

Peptides natriurétiques: le point de vue du biologiste



26 février 2015
Caroline Le Goff
CHU de Liège

Plan de l'exposé

- Introduction
 - La famille des peptides natriurétiques
 - Propriétés
 - Biosynthèse
 - Structure du peptide natriurétique de type B
- Facteurs influençant
 - Notre expérience
- Les méthodes de dosage
- Valeurs décisionnelles
- QCE
- Stabilité -CVi
- Causes d'augmentation
- Conclusion

La famille des peptides natriurétiques

- ANP : peptide natriurétique de type A
- **BNP : peptide natriurétique de type B**
- CNP : peptide natriurétique de type C
- DNP : peptide natriurétique de type D
- VNP : peptide natriurétique de type V
(vasonatine)
- Urodilatine (origine rénale)

Peptides natriurétiques de type B

BNP et NT-proBNP

- Extraite la 1^{er} fois du cerveau de porc
- Indicateur sensible et spécifique de lésions ventriculaires
- Intérêt :
 - Diagnostic de l'IC
 - Estimation du pronostic de l'IC
 - Stratification du risque après IDM
 - Surveillance du traitement et évolution de l'IC

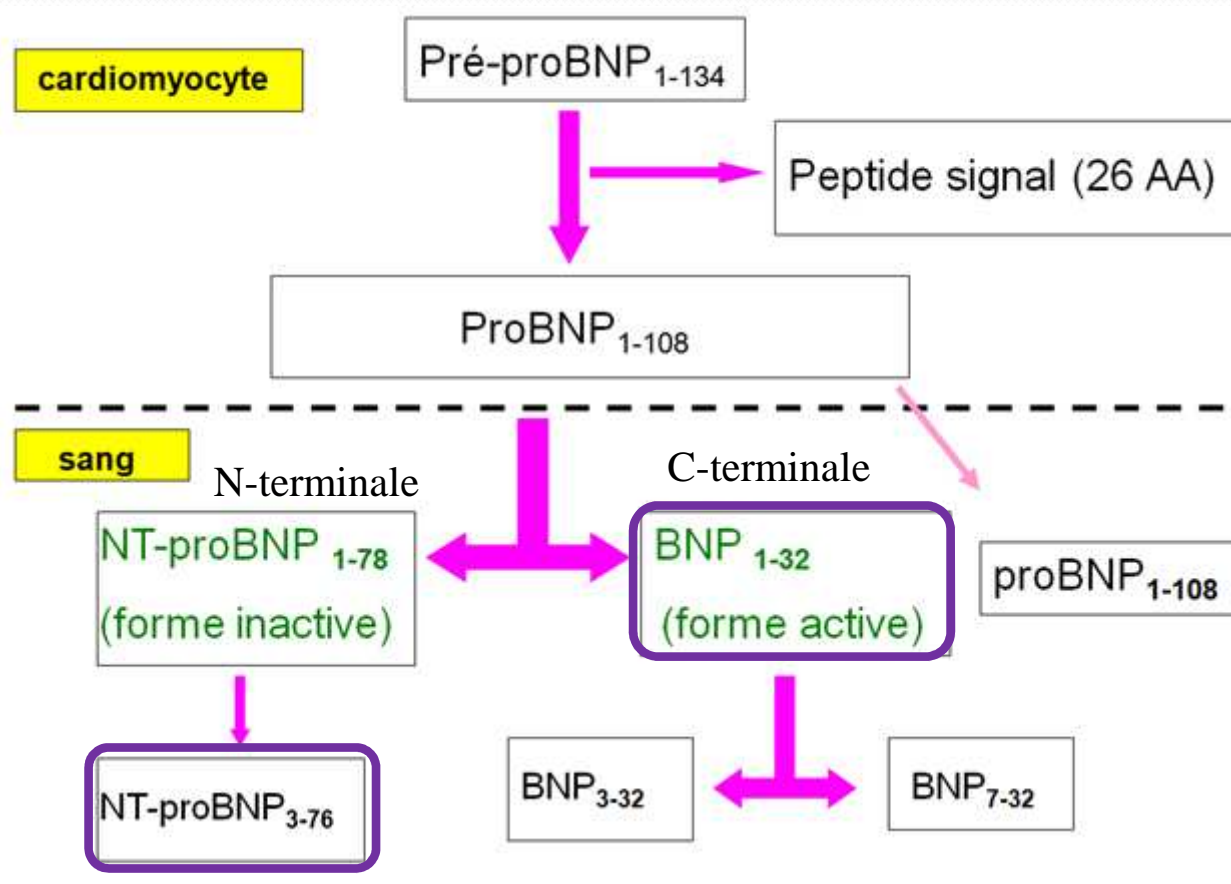
Principales propriétés

- Réduction des résistances périphériques
- Diminution de la tension artérielle
- Favoriser la natriurèse et diurèse

Expression tissulaire

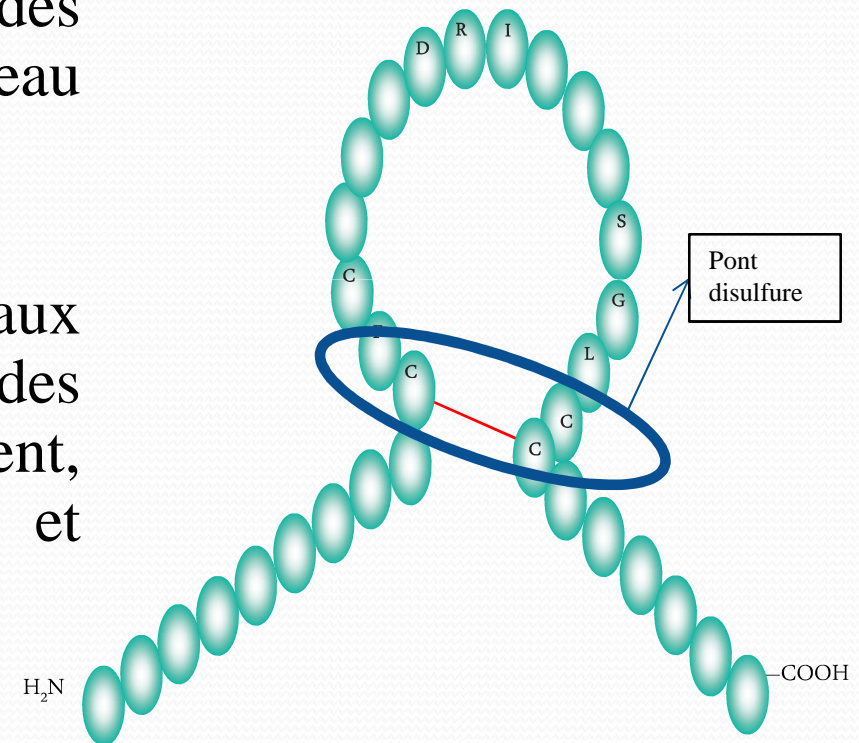
-Produit par les cardiomyocytes des oreillettes et des ventricules en réponse à une augmentation de la pression pariétale et de l'étirement des fibres myocardiques.

Biosynthèse et sécrétion



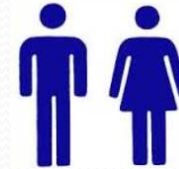
Structure du BNP

- Le BNP est constitué de 32 acides aminés, dont 17 forment un anneau fermé par un pont disulfure.
- Cette structure est nécessaire aux fonctions biologiques des peptides natriurétiques (essentiellement, actions vasodilatatrices et natriurétiques via des récepteurs)



Facteurs influençant la concentration plasmatique du BNP et du NT-proBNP

- **Sexe** : valeurs plus élevées chez la femme

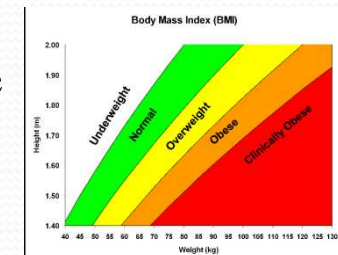


- **Age** : valeurs plus élevées chez le sujet âgé



- **BMI** : valeurs inversement corrélées à la surcharge pondérale

- **Rein**: valeurs plus élevées en fonction GFR



L'âge et l'IR → adaptation des seuils décisionnels
(en particulier seuil de positivité)

Influence du BMI



- Inversement proportionnel à l'obésité (IC ou non)
- Plusieurs hypothèses:
 - Diminution de la synthèse au niveau cardiaque
 - Augmentation de l'excrétion
 - Augmentation de la dégradation par hyperexpression du récepteur de clairance au niveau adipocytaire

Influence du BMI

En France, l'obésité continue de faire des victimes...

Et vous pourriez reconnaître votre agresseur ?



