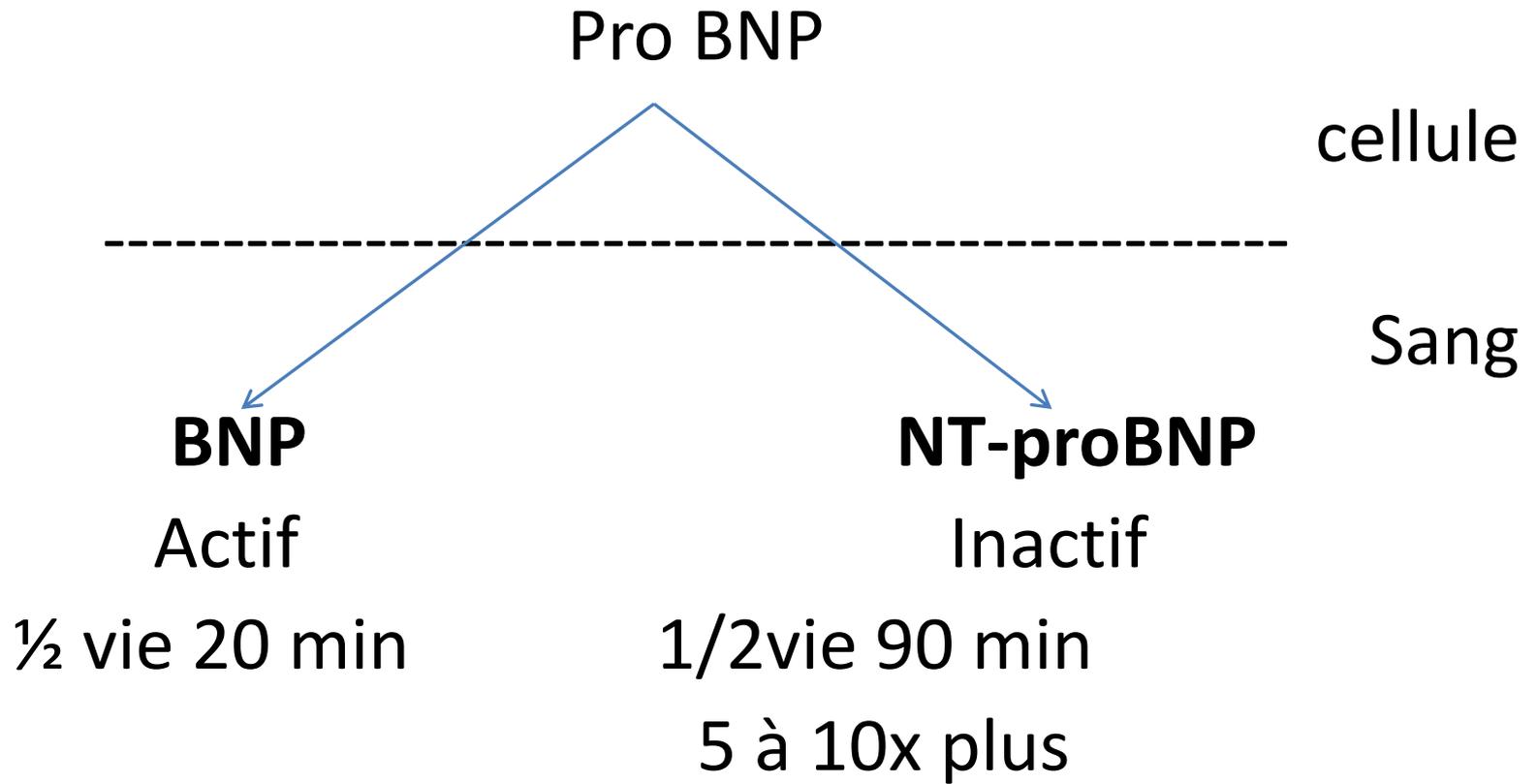
SOFOMECC

11 octobre 2011

Dr Hervé MOUROU

Urgences-SAMU-SMUR

- 1981: Atrial Natriuretic Peptid.
- 1988: Brain Natriuretic Peptid.
- Libéré par le VG.
- Contre balance l'action du SRAA.
 - Vasodilatateur.
 - Diurétique.
 - Natriurétique.



Élimination essentiellement rénale
Intérêt identique

Facteurs influençant la C. de BNP ou NT-proBNP:

| facteurs | action | Importance |
|--|--------------|------------|
| Sexe féminin | Diminution | Faible |
| Obésité* | Diminution | Modérée |
| Age | Augmentation | Importante |
| Affections pulmonaires** | Augmentation | Importante |
| Insuffisance rénale*** | Augmentation | Importante |
| Hémorragie méningée choc septique | Augmentation | Importante |

* BMI > 30Kg/m²

** EP, HTAP.

*** clairance < 60 ml/min

BNP dans l'Insuffisance cardiaque (IC)

- Plus de 3 000 articles!
- Corrélation inverse avec la Fe du VG et taux de BNP.
- *Januzzi et coll, Am J Cardiol 2005.*
- *Lubien et coll, Circulation 2002*

| | taux de BNP (pg/ml) |
|----------------|---------------------|
| Absence d'IC | 30 +/- 62 |
| IC diastolique | 391 +/- 89 |
| IC systolique | 567 +/- 113 |

- Le taux de BNP n'informe pas sur la cause de la cardiopathie.

| études | | BNP – NT –proBNP (ng/L) |
|-------------------------------------|---------------|-------------------------|
| Dao (1) <i>BNP</i> | ICA | 1076 |
| | BPCO | 86 |
| Morisson (2) <i>BNP</i> | BPCO + ICA | 731 |
| | BPCO seule | 47 |
| Étude BNP (3) <i>BNP</i> | ICA | 675 |
| | Absence d'ICA | 100 |
| Étude PRIDE (4) <i>NT-proBNP</i> | ICA | 4054 |
| | BPCO | 114 |

(1)- *J Am Coll Cardiol* 2002.

(2)- *J Am Coll Cardiol* 2002.

(3)- *N Engl J Med* 2002.

(4)- *Am J Cardiol* 2005.

Valeurs seuils:

100 ng/L pour BNP

1 000 ng/L pour NT-proBNP

Adaptation des valeurs à partir de 75 ans

| | | |
|------------|-----------------------|--|
| BNP | < 100 pg/ml | Exclus de diagnostic d'ICA dans 98% cas |
| NT-proBNP | < 300 pg/ml | |
| BNP | > 400 pg/ml | Affirme le diagnostic d'ICA dans 90 % cas |
| NT-proBNP | > 1800 pg/ml | |

Autre intérêt du BNP

- IC chronique:

- Prendre en compte la valeur de base.
- Une augmentation de 50% serait un argument en faveur d'une ICA.

- Pronostic:

- Une valeur élevée de BNP à l'admission (seuil non défini), la non diminution sous traitement ou la persistance d'un taux élevé juste avant la sortie du patient serait de mauvais pronostic*.

* *Ray et coll, Ann Fr Med Urgence, 2010.*

- Suivi du traitement:

- Résultats divergents.
- Une diminution \geq à 26% du NT-proBNP après 2 semaines de traitement est associé à un meilleur pronostic. Pascual-Figal et coll, Eur Heart J, 2008.
- L'utilisation du BNP comme guide de traitement diminuait de 31% la mortalité. Porapakklam et coll, Arch Intern Med, 2010.
 - Prendre une valeur seuil: < 400 (BNP), < 1000 (NT-proBNP) (Bhardwaj et coll, Am Heart J, 2010)
 - Plus pertinent dans IC systolique.
 - Patients ≤ 75 ans.

Intérêt dans la dyspnée

- Incertitude diagnostic dans 50% des cas chez le patient dyspnéique > 75 ans. *Maisel et coll, N Engl J Med 2002*

| Maladies | BPCO | Pneumonie | EP |
|----------------|------|-----------|-----|
| Age | 68 | 72 | 78 |
| HTA | 17% | ND | 15% |
| IC | 35% | 8% | 25% |
| BPCO | / | 18% | 14% |
| Coronaropathie | 28% | ND | ND |

- Dans l'ICA la précocité du traitement donc du diagnostic conditionne le pronostic. *Ray et coll, Crit Care 2007*

| | TT précoce | TT tardif |
|--------------------------------|------------|-----------|
| Mortalité | 11% | 26% |
| Hospitalisation en réanimation | 25% | 40% |

- Utilisation du BNP dès les urgences chez un patient dyspnéique:

Mueller et coll, N Engl J Med 2004.

Troughton et coll, Lancet 2000.

| | actions | |
|--------------------------------|---------|-------------------------|
| Hospitalisation en USIC | ↓ | 15% |
| Durées d'hospitalisation | ↓ | 8 jours versus 11 jours |
| Economie en soins | ↓ | 27% |
| Mortalité chez les + de 70 ans | ↓ | 17 à 9% |
| Réadmission à 60 jours | ↓ | 35% |
| Coût total | ↓ | 6 129 à 5 180 \$ |

- Lam et col, Ann Intern Med, 2010.
- Méta-analyse : 5 essais randomisés, 2513 patients, consultants aux urgences pour dyspnée.
- Démarche diagnostique avec BNP ou sans BNP (témoins).
 - Pas de différence significative (groupe BNP versus témoin):
 - Taux d'hospitalisation
 - Mortalité hospitalière, à 30 jours, et 60 jours.
 - Réduction d'1 jour de la durée d'hospitalisation (groupe BNP)
 - Réduction du nombre d'admission en USIC:
 - 11.8% dans le groupe BNP.
 - 15.7% dans le groupe témoins.

Cas 1

Un patient de 76 ans est admis aux urgences pour dyspnée évoluant depuis 12h avec orthopnée.

Dans ses antécédents on note un IDM il y a 8 ans, stenté sur la coronaire dte, un DNID et un tabagisme sevré depuis 8 ans.

A l'examen existe des râles crépitants diffus dans les 2 champs, , il n'y a pas de turgescence jugulaire, ni RHJ, ni OMI. L'auscultation cardiaque est normale.

La RP montre un œdème alvéolaire, sans cardiomégalie, ni congestion veineuse pulmonaire.

L'ECG est régulier sinusal à 95/min, Les QRS sont fins, il n'y a pas de trouble de repolarisation.

Poussée d'IC ou non?

- L'impression clinique à une sensibilité de 60%.

Wang et coll, JAMA 2005.

- Utilisons alors le nomogramme de Fagan, d'après le théorème de Bayes.

Rapport de vraisemblance positif (RV+): $(Se/1-Sp)$

- Mesure le gain diagnostique apporté par un résultat +.
- D'autant plus grand qu'il s'éloigne de 1 (>1).

Rapport de vraisemblance négatif (RV-): $(1-Se/Sp)$

- Mesure le gain diagnostique d'un résultat négatif.
- D'autant plus grand qu'il est < 1 .

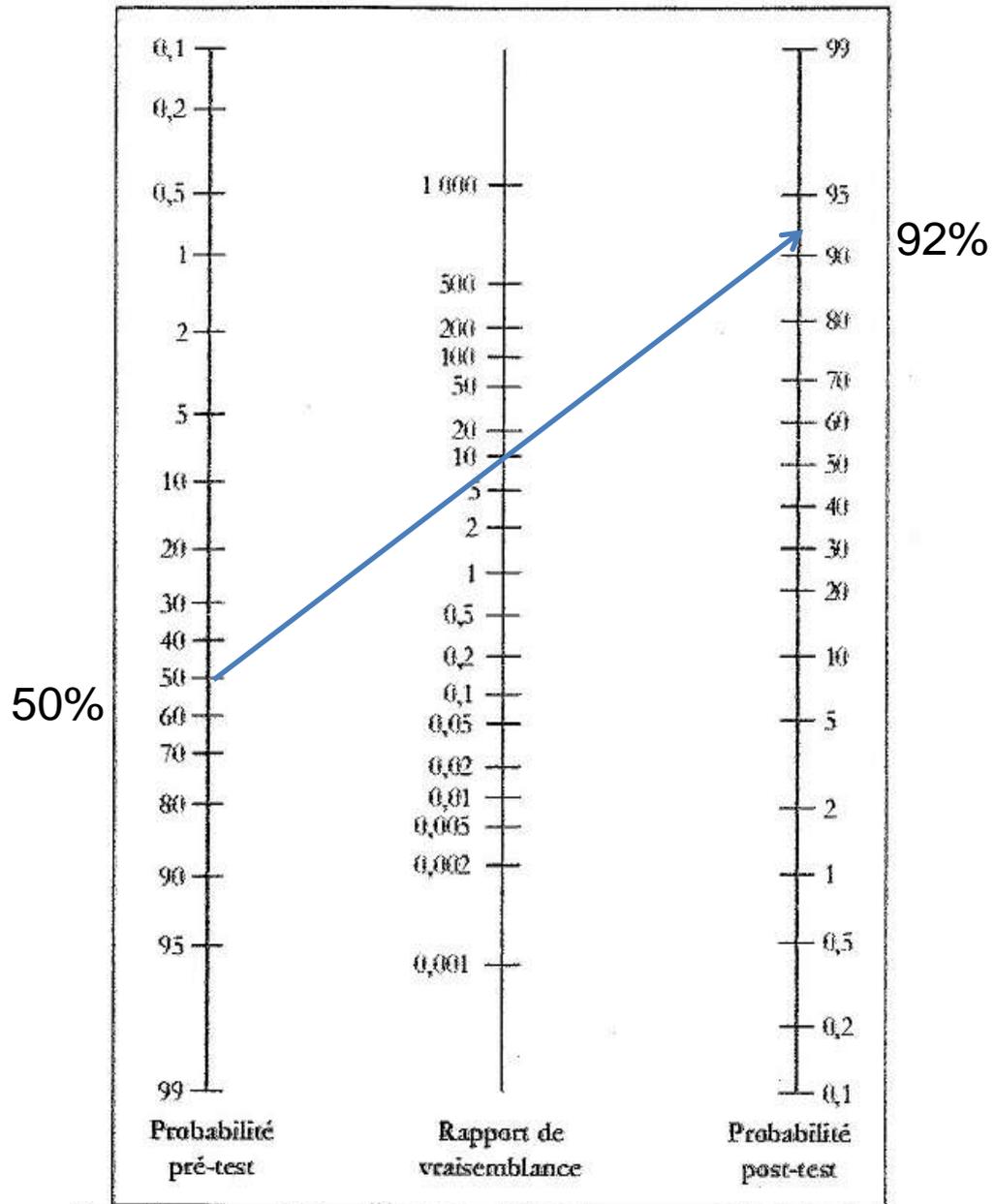
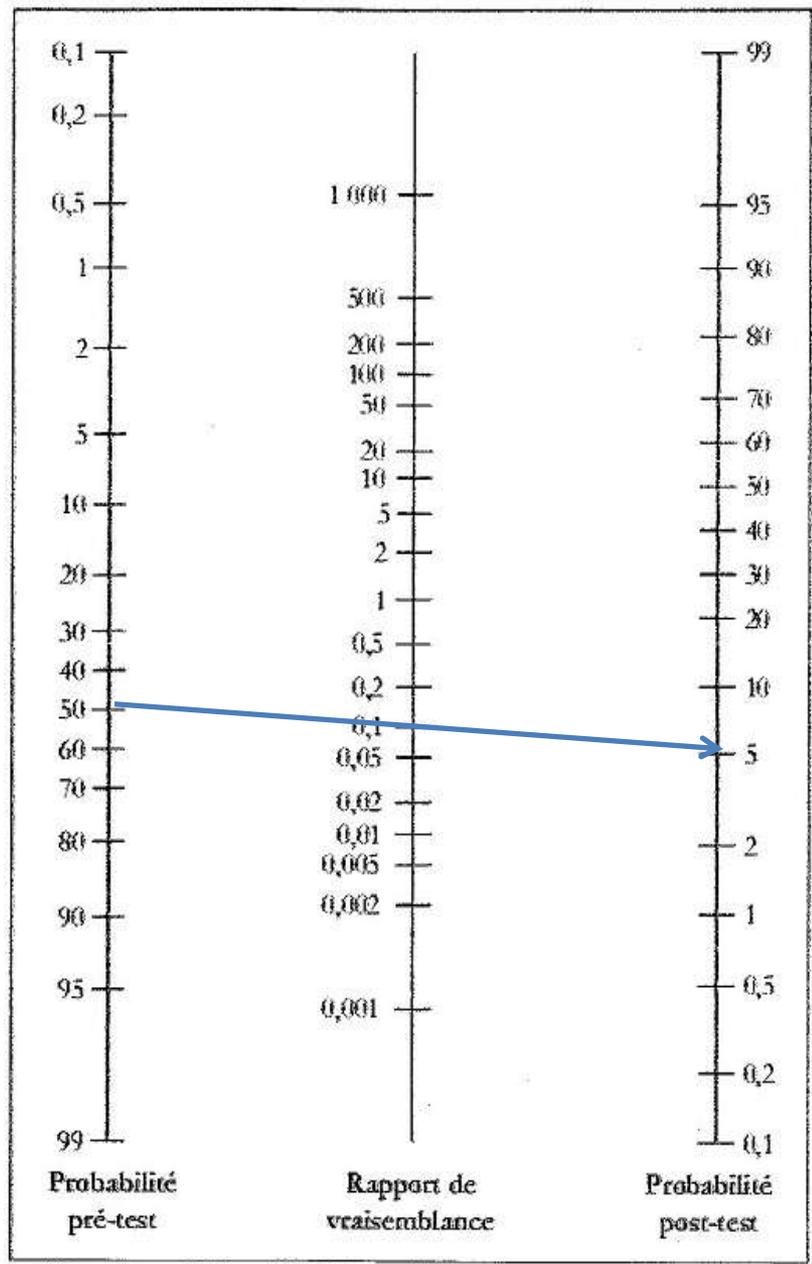


Figure 1 Nomogramme de Bayes. D'après Fagan [14].

50%



5%

Figure 1 Nomogramme de Bayes. D'après Fagan [14].

- Métaanalyse de Wang et coll, JAMA 2005:
- 22 études, 5237 patients dyspnéiques aux urgences.
- Age moyen: 68 ans
- Prévalence de l'ICA: 48%.

- Maisel et coll, N Engl J Med 2002:
- 1586 patients dyspnéiques.
- Age moyen: 66 ans
- Prévalence de l'ICA: 47%

- Donc un patient (>18ans) dyspnéique aux urgences à une probabilité d'avoir une ICA de 48% (probabilité pré-test)

Cas 1

Un patient de 76 ans est admis aux urgences pour dyspnée évoluant depuis 12h avec orthopnée.

Dans ses antécédents on note un IDM il y a 8 ans, stenté sur la coronaire dte, un DNID et un tabagisme sevré depuis 8 ans.

A l'examen existe des râles crépitants diffus dans les 2 champs, , il n'y a pas de turgescence jugulaire, ni RHJ, ni OMI. L'auscultation cardiaque est normale.

La RP montre un œdème alvéolaire, sans cardiomégalie, ni congestion veineuse pulmonaire.

L'ECG est régulier sinusal à 95/min, Les QRS sont fins, il n'y a pas de trouble de repolarisation.