Sensibilité, spécificité, VPP, VPN du NT-proBNP en fonction du BMI (d'après [34]).

Catégorie de BMI	Sensibilité (95% IC)	Spécificité (95% IC)	VPP (%)	VPN (%)
<25	84 (78-88)	84 (78-89)	88	99
25-29,9	80 (74-85)	94 (89-97)	94	97
>30	75 (67-82)	90 (84-94)	86	94

IC = Intervalle de confiance ; VPP = Valeur Prédictive Positive ; VPN = Valeur Prédictive Négative.

Influence de la fonction rénale

- Controverse;-)
- Fraction d'extraction glomérulaire est équivalente pour BNP et NT-proBNP

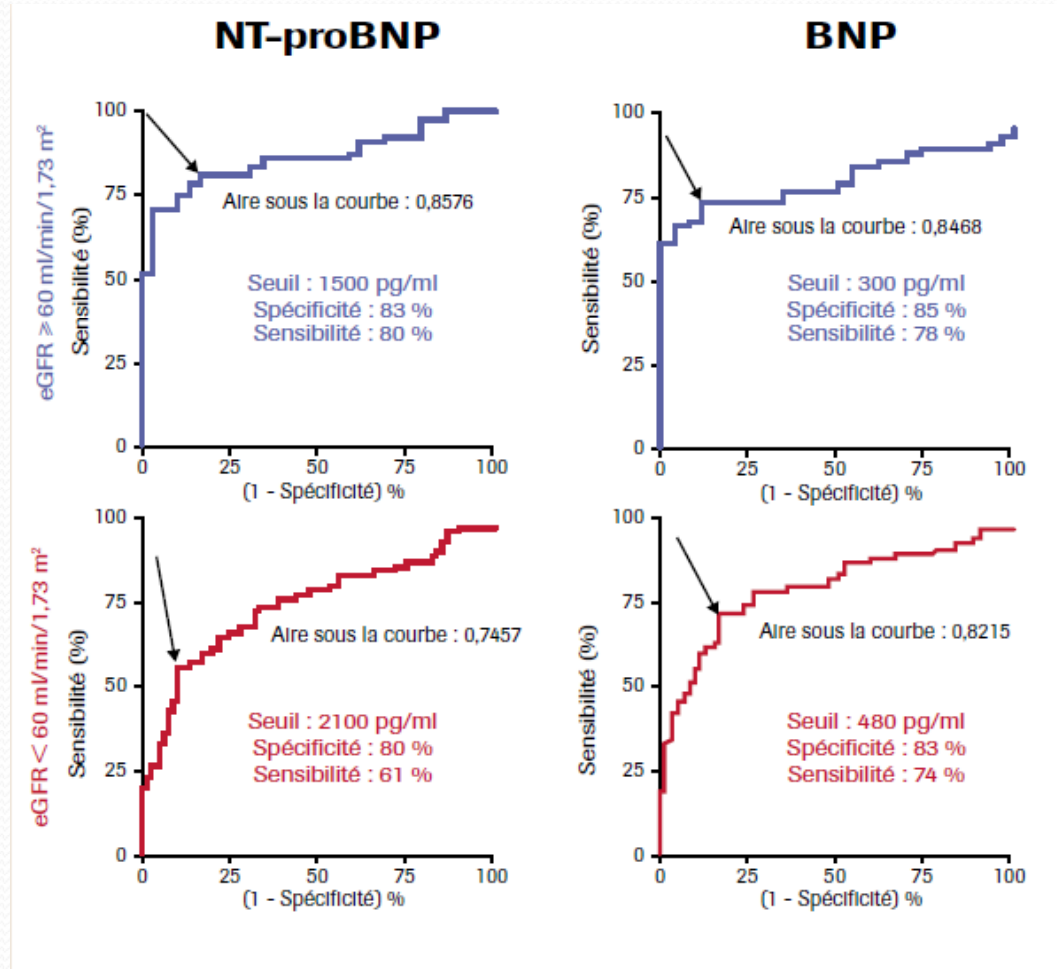


Influence de la fonction rénale

	eGFR (ml/min/1,73 m ²)				
	≥ 90	89-60	59-30	< 30	p
n	12	141	187	41	
Age	72 ± 15	74 ± 13	81 ± 10	83 ± 11	< 0,0001
Hommes	11 (91,7)	86 (61,0)	78 (41,7)	15 (36,6)	< 0,0001
Antécédents :					
Hypertension	6 (50,0)	46 (32,6)	83 (44,4)	18 (43,9)	N.S.
Infarctus du myocarde	1 (8,3)	42 (29,8)	62 (33,2)	19 (46,3)	0,04
Insuffisance cardiaque chronique	2 (16,7)	33 (23,4)	71 (38,0)	22 (53,7)	0,0002
Troubles respiratoires (BPCO ou asthme)	7 (58,3)	62 (44,0)	53 (28,3)	5 (12,2)	< 0,0001
Insuffisance cardiaque chronique	1 (8,3)	28 (19,9)	64 (34,2)	20 (48,8)	0,0004
Patients hospitalisés	8 (66,7)	90 (63,8)	147 (78,6)	38 (92,7)	0,003
BNP (pg/ml)	150 ± 153	344 ± 468	607 ± 713	1320 ± 1504	< 0,0001
NT-proBNP (pg/ml)	630 ± 732	2088 ± 3246	4518 ± 5519	9304 ± 10295	< 0,0001
Rapport NT-proBNP/BNP	5,0 ± 2,9	6,3 ± 4,5	7,6 ± 5,1	11,6 ± 6,3	< 0,0001

Valeurs exprimées en moyennes ± écart-type ou en nombre (pourcentage)

Influence de la fonction rénale



Nos études sur l'IR et les peptides natriurétiques

Notre expérience

Sixty-seven patients were enrolled; mean age was of 69 ± 16 , 48% were women and weight ranged between 43 and 170. kg. Table 1 shows principal characteristics for the totality of patients and groups.

	All patients (n=67)	eGFR > 60 ml/min/1.73 m ² (n=24)	eGFR < 60 ml/min/1.73 m ² (n=43)
Gender, n (%) [*]			
Women	32 (48)	18 (75)	14 (32)
Men	35 (52)	6 (25)	29 (68)
Age, years			
Mean \pm SD	69 \pm 16	64 \pm 18	72 \pm 14
Weight, Kgs			
Mean \pm SD	69 \pm 19	72 \pm 25	67 \pm 15
eGFR (ml/min/1.73 m ²), Mean \pm SD	52 \pm 57	84 \pm 63	19 \pm 18
Clinical Heart Failure [*]			
n (%)	31 (46)	1(4)	30 (70)

Table 1. Principal characteristics of included patients. eGFR= estimated glomerular filtration rate.

^{*}differences in percentages between groups of renal failure by eGFR statistically significant.

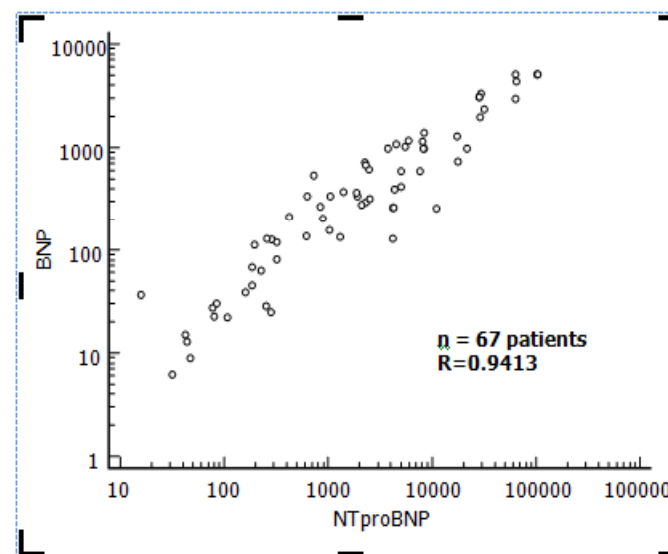
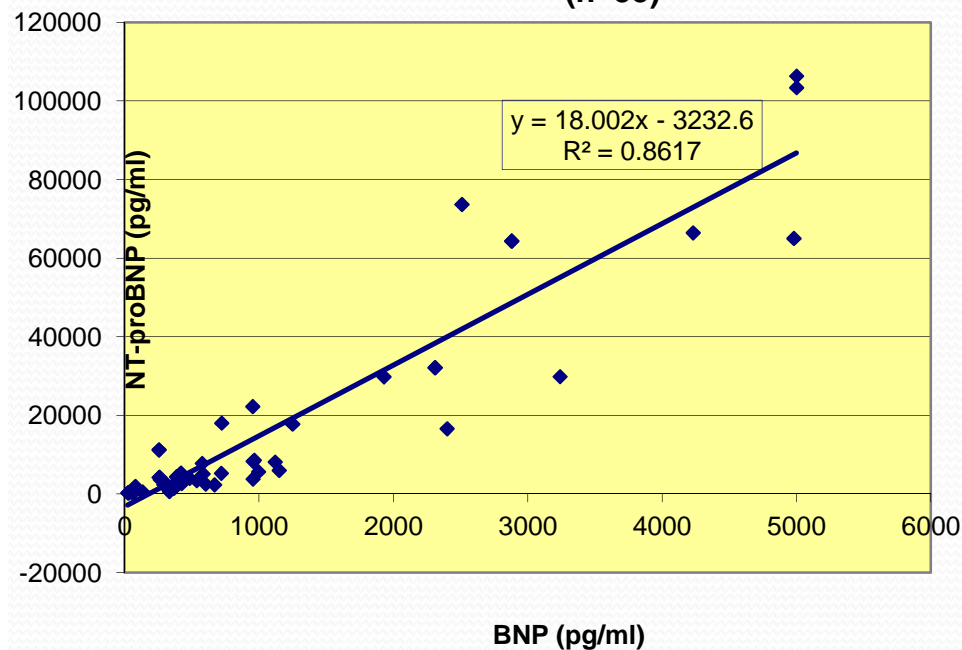