Métanalyse (5 237 patients)

- Antécédents:

- IDM:.....RV+ 3.1
- Absence d'IC:.....RV- 0.4

- Symptômes:

- Orthopnée.....RV+ 2.2

- Examen physique:

- Crépitants.....RV+ 2.8
- Absence d'œdème.....RV- 0.6

- RP:

- Œdème alvéolaire.....RV+ 6
- Absence de congestion veineuse:.....RV- 0.3
- Absence de cardiomégalie:.....RV- 0.5

- ECG:

- Normal.....RV- 0.6

Antécédent d'IDM (RV+ 3.1)

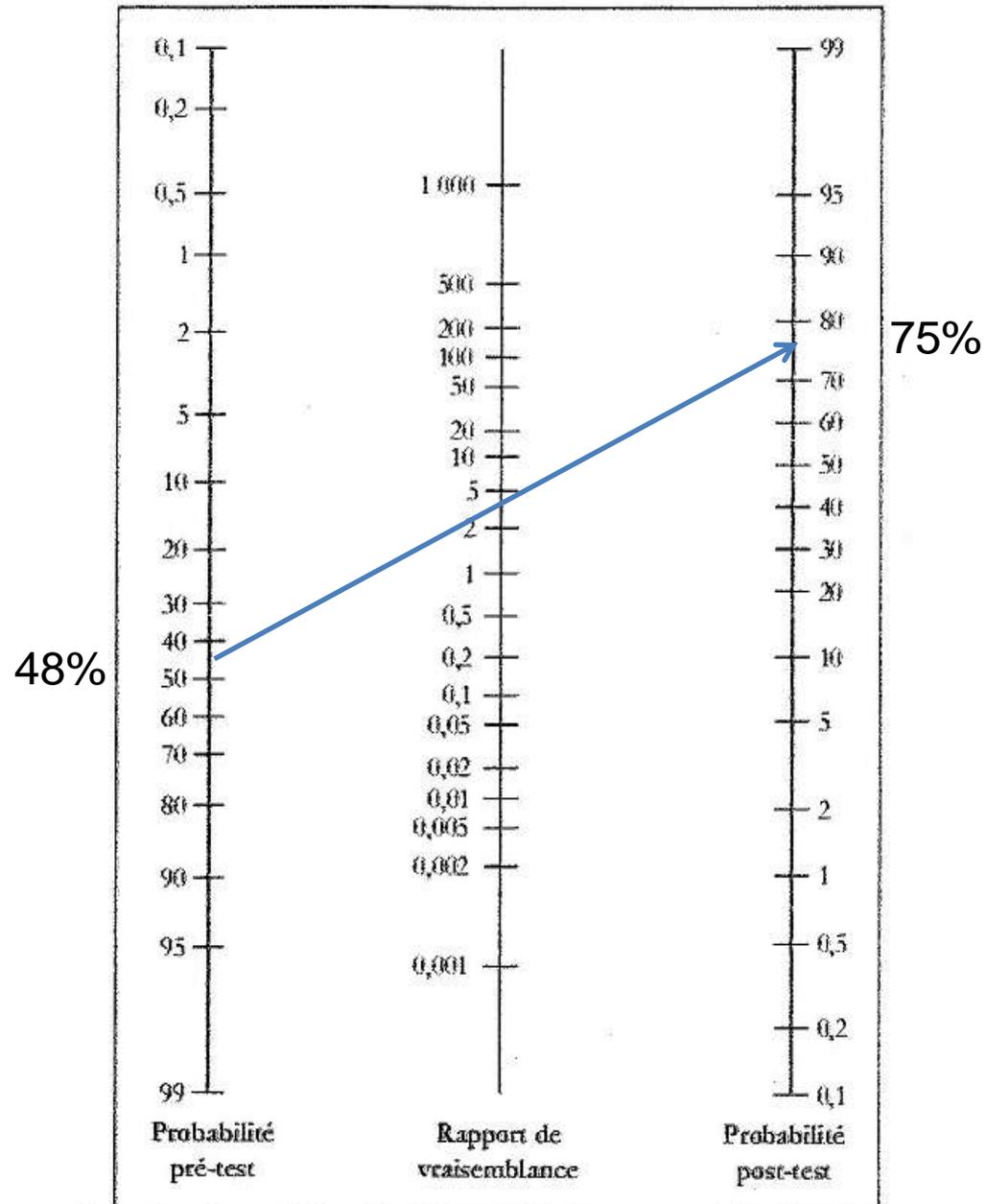


Figure 1 Nomogramme de Bayes. D'après Fagan [14].

Absence d'IC (RV- 0.4)

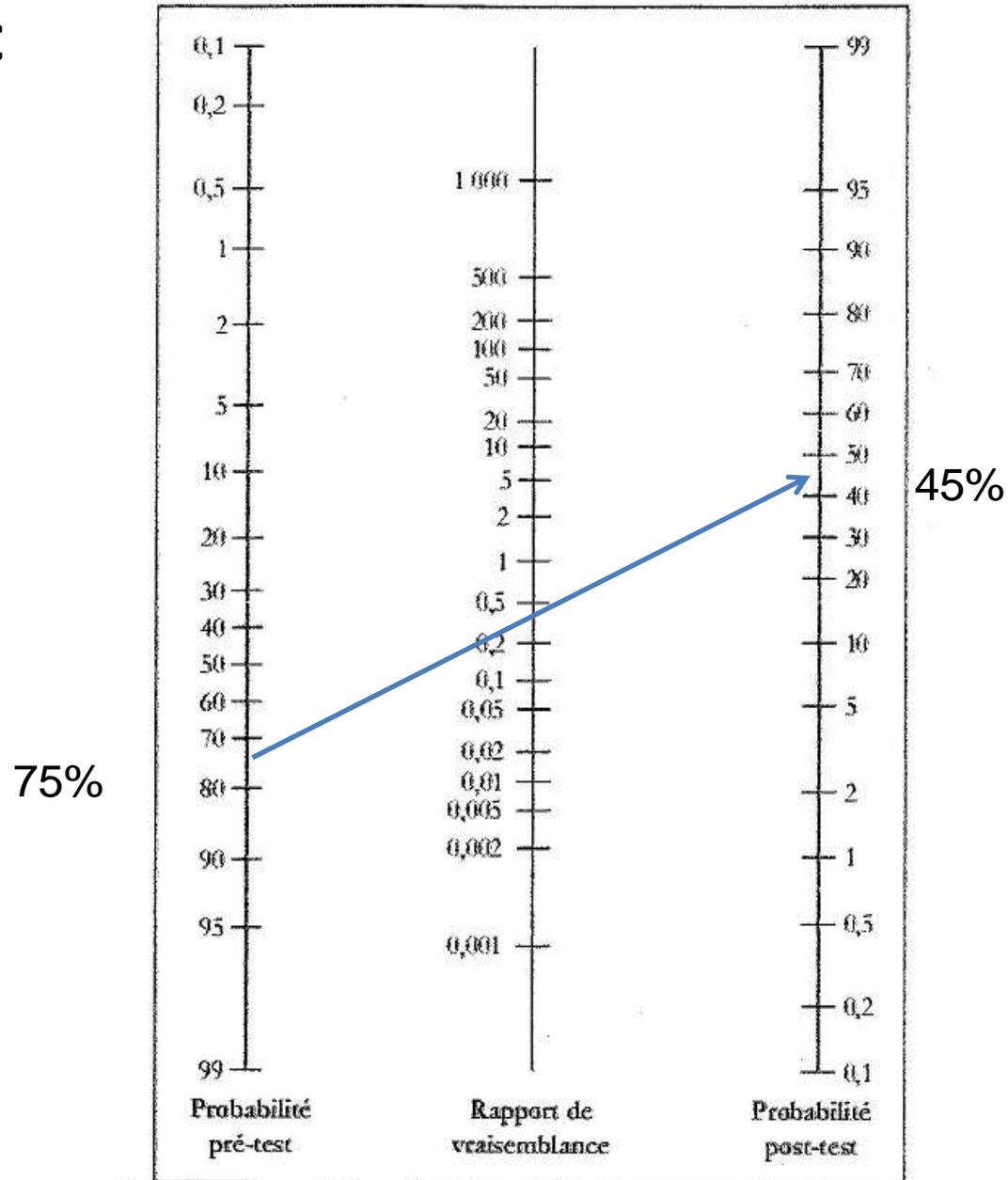


Figure 1 Nomogramme de Bayes. D'après Fagan [14].