Figure 1. Scatter plotter for BNP and NTproBNP in log-transformed variable.

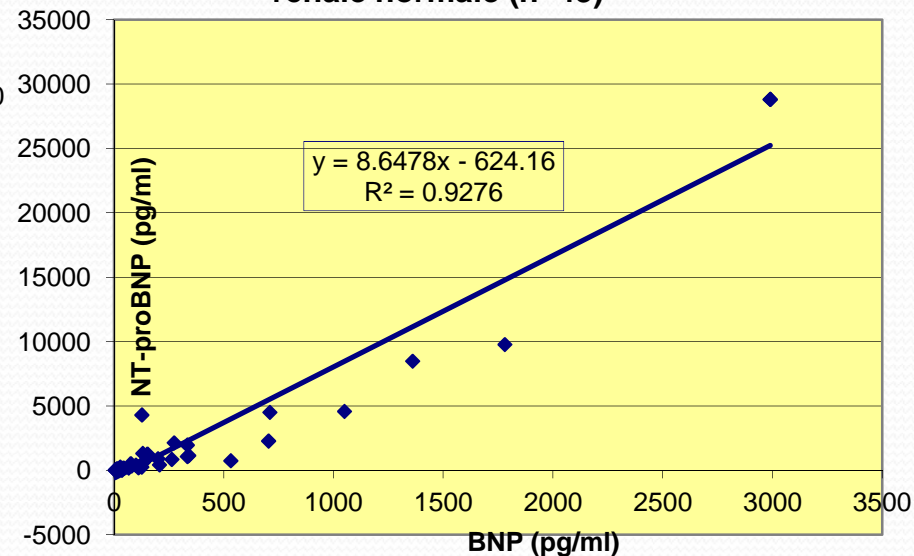
Comparison of BNP and NT-proBNP performances for assessing heart failure in a population of patients with high incidence of renal insufficiency, Biotribune, 2010, vol 34, p6-9

Notre expérience

Correlation BNP - NT-proBNP in CRF patients (n=55)



Corrélation entre les taux de NT-proBNP et BNP chez les patients avec une fonction rénale normale (n=43)



Etude NT-proBNP-CRF

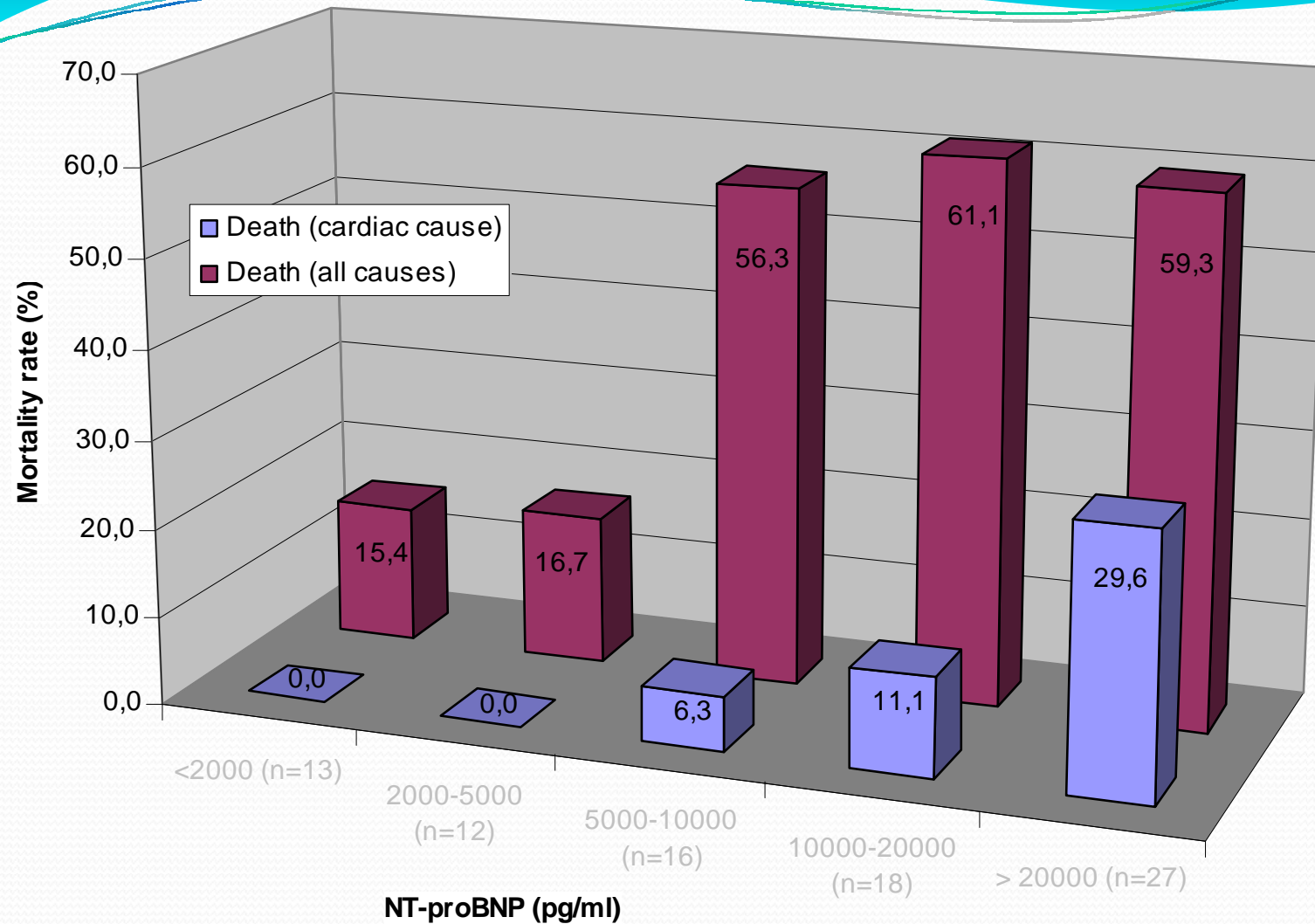
- The aim of this study was to verify the 3-year prognostic interest NT-proBNP in CRF patients and to check whether the association of cTnT and NT-proBNP gives better performances than each test taken separately.

Methods

- NT-proBNP determinations:
 - NT-proBNP level determined at 6 months.
- Measurement of serum NT-proBNP concentration :
 - Electrochemiluminescence (Elecsys, Roche Diagnostics).
- Lower detection limit of NT-proBNP : 2.0 pg/ml.
- Reference values for NT-proBNP are age and sex dependent.
 - Normal concentration in women : < 153 pg/ml (< 50 years) ; < 334 pg/ml (50-75 years) and < 450 pg/ml (> 75 years).
 - Normal concentration in men: < 88 pg/ml (< 50 years) ; < 227 pg/ml (50-75 years) ; < 450 pg/ml (>75 years).

Prognostic interest of NT-proBNP

- The patient population was subdivided into 5 groups according to NT-proBNP levels.
- A concentration of 5000 pg/ml for NT-proBNP was the limit above which the 3 year-mortality from all-causes increased markedly in haemodialized patients.
- < 5000 pg/ml for NT-proBNP → No death from cardiac origin.
- 5000-20000 pg/ml → 3 deaths from cardiac origin.
- > 20000 pg/ml → important increase of deaths from cardiac origin (50 % of all deceased patients in this group).