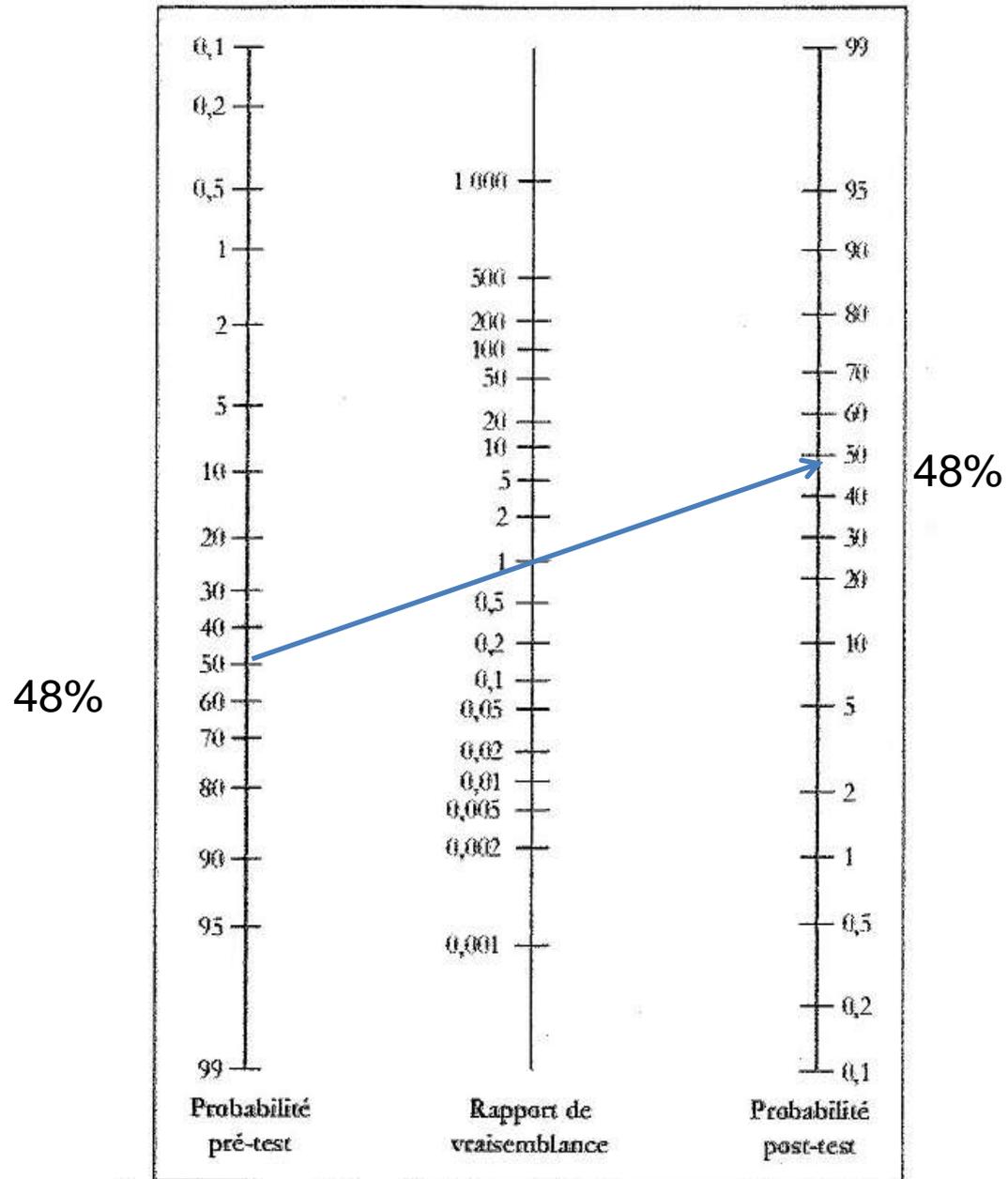


Figure 1 Nomogramme de Bayes. D'après Fagan [14].

BNP < 100 pg/ml (RV- 0.1)

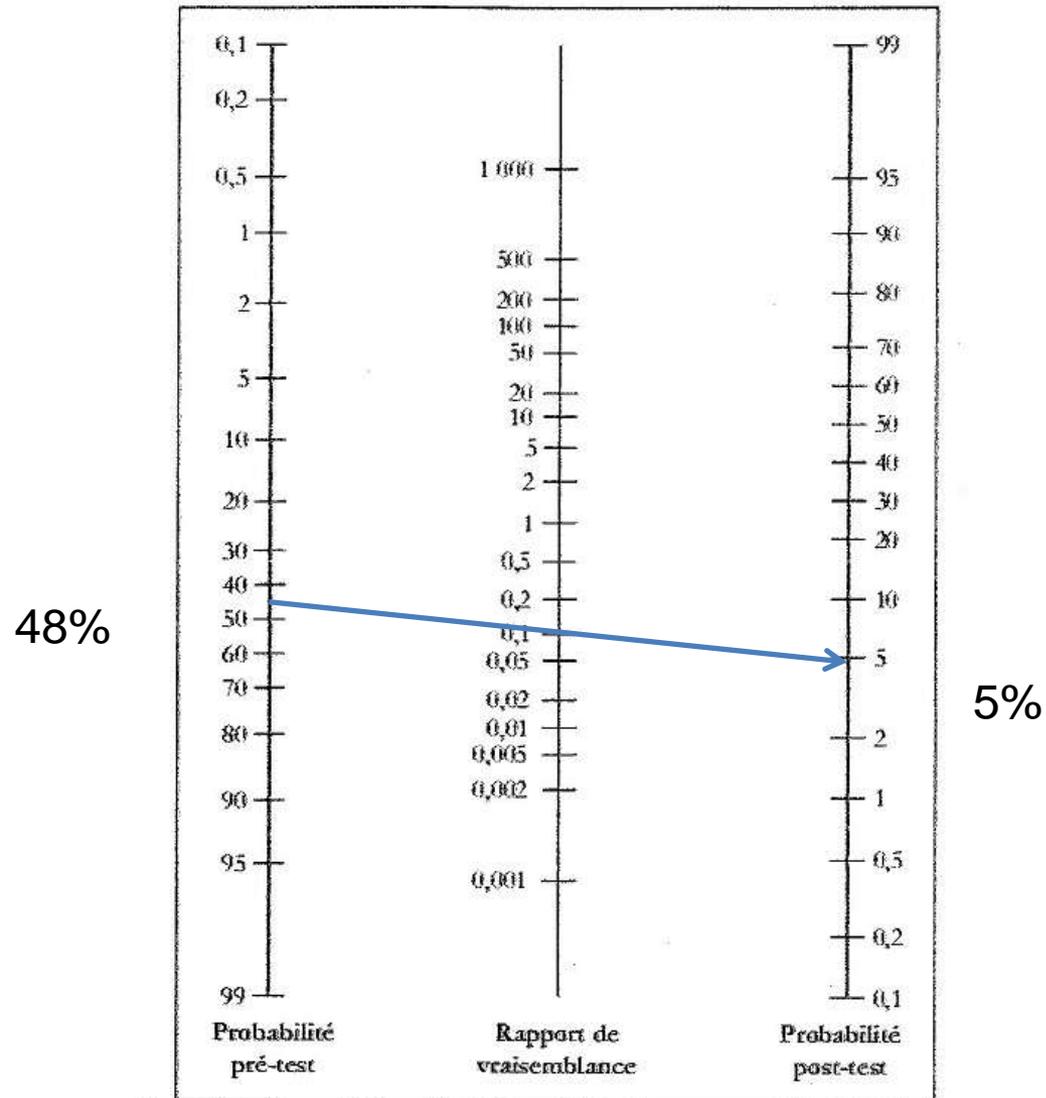


Figure 1 Normogramme de Bayes. D'après Fagan [14].

BNP > 300 pg/ml (RV+ 7.6)

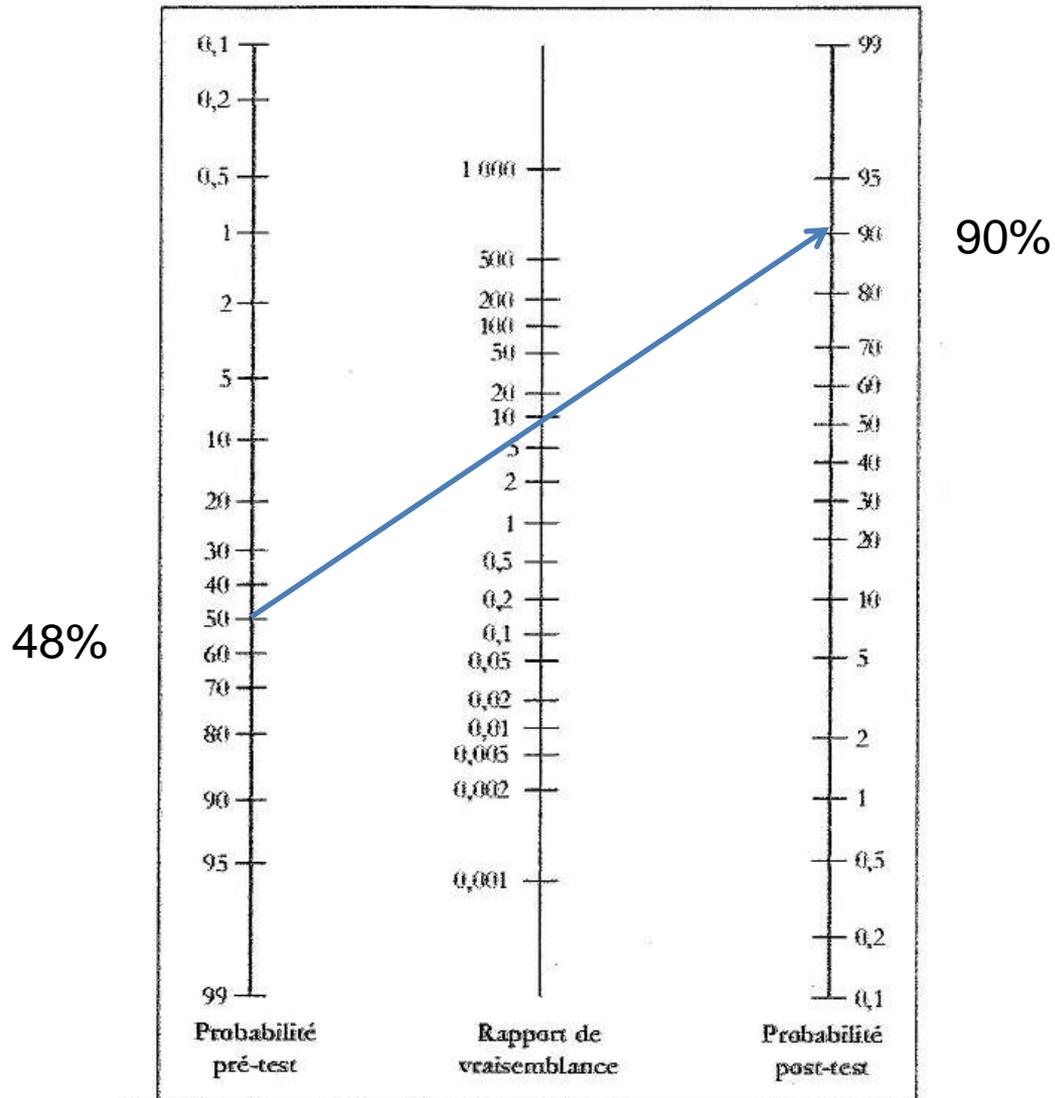


Figure 1 Normogramme de Bayes. D'après Fagan [14].