In CRF patients, NT-proBNP levels > 5000 pg/ml are associated with high risk of death within 3 years



Quel biomarqueur choisir?

Méthodes de dosage des peptides natriurétiques

Société	Système	Peptide	Ac Capture	Ac Détection
Abbott	Axsym	BNP	Scios (structure en anneau et probablement la partie d'extension en C terminal)	Shionogi (COOH terminus ; BC 203)
Beckman	Access	BNP	Scios (structure en anneau et probablement la partie d'extension en C terminal)	Biosite (NH2 terminus)
Inverness	Triage	BNP	Scios (structure en anneau et probablement la partie d'extension en C terminal)	Biosite (NH2 terminus)
Siemens	Centaur	BNP	Shionogi (structure en anneau, KYhBNP-II)	Shionogi (COOH terminus)
BioMérieux	Vidas	NT-proBNP	Roche (NH2 terminus ; amino acids 1-21)	Roche (Central molecule ; amino acids 39-50)
OCD	Vitros	NT-proBNP	Roche (NH2 terminus ; amino acids 1-21)	Roche (Central molecule ; amino acids 39-50)
Roche	Modular Elecsys	NT-proBNP	Roche (NH2 terminus ; amino acids 1-21)	Roche (Central molecule ; amino acids 39-50)
Roche	Cobas e601/e411	NT-proBNP	Roche (NH2 terminus ; amino acids 1-21)	Roche (Central molecule ; amino acids 39-50)
Roche	Cardiac Reader/cobas h232	NT-proBNP	Roche (NH2 terminus ; amino acids 1-21)	Roche (Central molecule ; amino acids 39-50)
Siemens	RXL, Immulite Stratus, Vista	NT-proBNP	Roche (NH2 terminus ; amino acids 1-21)	Roche (Central molecule ; amino acids 39-50)

BNP ou NT-proBNP?

Tableau 11. Méthode d'élaboration et principales conclusions des recommandations et rapports d'évaluation traitant des indications comparées du BNP et du NT-proBNP dans le cadre de l'IC.

<i>Organisme promoteur, année</i>	<i>Méthode d'élaboration analyse de la littérature avis d'experts</i>		<i>Conclusions</i>	<i>Gradation des conclusions (varie selon l'organisme promoteur)</i>
Mant <i>et al.</i> , 2009 (58)	Oui (jusqu'en juillet 2006)	NR	1. D'après la revue systématique, aucune différence significative d'efficacité diagnostique de l'IC n'a été retrouvée entre les dosages du BNP et ceux du NT-proBNP. D'après la méta-analyse sur données individuelles, les caractéristiques des patients (âge, sexe, obésité, maladie coronarienne ischémique, fibrillation atriale, maladie pulmonaire chronique obstructive, diabète, traitements avec diurétiques et bêtabloquants) n'ont pas montré d'effets sur la performance des dosages du BNP ou du NT-proBNP.	Pas de gradation émise dans ce document.
<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i> , 2007 (35)	Oui	Oui	1. Il existe plusieurs dosages de peptides natriurétiques dont ceux du NT-ANP, du BNP et de son précurseur, le NT-pro-BNP. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer la validité et le bénéfice de chacun d'entre eux. Pour le moment, le BNP est considéré comme le plus utile en clinique dans le cadre de l'IC.	NR
<i>National Academy of Clinical Biochemistry</i> , 2007 (45)	Oui	Oui	1. Bien que plusieurs études aient démontré une excellente corrélation statistique entre le dosage du BNP et celui du NT-proBNP, il existe des différences notables entre ces deux marqueurs, particulièrement en ce qui concerne leur demi-vie, leur variabilité intra et interindividuelle, leur stabilité, leur production et leur clairance rénale. Cependant, leurs performances diagnostique et pronostique globales apparaissent comparables d'un point de vue clinique.	NR
<i>Canadian Cardiovascular Society et al.</i> , 2007 (57)	Oui	Oui	1. Il n'y a pas de facteurs déterminants qui favorisent l'utilisation du BNP par rapport au NT-proBNP dans l'IC. Le choix est dicté par la disponibilité des dosages ainsi que par les connaissances du clinicien, en particulier pour l'interprétation des résultats de ces dosages.	NR
<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> , 2006 (61)	Oui (de 1989 à février 2005)	Non	1. Dans l'ensemble, il n'y a pas de preuves évidentes montrant la supériorité de la performance (diagnostique et pronostique dans l'IC) du BNP ou du NT-proBNP lorsque toutes les filières de prise en charge sont considérées.	Pas de gradation émise dans ce document.

BNP ou NT-proBNP?

Tableau 11 (fin). Méthode d'élaboration et principales conclusions des recommandations et rapports d'évaluation traitant des indications comparées du BNP et du NT-proBNP dans le cadre de l'IC.

Organisme promoteur, année	Méthode d'élaboration		Conclusions	Gradation des conclusions (varie selon l'organisme promoteur)
	analyse de la littérature	avis d'experts		
NHS Quality Improvement Scotland, 2005 (40)	Oui (jusqu'en juin 2004)	Oui	1. Il n'y a aucune preuve qu'en clinique, la performance diagnostique dans l'IC du BNP diffère de celle du NT-proBNP sur la base des résultats de cette évaluation technologique. Toutefois, un plus grand nombre d'études ont été réalisées avec le BNP, et son comportement en présence de comorbidités et chez les personnes âgées est mieux caractérisé.	Pas de gradation émise dans ce document.
Centre fédéral d'expertise des soins de santé et al., 2005 (39)	Oui (de juillet 2004 à octobre 2005)	NR	1. Il n'existe pas de raison de penser que la valeur prédictive (dans l'IC) du BNP diffère de celle du NT-proBNP, bien que l'utilisation du BNP soit mieux documentée. Par conséquent, un taux de remboursement égal pour les deux tests semble raisonnable.	Pas de gradation émise dans ce document.

BNP : Brain natriuretic peptide ; IC : insuffisance cardiaque ; NR : non renseigné ; NT-ANP : N-Terminal atrial natriuretic peptide ; NT-proBNP : N-Terminal pro-brain natriuretic peptide.

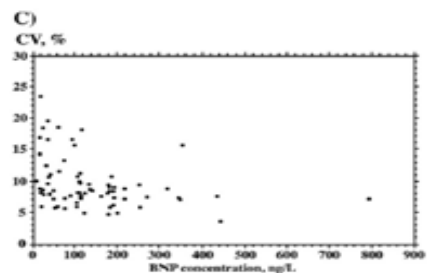
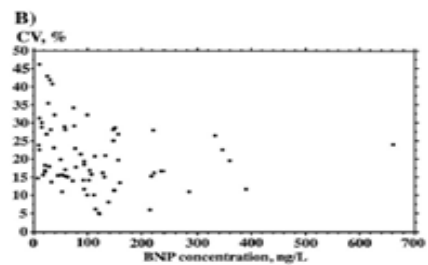
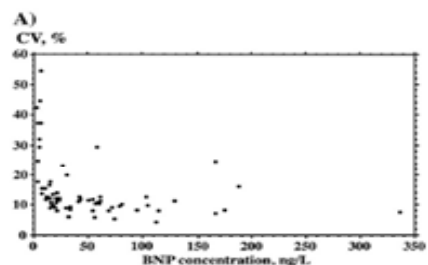
CardioOrmoCheck study

- 7 ans (2005-2011)
- N= 130 laboratoires (85% hopitaux)
 - 75 NT-proBNP
 - 55 BNP
- Echantillons → n= 72 → 6706 résultats
 - 3269 BNP
 - 3446 NT-pro
- BUT= évaluer la différence des performances analytiques et sur les résultats

CardioOrmoCheck study: Résultats

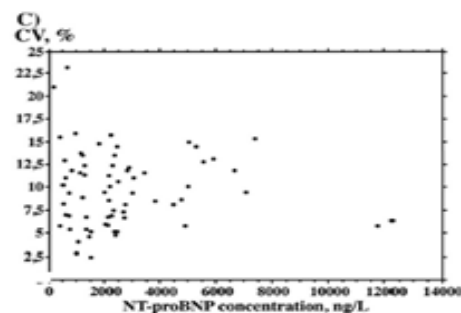
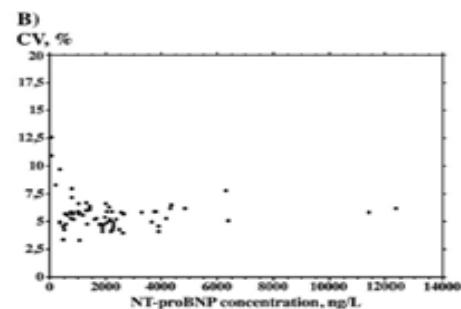
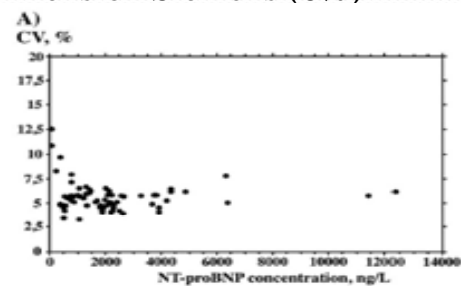
BNP:

- A=ADVIA centaur Siemens (32%)
- B= TRIAGE POCT Alere (13%)
- C= TRIAGE Beckman-Coulter (48%)

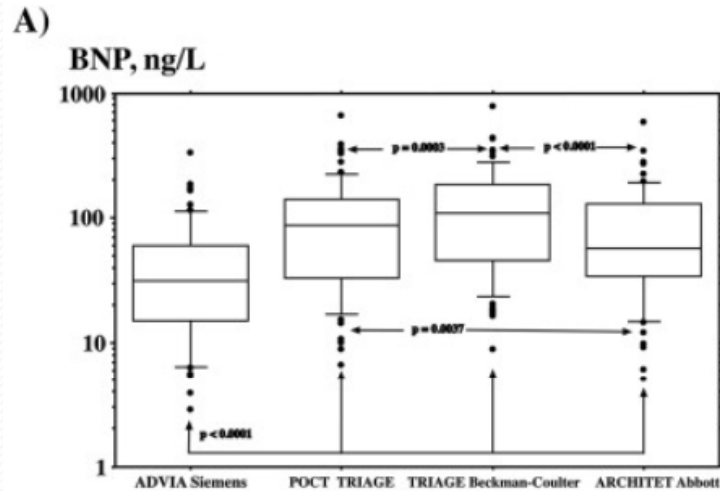


NT-proBNP

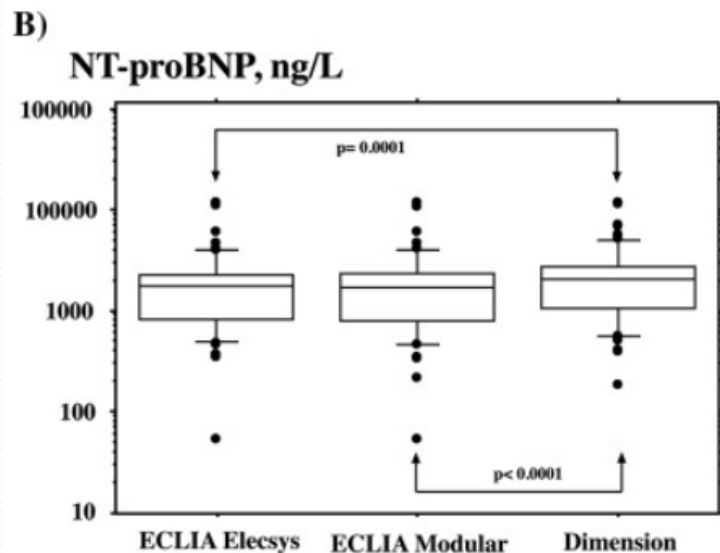
- A= Elecsys Roche (32%)
- B= Modular Roche (41%)
- C= Dimension Siemens (6%)



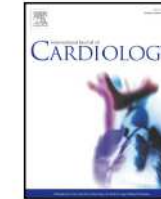
CardioOrmoCheck study: Résultats



Un cut-off identique pour le BNP n'est pas recommandé!



Légende: Box (distribution) plot of BNP (Part A) and NT-proBNP (Part B) values measured by the most popular methods of the study. The data are reported as boxes indicating the 10th, 25th, 50th (median), 75th and 90th percentiles of BNP and NT-proBNP values measured in the 72 study samples; the outliers were indicated as separated black circles. The concentrations (Y-axis) are reported as log-scale. The levels of statistical significance (p values) are also indicated in the figure.



NT-proBNP is superior to BNP for predicting first cardiovascular events in the general population: The Heinz Nixdorf Recall Study^{☆,☆☆}



Kaffer Kara^{a,b,*}, Nils Lehmann^c, Till Neumann^b, Hagen Kälsch^b, Stefan Möhlenkamp^d, Iryna Dykun^b, Martina Broecker-Preuss^e, Noreen Pundt^c, Susanne Moebus^c, Karl-Heinz Jöckel^c, Raimund Erbel^b, Amir A. Mahabadi^b

^a The Cardiovascular Center, St. Josef Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany

^b The West-German Heart Center, Department of Cardiology, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

^c The Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

^d Krankenhaus Bethanien, Department of Cardiology, Moers, Germany

^e Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

Methods: Participants from the population-based Heinz-Nixdorf-Recall-study **without cardiovascular diseases** were included. Associations of BNP and NT-proBNP with incident cardiovascular events (incident myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death) were assessed using Cox regression; prognostic value was addressed using Harrell's c statistic.

Results: From overall **3589** subjects (mean age: 59.3±7.7 yrs, 52.5% female), 235 subjects developed a cardiovascular event during **8.9 ± 2.2 yrs of follow-up**. In regression analysis both natriuretic peptides were associated with incident cardiovascular events, independent of traditional risk factors (hazard ratio (HR) per unit increase on log-scale (95% CI): NT-proBNP: 1.60 (1.39; 1.84); BNP: 1.37 (1.19; 1.58), p b 0.0001 respectively). Specifically looking at subjects b60 yrs only NT-proBNP, was linked with events (HR (95% CI): 1.59 (1.19; 2.13) for NTproBNP, p=0.0019; HR: 1.25 (0.94; 1.65) for BNP, p=0.12, after adjustment for age and gender). Similar results were observed for females (HR (95% CI) 1.65 (1.28; 2.12), p=0.0001 for NT-proBNP, and 1.24 (0.96; 1.61), p= 0.10 for BNP after adjustment for age). Adding NT-proBNP/BNP to traditional risk factors increased the prognostic value, with effects being stronger for NT-proBNP (Harrell's c, 0.724 to 0.741, p = 0.034) as compared to BNP (0.724 to 0.732, p = 0.20).

Conclusion: Both, NT-proBNP and BNP are associated with future cardiovascular events in the general population.

However, when both are available, **NT-proBNP seems to be superior due to its higher prognostic value**, especially in younger subjects and females.

Standardisation des marqueurs cardiaques

Clinical Chemistry 51:5
000–000 (2005)

Review

Future Biomarkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome

FRED S. APPLE,^{1*} ALAN H.B. WU,² JOHANNES MAIR,³ JAN RAVKILDE,⁴ MAURO PANTEGHINI,⁵
JILLIAN TATE,⁶ FRANCA PAGANI,⁵ ROBERT H. CHRISTENSON,⁷ MARTIN MOCKEL,⁸
OLIVER DANNE,⁹ and ALLAN S. JAFFE,¹⁰ on behalf of the
COMMITTEE ON STANDARDIZATION OF MARKERS OF CARDIAC DAMAGE OF THE IFCC

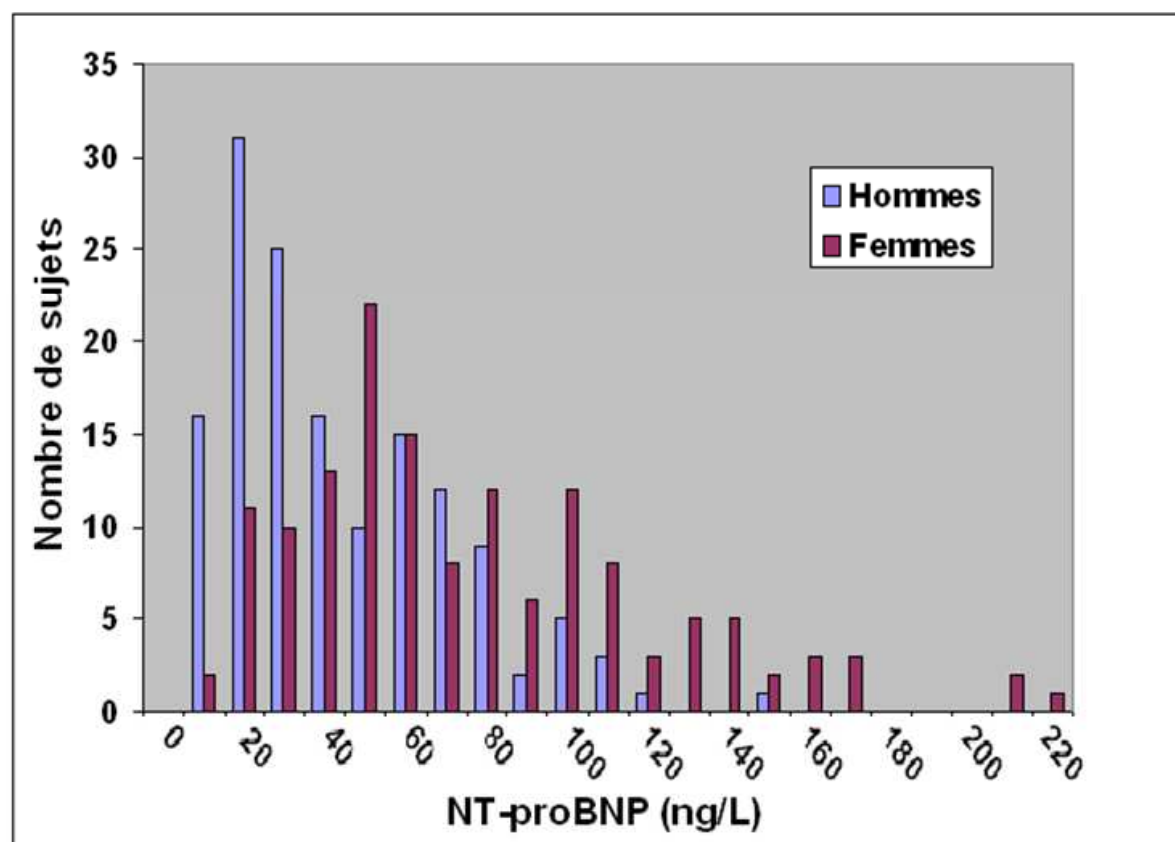
Clinical Chemistry 51:3
486–493 (2005)