Cas 2

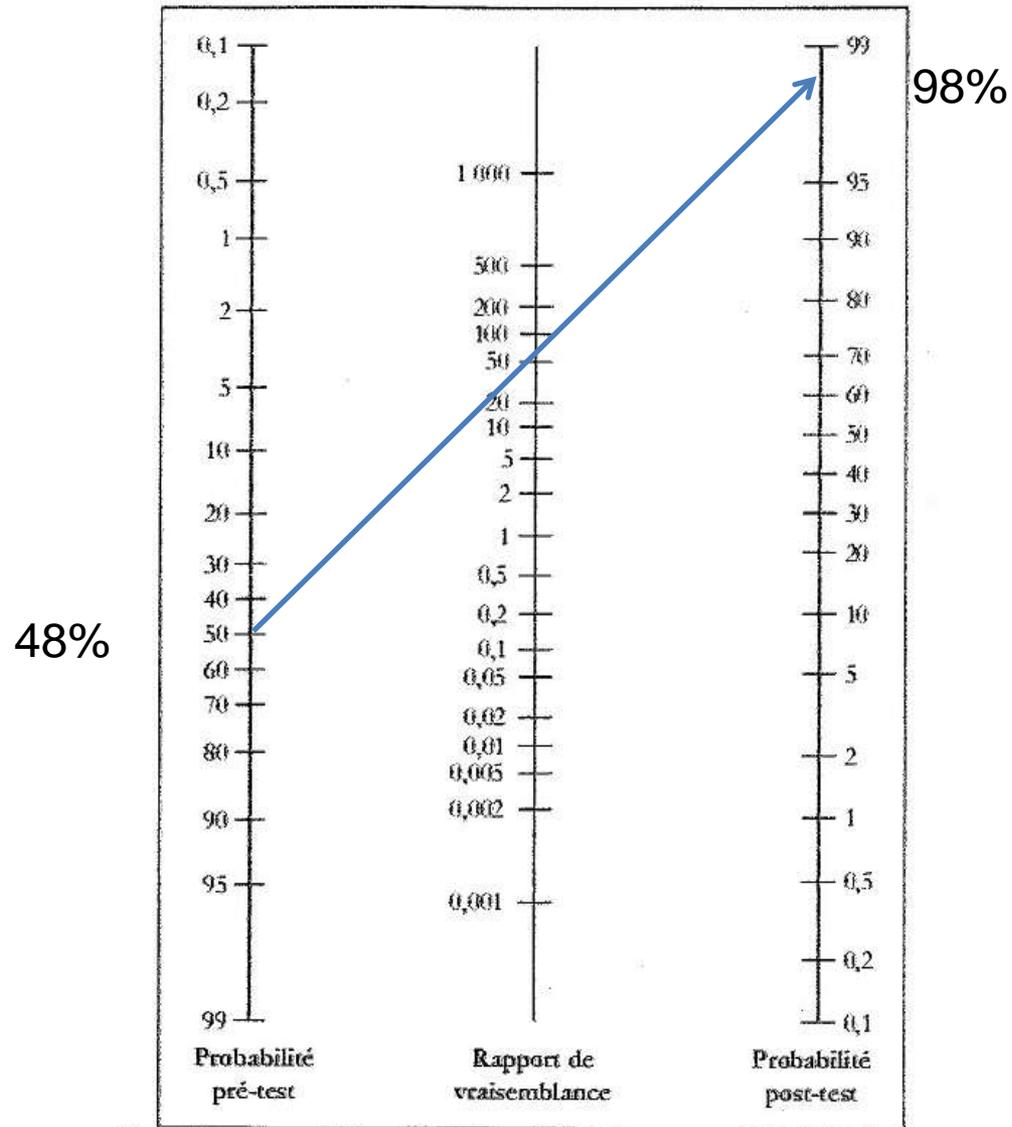
Un patient de 76 ans est admis aux urgences pour dyspnée évoluant depuis 12h avec orthopnée.

Dans ses antécédents on note un IDM il y a 8 ans, stenté sur la coronaire dte, un OAP il y a 2 ans (RV+ 5.8), un DNID et un tabagisme sevré depuis 8 ans.

A l'examen existe des râles crépitants diffus dans les 2 champs, une turgescence jugulaire (RV+ 5.1), des OMI (RV+2.3). L'auscultation cardiaque est normale.

La RP montre un œdème interstitiel (RV+ 12), une cardiomégalie (RV+ 3.3), une congestion veineuse pulmonaire (RV+ 12).

L'ECG est régulier sinusal à 95/min, Les QRS sont fins, il n'y a pas de trouble de repolarisation.



48%

98%

Figure 1 Nomogramme de Bayes. D'après Fagan [14].

BNP > 300 ng/L (RV+ 7.6)

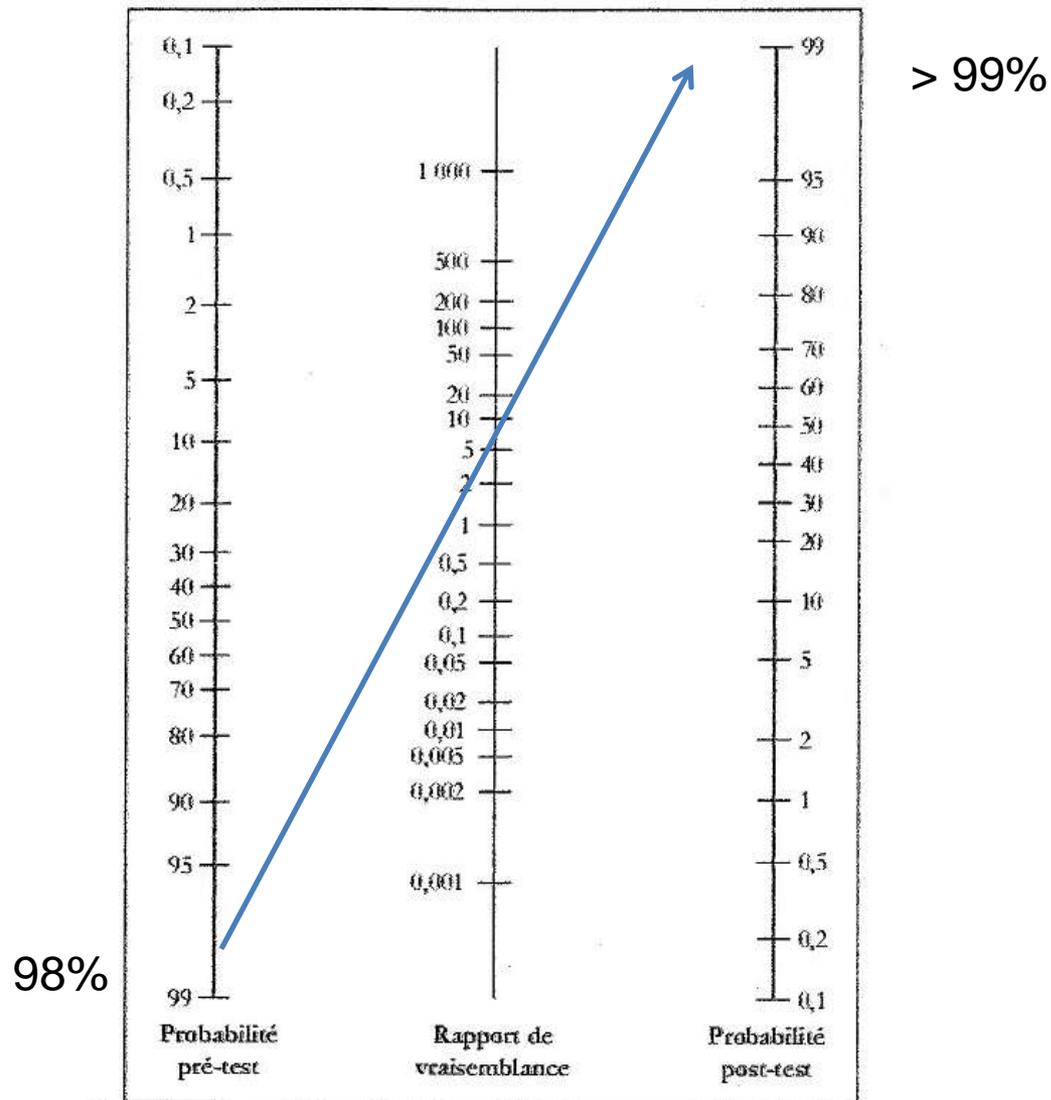


Figure 1 Nomogramme de Bayes. D'après Fagan [14].