Special Report

Quality Specifications for B-Type Natriuretic Peptide Assays

FRED S. APPLE,^{1*} MAURO PANTEGHINI,² JAN RAVKILDE,³ JOHANNES MAIR,⁴ ALAN H.B. WU,⁵
JILLIAN TATE,⁶ FRANCA PAGANI,² ROBERT H. CHRISTENSON,⁷ and ALLAN S. JAFFE,⁸
on Behalf of the COMMITTEE ON STANDARDIZATION OF MARKERS OF
CARDIAC DAMAGE OF THE IFCC

Valeurs de référence au CHU de Liège



Distribution des concentrations plasmatiques de NT-proBNP en fonction du sexe dans un échantillon de 294 sujets (18 – 65 ans) résidant en Province de Liège (6 sujets, présentant des valeurs échelonnées entre 273 et 1037 ng/L n'ont pas été représentés sur ce graphe)
 Teixeira J. et al. RMLg 2012.

CHU de Liège

Homme <50 ans	5-103 ng/L
Femme <50 ans	12-214 ng/L
Homme > 50 ans	10-156 ng/L
Femme > 50 ans	19-236 ng/L

DECOMPENSATION CARDIAQUE
NT-proBNP

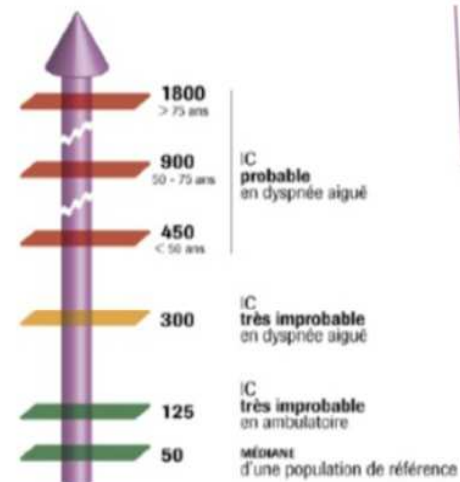
* 348

ng/L

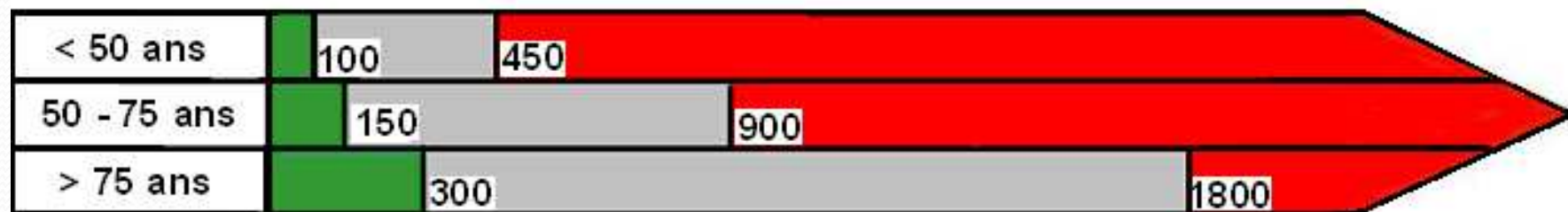
10-156

Valeurs décisionnelles pour NT-proBNP

Aide à l'interprétation des valeurs de NTproBNP



MAIS. NE REMPLACE PAS LA CLINIQUE !!!



Valeurs décisionnelles

NT-proBNP
<300 pg/ml
BNP
<100 pg/ml

IC très peu probable
VPN=98%

NT-proBNP
<50ans
300-450 pg/ml
50-75 ans
300-900 pg/ml
>75 ans
300-1800 pg/ml
BNP
100-400 pg/ml

Zone grise
IC peu probable
Imagerie

NT-proBNP
<50 ans
>450 pg/ml
50-75 ans
>900 pg/ml
>75 ans
>1800 pg/ml
BNP
>400 pg/ml

IC probable
Confirmation
VPP= 92%

CV Intra-individuel et RCV

Review Articles

The Biologic Variability of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Stable Heart Failure Patients

RORY O'HANLON, MB,¹ PAULA O'SHEA, MSC,² MARK LEDWIDGE, PhD,¹ CHRISTINA O'LOUGHLIN, DPhil,¹ SOPHIE LANGE, BSC,¹ CARMEL CONLON, BSC,¹ DERMOT PHELAN, MB,¹ SEAN CUNNINGHAM, PhD,² AND KEN MCDONALD, MD¹

Table 1. Baseline Demographics of Study Sample

Demographics	Mean ± Standard Deviation/n (%)
n	45
Age: median (range)	70.4 (38–89)
Gender: male	29 (64%)
New York Heart Association: I	10 (22%)
II	26 (58%)
III	9 (20%)
Weight (kg)	83 ± 18
Body mass index (kg/m ²)	33.5 ± 13.9
Systolic blood pressure/diastolic blood pressure (mm Hg)	133/72 ± 22/15
Heart rate (bpm)	66 ± 10
Ischemic	28 (62%)
Hypertensive	13 (29%)
Systolic dysfunction	38 (84%)
Medications	
Angiotensin-converting enzyme inhibitor/ARB	40 (89%)
β-blocker	38 (84%)
Nitrate	24 (53%)
Statin	28 (62%)
Diuretic	43 (96%)
Digoxin	13 (29%)
Biochemical markers	Median (range)
Creatinine (μmol/L)	118 (51–871)
GFR (mL/min)	52 (5–152)
B-type natriuretic peptide (pg/mL)	158 (5–758)
N-terminal proBNP (pg/mL)	781 (49–10,492)

Table 3. Analytical Variability (CV_A), Biological Variability (CV_I), and Reference Change Values (RCV) for BNP and NT-proBNP

	Within-Hour		Within-Week	
	NT-proBNP	BNP	NT-proBNP	BNP
CV _A %	2.8	13.7	2.8	13.7
Mean CV _I %	6.3	5.0	20.9	24.8
Mean CV _T %	6.9	14.6	21.1	28.4
RCV %	16.1	34.0	49.2	66.2

Biological Variation of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Healthy Individuals

Table 1.

Mean values; estimated mean analytical (CV_A), intraindividual (CV_I), and interindividual (CV_G) variation; and derived indices for serum NT-proBNP.

Group	Mean, pmol/L	CV _A , %	CV _I , %	CV _G , %	II ¹	Desirable quality specifications			CD, %	No. speci
						Imprecision, %	Bias, %	Total error, %		
All	8.37	2.7	9.1	14	0.64	4.6	4.22	11.72	26.33	3
Men	9.42	1.1	6.5	16	0.41	3.2	4.29	9.65	18.18	2
Women	7.98	3.1	10	14	0.71	5.0	4.32	12.57	29.04	4

Nombres de dosages

Tableau 2 (fin). Évolution en volume du dosage de marqueurs cardiaques usuels de 2000 à 2008 (données de la CNAMTS pour le régime général – hors sections locales mutualistes – métropole – risques maladies/maternité/accidents du travail et professionnels ; source Erasme V1).

Code	Libellé	Nombre d'actes (en milliers) / évolution annuelle du nombre d'actes (en pourcent) / montant remboursé [†] (en milliers d'euros) / évolution annuelle du montant remboursé (en pourcent)								
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
1821	PEPTIDES NATRIURETIQUES (ANP, BNP, NT-proBNP) <i>Inscrit à la NABM en 2004</i>					71	227 + 20	444 + 96	661 + 49	908 + 37
						1 755	5 537 + 215	10 767 + 94	15 768 + 46	19 793 + 26

*Ce libellé concerne les dosages où seule l'ASAT a été prescrite et réalisée (pas de dosage d'ALAT). Deux autres libellés existent à la nomenclature : pour l'ALAT seule et pour la combinaison ALAT et ASAT (voir annexe II).

† Les sommes remboursées ne dépendent pas seulement du volume d'actes réalisés ; en effet, il est procédé régulièrement à des modifications de la cotation des actes et le tarif de la cotation B varie également au cours du temps.

Répartition des demandes de BNP, NT-proBNP par spécialités

Tableau 3. Répartition des prescriptions du dosage de marqueurs cardiaques usuels par spécialités médicales en 2008 (données non publiées de la CNAMTS pour le régime général – hors sections locales mutualistes – métropole – risques maladies/maternité/accidents du travail et professionnels ; source : Tableau de bord de suivi du codage de Biologie TBSB).

SPECIALITES	517-TRANSAMINASE GLUT. OXALAC. (TGO, ASAT, AST)	521-LACTATE DESHYDROGENASE (LDH)	1520-CREATINE PHOSPHOKINASE (CPK)	1526-CREATINE PHOSPHOKINASE MB (CPKMB, CKMB)	1575- MYOGLOBINE	1821-PEPTIDES NATRIURETIQUES (ANP, BNP, NT- PROBNP)	7335-TROPONINE - DETERMINATION QUANTITATIVE (SANG)
TOUTES SPECIALITES	179 992	1 217 956	2 785 745	70 452	220 926	916 966	915 556
MEDECINE GENERALE (libérale)	110 088 (61,2 %)	378 322	1 979 743 (71,1 %)	31 780 (45,1 %)	91 277 (41,3 %)	521 451 (56,9 %)	371 118 (40,5 %)
CARDIOLOGIE ANGEIOLOGIE (libérale)	25 989	132 273	314 796	24 214	75 258	230 455	296 838
SALARIE D'UN ETABLISSEMENT *	20 695	442 839 (36,4 %)	247 090	5 010	27 283	63 002	74 061
ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION CHIRURGICALE (libérale)	3 708	31 621	57 165	4 529	13 227	32 145	98 014
ONCOLOGIE MEDICALE (libérale)	511	68 116	1 613	38	109	818	891
AUTRES (libéraux)	19 001	164 785	185 338	4 881	13 772	69 095	74 634

* Hôpitaux publics et privés, dispensaires et autres structures

Quelques labos belges

LABORATOIRE	JMC	DW	JG	CLG	DG
BNP ou NT-proBNP	BNP	BNP	NT-proBNP	NT-proBNP	NT-proBNP
Firme	Siemens	Alere	Roche	Roche	Roche
Nb/mois	100	100	350	375	400
Urgences	40%	50%	35%	30%	50%
Cardiologie	10%	15%	35%	30%	30%
Externe-autres	50%	10%	10%	25%	20%

Contrôle externe BNP

tableau XVIII : BNP (ng/l) – résultats (échantillon C3). En raison de différences importantes entre les techniques, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

BNP (ng/l)		C3				
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (ng/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						100 300 500 700 900 0 200 400 600 800
TOUTES TECHNIQUES	794			451,8	26,0	
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	111	14,0	97	507,2	4,6	
SIEMENS, ADVIA Centaur systems	111	14,0	97	507,2	4,6	
– SIEMENS Advia Centaur & Advia Centaur XP	97		85	506,8	4,5	
– SIEMENS Advia Centaur CP	14		12	510,0	5,9	
CHIMILUMINESCENCE (CMIA)	187	23,6	170	491,3	8,4	
ABBOTT, Architect [i] systems BNP	187	23,6	170	491,3	8,4	
IMMUNO-ENZYMO, mesure électrochimique	1	0,1		–	–	
ABBOTT, i-STAT BNP	1	0,1		–	–	
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique	85	10,7	72	653,2	10,7	
ABBOTT, AxSYM BNP	85	10,7	72	653,2	10,7	
IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	144	18,1	126	553,9	7,2	
BECKMAN COULTER, Triage BNP w/Access, Dxl, LXi systems	144	18,1	126	553,9	7,2	
– BECKMAN COULTER Access & Access 2	88		74	536,9	4,3	
– BECKMAN COULTER UniCel Dxl 800	49		43	608,6	5,4	
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique	1	0,1		–	–	
BIOMEDICA, BNP Fragment EIA	1	0,1		–	–	
TECHNIQUES IMMUNOCHROMATOGRAPHIQUES	265	33,4	235	303,4	9,2	
BIOSITE (ALERE), Triage BNP w/Triage Meter systems	265	33,4	235	303,4	9,2	



Pour 1 laboratoire, dosage effectué avec ABBOTT i-STAT BNP, résultat : 553 ng/l ;
 Pour 1 laboratoire, dosage effectué avec BIOMEDICA, BNP Fragment EIA, résultat : 3844 ng/l.

Contrôle externe NT-proBNP

tableau XIX : NT-proBNP (ng/l) – résultats (échantillon C3). En raison de différences importantes entre les techniques, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

Techniques ou appareils	n		C3			
	n	%	mTr (ng/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr	
TOUTES TECHNIQUES	627		1307,8	54,9		
CHIMILUMINESCENCE [CLIA]	34	5,4	—	—		
SIEMENS, Dimension Vista & ExL LOCI NT-proBNP	18	2,9	14	429,1	1,9	
SIEMENS, Immulite systems	16	2,6	15	2471,9	15,3	
ELECTROCHIMILUMINESCENCE [ECLIA]	270	43,1	241	836,1	3,3	
ROCHE, Elecsys/Modular E/cobas [e] séries proBNP II	270	43,1	241	836,1	3,3	
– ROCHE cobas e411 (cobas 4000)	19		17	839,7	3,8	
– ROCHE cobas e601 (cobas 6000)	161		141	836,4	3,0	
– ROCHE Elecsys 2010	38		29	847,8	3,8	
– ROCHE Modular E 170/EE	48		46	827,9	3,3	
FLUORESCENCE [TRIFMA]	4	0,6	—	—	—	
RADIOMETER, AQT90 FLEX NT-proBNP	4	0,6	—	—	—	
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique	190	30,3	154	2249,5	4,7	
BIOMERIEUX, Vidas NT-proBNP	190	30,3	154	2249,5	4,7	
– BIOMERIEUX mini Vidas	51		42	2281,4	5,5	
– BIOMERIEUX Vidas	139		115	2244,6	4,6	
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique	23	3,7	19	1543,3	4,9	
SIEMENS, Stratus CS NT-proBNP monoclonal Testpack	21	3,3	19	1543,3	4,9	
TOSOH (MITSUBISHI), Pathfast NTproBNP	2	0,3	—	—	—	
IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	30	4,8	25	1763,8	4,1	
ORTHO-CD, Vitros EC/ECIQ, 3600, 5600 NTBNP	30	4,8	25	1763,8	4,1	
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique	57	9,1	48	438,9	9,7	
SIEMENS, Dimension séries w/HM PBNP	57	9,1	48	438,9	9,7	
– SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	37		32	447,7	10,7	
– SIEMENS Dimension Xpand w/HM	19		17	428,4	8,5	
TECHNIQUES IMMUNOCHROMATOGRAPHIQUES	19	3,0	—	—	—	
ALL DIAG, NT-proBNP RAMP	4	0,6	—	—	—	
BIOSITE (ALERE), Triage NT-proBNP	6	1,0	—	—	—	
NANOGEN, Vient NT-proBNP	5	0,8	—	—	—	
ROCHE, Cardiac proBNP	4	0,6	—	—	—	

Pour 4 laboratoires, dosages effectués avec RADIOMETER, AQT90 FLEX | NT-proBNP, résultats : 2040 – 2060 – 3670 – 3685 ng/l ;

Pour 2 laboratoires, dosages effectués avec TOSOH (MITSUBISHI), Pathfast NTproBNP, résultats : 4006 - 4100 ng/l ;

Pour 4 laboratoires, dosages effectués avec ALL DIAG, NT-proBNP RAMP, résultats : 3679 – 3801 – 4103 – 4358 ng/l ;

Pour 6 laboratoires, dosages effectués avec BIOSITE (ALERE), Triage NT-proBNP, résultats : 736 – 800 – 829 – 831 – 875 – 1079 ng/l ;