BNP < 100 ng/L (RV- 0.1)

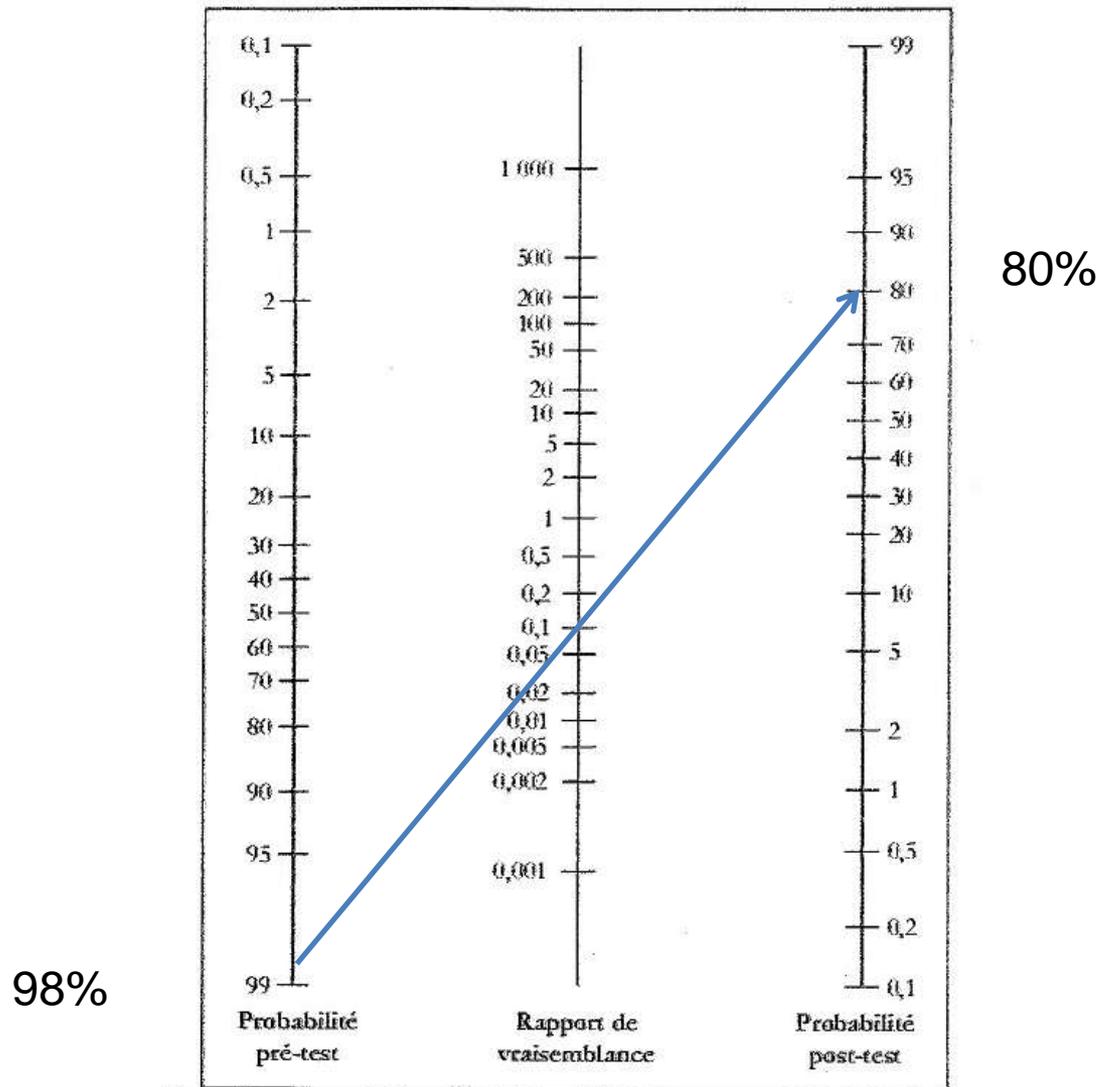


Figure 1 Nomogramme de Bayes. D'après Fagan [14].

Cas 3

Un patient de 76 ans est admis aux urgences pour dyspnée évoluant depuis 12h avec orthopnée.

Dans ses antécédents on note un IDM il y a 8 ans, stenté sur la coronaire dte, un DNID et un tabagisme sevré depuis 8 ans.

A l'examen existe des râles crépitants des bases. L'auscultation cardiaque est normale.

La RP est normale.

L'ECG est régulier sinusal à 95/min, Les QRS sont fins, il n'y a pas de trouble de repolarisation.

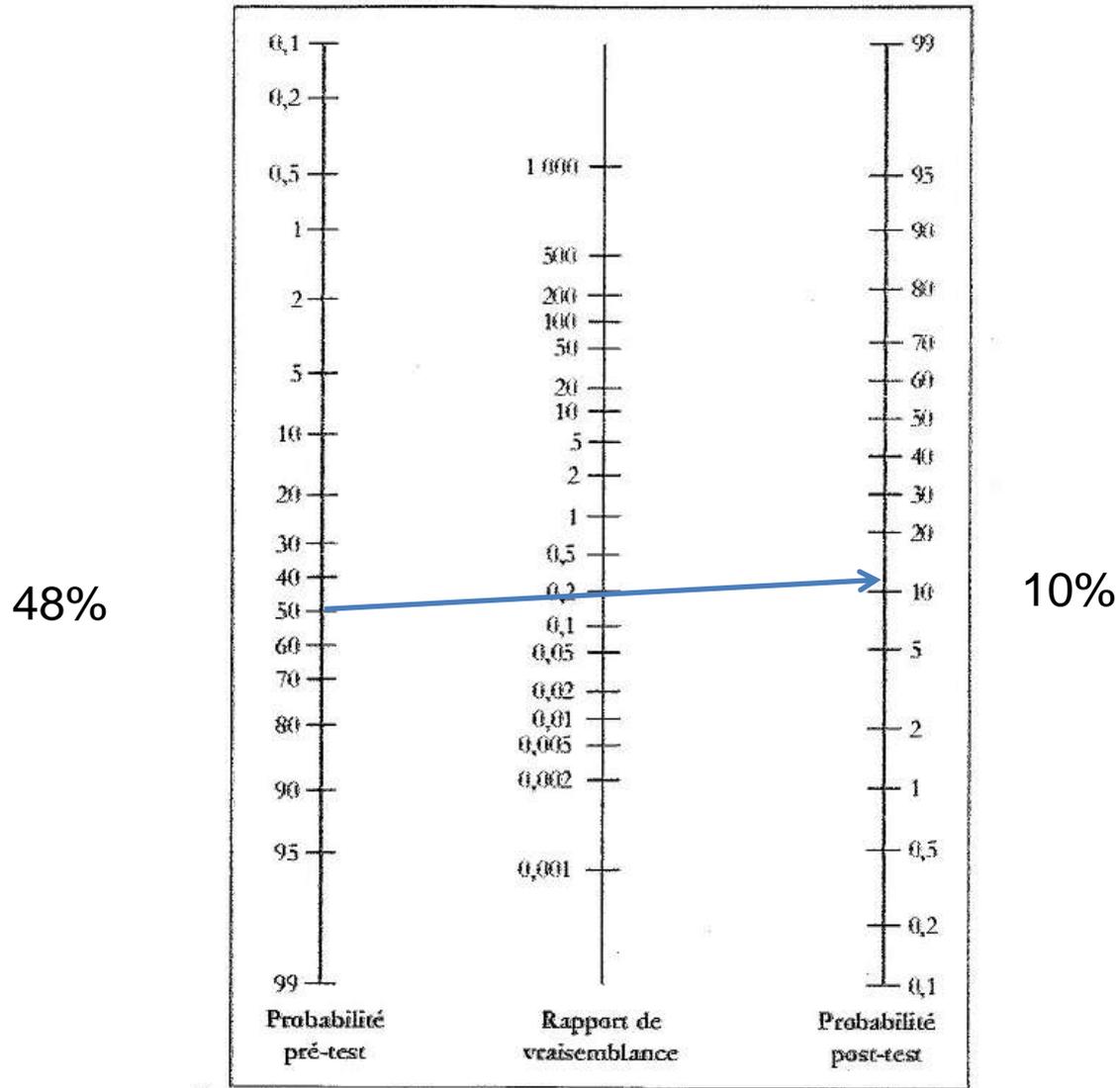


Figure 1 Nomogramme de Bayes. D'après Fagan [14].

BNP < 100 pg/L

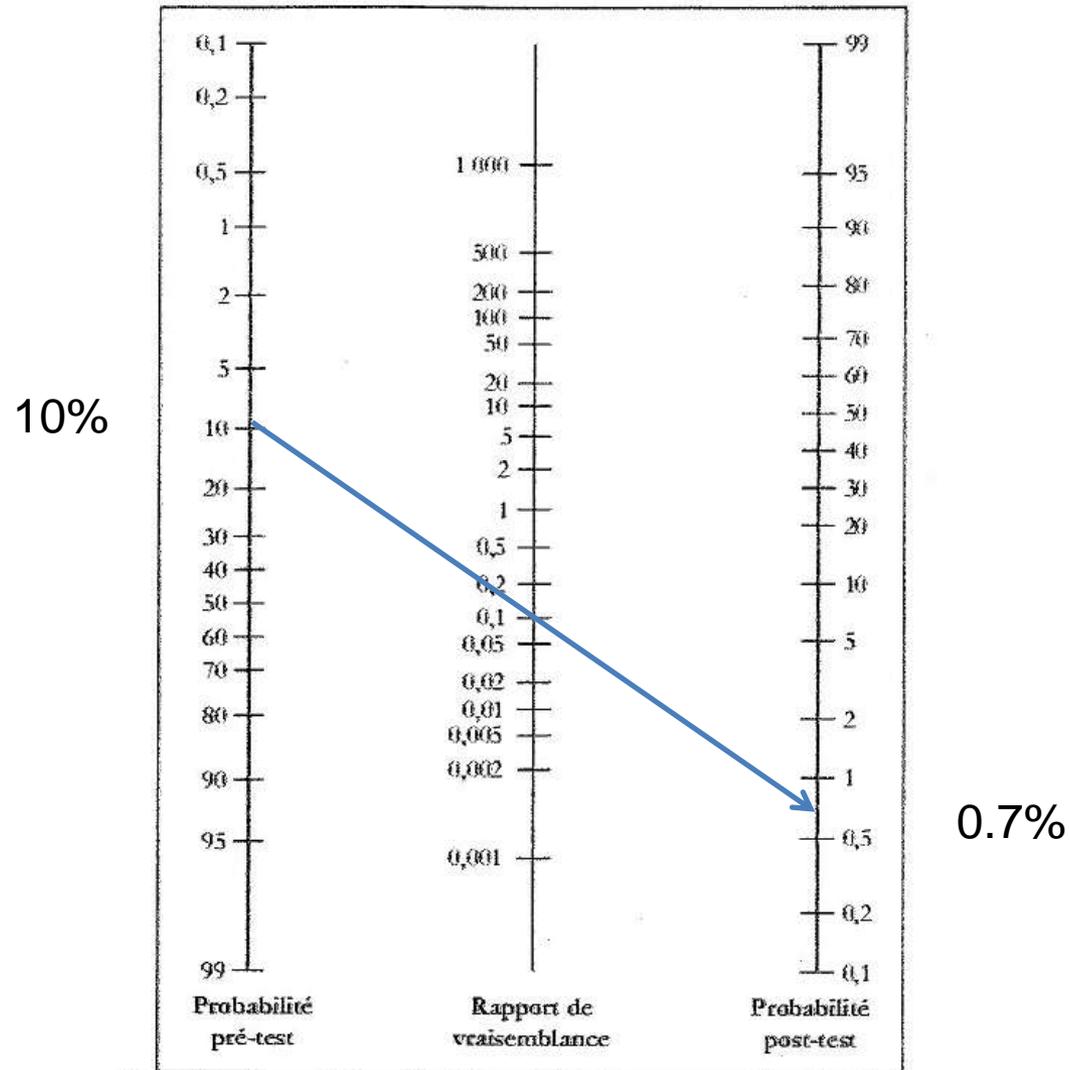


Figure 1 Normogramme de Bayes. D'après Fagan [14].

BNP > 300 pg/L

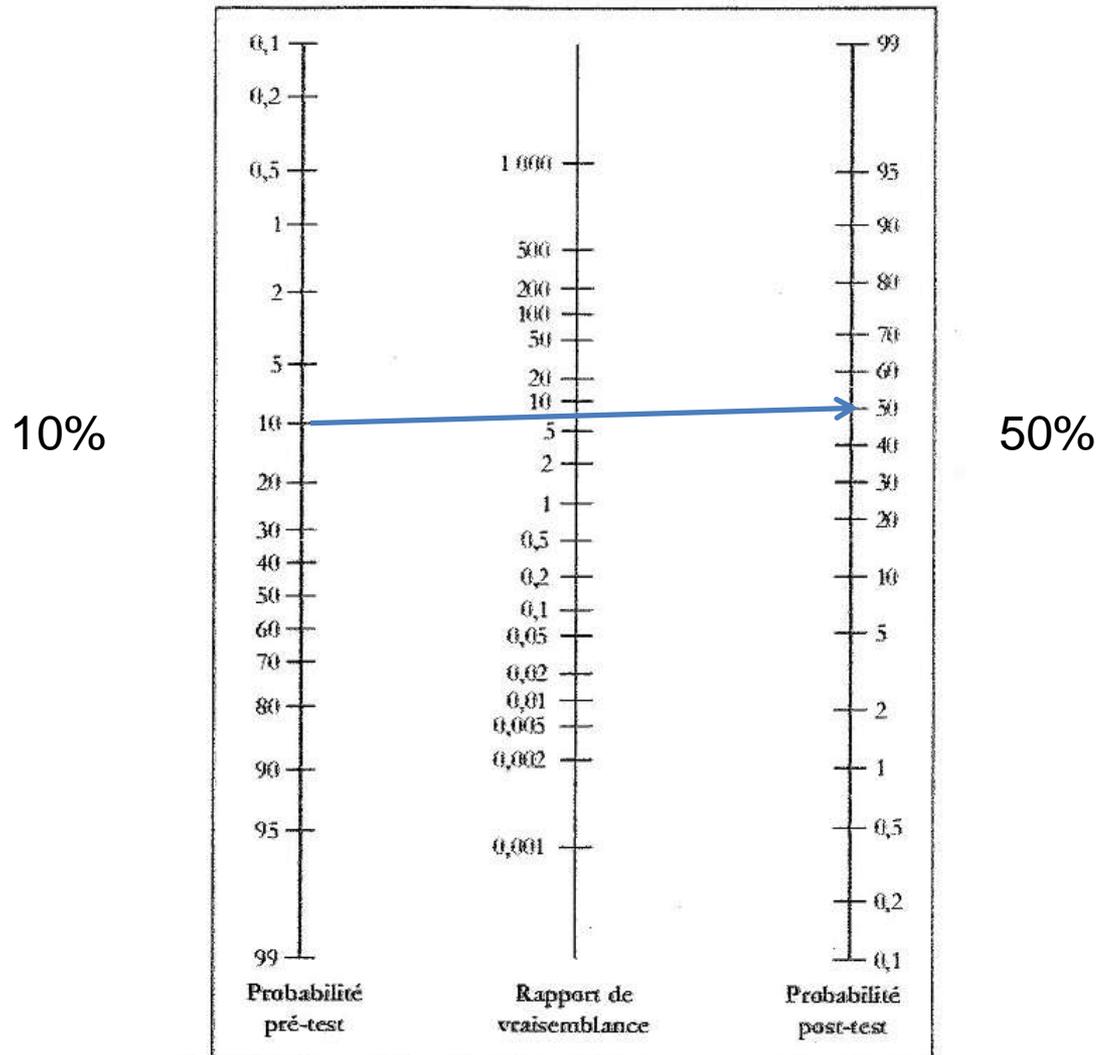
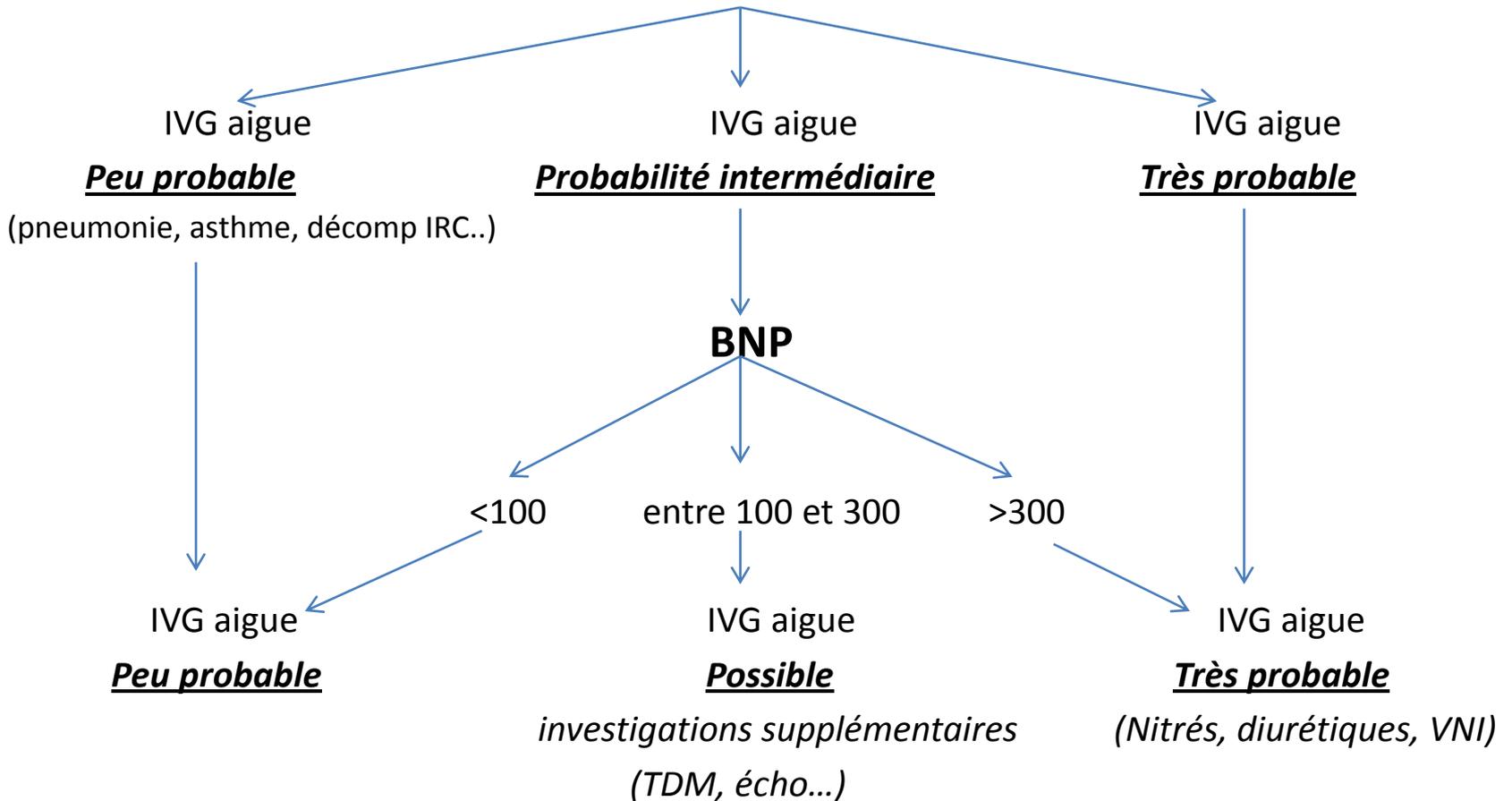


Figure 1 Nomogramme de Bayes. D'après Fagan [14].

Maisel et coll, N Engl J Med 2004, 347, 161-7.
Ray et coll, Anesthesiology 2010, 112, 1023-40

Anamnèse, examen physique, RP, ECG, Biologie standard, GDS.