Pour 5 laboratoires, dosage effectués avec NANOGEN, Vient NT-proBNP, résultats : 403 – 950 – 1103 – 1128 – 1385 ng/l ;

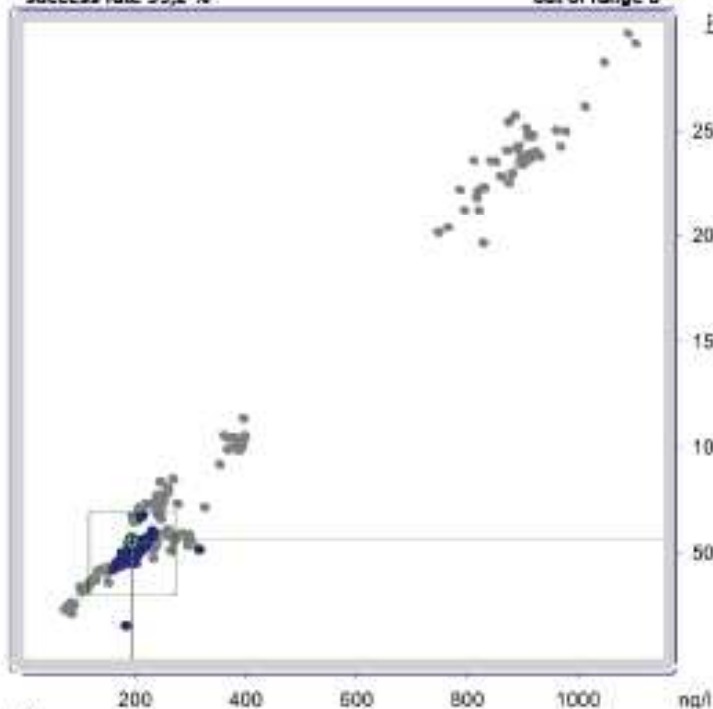
Pour 4 laboratoires, dosages effectués avec ROCHE, Cardiac proBNP, résultats : 391 – 422 – 466 – 586 ng/l.

CQE(RFB) au CHU de Liège

Analyse **NT-proBNP**
 Method all methods

success rate 99,2 %

out of range 0



A

No of participants	410		
sample/unit	A	ng/l	B
mean	261		682
standard deviation	209		563
coefficient of variation	79.9		82.5

Sample A [ng/l]

M	Kit	N	Min	16.P	50.P	84.P	Max
Alle		410	73.0	179	197	258	1102
1	128	11	100	103	123	134	142
2	21	21	194	206	239	258	278
2	01	0	300	384	383	398	398
3	8	3	352		396		392
3	44	38	745	815	889	965	1102
3	228	13	148	148	151	154	158
3	328	20	73.0	74.7	78.0	85.0	90.0
6	30	277	101	183	194	208	315
7	30	5	232		284		325
8	30	11	233	238	258	296	300

Sample B [ng/l]

M	Kit	N	Min	16.P	50.P	84.P	Max
Alle		410	151	458	499	711	2958
1	128	11	309	326	385	413	430
2	21	21	640	672	721	788	845
2	01	0	1009	1016	1040	1082	1130
3	8	3	912		979		998
3	44	38	1000	2185	2372	2528	2958
3	228	13	355	408	414	427	438
3	328	20	208	227	235	247	260
6	30	277	151	484	490	528	668
7	30	5	489		539		709
8	30	11	504	508	558	607	655

The deviation of your results from the median of the corresponding sub-collective (kit) is:

A 0.10 %
 B 13 %

Other kits (number):
 2-128(1), 7-130(1)

Stabilité des peptides natriurétiques

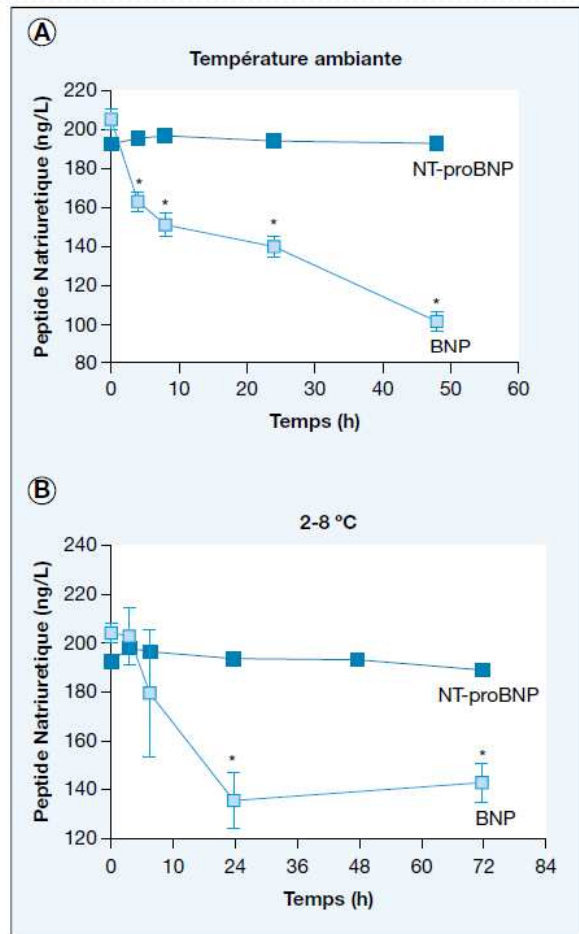


Figure 2. Stabilité comparée du BNP et du NT-proBNP (d'après [22]). A : température ambiante ; B : entre 2 et 8 °C.

Ann Biol Clin, vol. 67, no 3, mai-juin 2009

BNP

- T1/2: 20 min
- 24h RT ou 12h à 30°C
- EDTA stable 1 mois à -20°C (protease inhibiteur aprotinin)

NT-proBNP


- T1/2= 1-2h
- 72h RT ou 4°C
- 1 an à -80°C
- 5 cycles congélations

Précautions pré-analytiques

- NT-proBNP: sérum ou plasma hépariné/EDTA
- BNP: Plasma EDTA
- Tubes en verre versus plastique

BNP-NT-proBNP : limites

- Age (>75 ans), femmes
- IR (<60ml/min)
- BPCO, embolie pulmonaire
- Syndrome coronarien aigu

Taux BNP 
(NT- proBNP>BNP)

- Diurétique , vasodilatateur → Taux BNP 

Causes d'augmentation du NT-proBNP en dehors de l'IC aigue

Causes fréquentes

Pathologie pulmonaire aiguë et chronique avec retentissement ventriculaire droit

Valvulopathies (RA, RM, IM)

Hypertrophie ventriculaire gauche primitive et secondaire

Insuffisance rénale

Arythmie auriculaire

Sepsis

Ischémie myocardique aiguë

Dysfonction systolique chronique (augmentation modérée en l'absence de décompensation aiguë)

Causes plus rares

Hyperthyroïdie

Cushing ou prise de glucocorticoïdes

Hyperaldostéronisme primaire

Maladie d'Addison

Diabète (microalbuminurie, dysfonction autonome)

Cirrhose hépatique avec ascite

Syndrome paranéoplasique

Hémorragie sous arachnoïdienne

Principales circonstances n'entraînant pas d'augmentation des peptides natriurétiques

Délai insuffisant entre prélèvement et début de symptômes : OAP flash, IM aiguë.

RA = rétrécissement aortique ; RM = rétrécissement mitral ; IM = insuffisance mitrale.

Money...



Le principal intérêt est d'exclure une insuffisance cardiaque en cas de valeur basse et de limiter les explorations complémentaires: gain de temps et d'argent!!

Intérêt pronostique : plus la valeur est élevée plus l'évolution clinique est mauvaise.

Intérêt dans le suivi thérapeutique

- Le traitement fait baisser la valeur de ce paramètre: outil d'évaluation de l'efficacité du traitement

Conclusions- Take Home message

- Il existe des **différences biologiques et analytiques** entre le BNP et le NT-proBNP qui peuvent influencer sur les résultats des dosages.
- Les performances diagnostiques et pronostiques du BNP et du NT-proBNP dans l'insuffisance cardiaque semblent **identiques** sur le plan clinique.
- Mais... choix dicté par la disponibilité des dosages.



Merci pour votre attention

Onilab Lg.



MARQUEURS CARDIAQUES

ST2	59.40	BREE
Galectine-3	18.50	BREE

DECOMPENSATION CARDIAQUE

NT-proBNP	* 348	ng/L	10-156	CONG
-----------	-------	------	--------	------

Valeurs recommandées:

< 400 : insuffisance cardiaque improbable

400-2000 : insuffisance cardiaque possible (zone d'incertitude)

> 2000 : insuffisance cardiaque probable (échographie recommandée)