Le BNP
au
CH de Carcassonne

Dr Hanane ABDOUSH

Dans le laboratoire nous utilisons le système (Advia Centaur XP/Siemens):

- **Pour la détermination quantitative du BNP dans le plasma humain,**
- **dans le cadre du diagnostic et de l'évaluation de la gravité de l'insuffisance cardiaque.**
- **Chez les patients souffrant de syndrome coronaires aigus (SCA),il est également possible d'utiliser ce test conjointement à d'autres facteurs connus pour prédire la survie et la probabilité de récurrence de l'insuffisance cardiaque.**

Type d'échantillon: Sang total prélevé sur EDTA

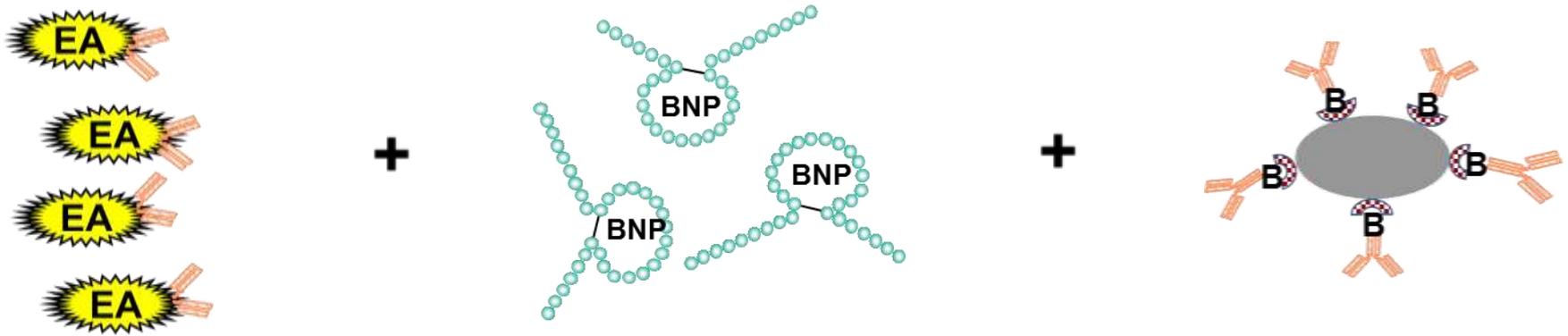
Sensibilité et domaine de mesure: < 2 - 5000 pg/ml

24h/24h

Coût ≈ 11 €

Le dosage ADVIA Centaur BNP

Est un immunodosage à deux sites "sandwich" utilisant 2 anticorps monoclonaux différents, spécifiques de la molécule de BNP



Réactif Lite

Ac monoclonal KY-hBNP-II (Fab')₂
marqué à l'ester d'acridinium

BNP dans l'échantillon

100 µl de plasma EDTA

Phase Solide

Ac monoclonal BC-203 coaté sur des
particules de latex magnétiques

Dosage en 18 minutes !

ADVIA Centaur® BNP et Biosite Triage : concordances cliniques

Comparaison sur 187 échantillons de patients (NYHA I à IV) de deux hôpitaux : concordances cliniques similaires

| Clinical Agreement — Biosite Triage | | | | |
|--|----------------|-----------------|--------|-------|
| | | Clinical Status | | |
| | | HF | non-HF | Total |
| Biosite Triage | ≥ 100 pg/mL | 146 | 5 | 151 |
| | <100 pg/mL | 21 | 15 | 36 |
| | Total | 167 | 20 | 187 |

% Clinical Agreement: 86.1% (161/187)
 % Sensitivity: 87.4% (146/167)
 % Specificity: 75.0% (15/20)

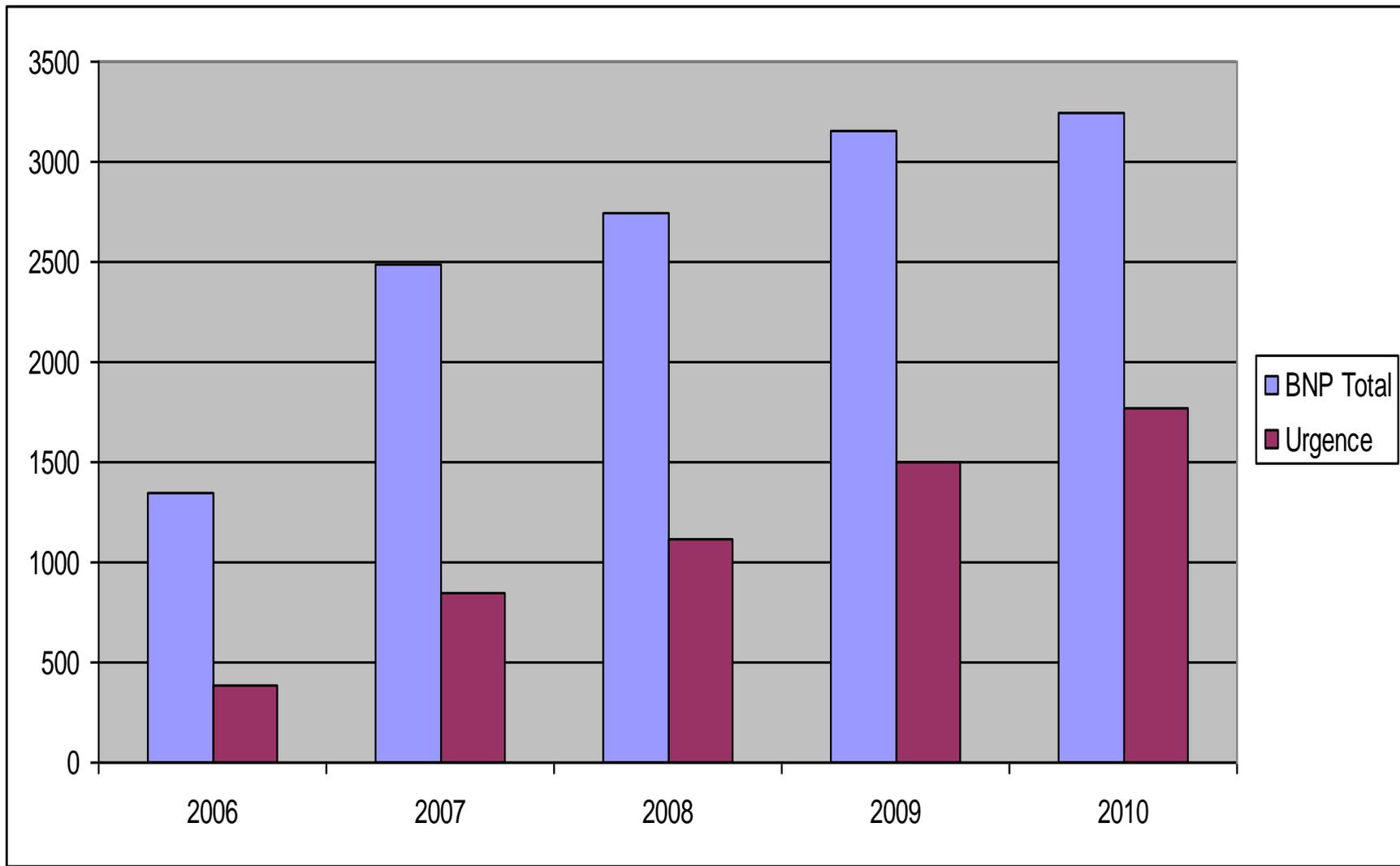
| Clinical Agreement — ADVIA Centaur BNP Assay | | | | |
|---|----------------|-----------------|--------|-------|
| | | Clinical Status | | |
| | | HF | non-HF | Total |
| ADVIA Centaur | ≥ 100 pg/mL | 146 | 3 | 149 |
| | <100 pg/mL | 21 | 17 | 38 |
| | Total | 167 | 20 | 187 |

% Clinical Agreement: 87.2% (163/187)
 % Sensitivity: 87.4% (146/167)
 % Specificity: 85.0% (17/20)

Au départ, la prescription était « seniorisée » par un cardiologue de l'établissement afin d'éviter les prescriptions non justifiées et les coûts inutiles .

Au fil du temps la prescription est devenue plus libre mais en restant non protocolisée.

Petit à petit le laboratoire a vu le nombre de demandes de BNP s'accroître



EPP:

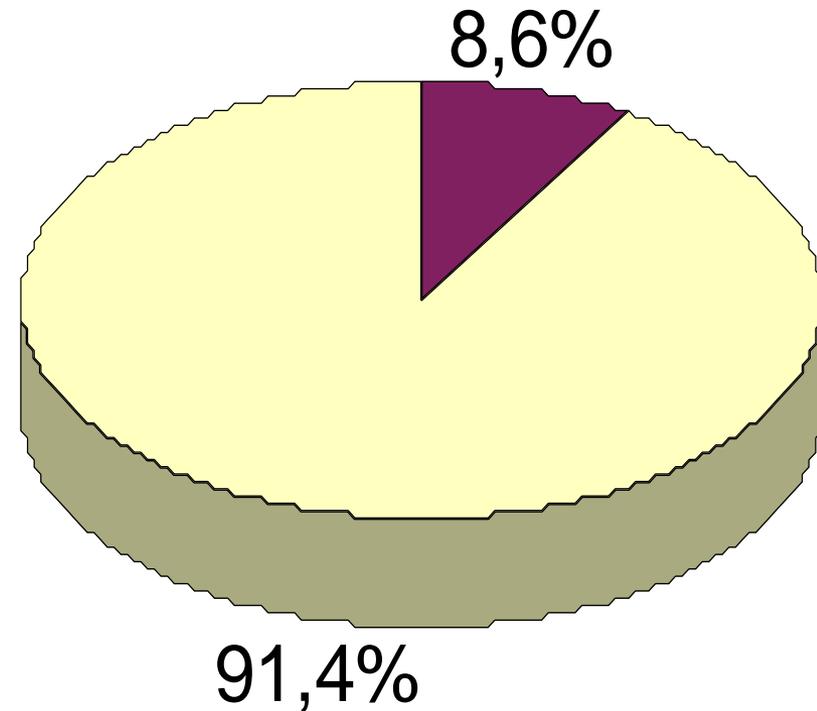
Pertinence de la prescription du BNP dans le service des urgences

70 dosages de BNP demandés par le service des urgences pour déterminer un pourcentage de pertinence

BNP justifié

'NON' (64 observations)

| | Nb | % cit. |
|--------------|-----------|---------------|
| OUI | 6 | 8,6% |
| NON | 64 | 91,4% |
| Total | 70 | 100,0% |



Conclusion

Le dosage de BNP est accessible 24/24 dans notre laboratoire, 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 ,

