

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Biochimie

14BIO1

Septembre 2014

BNP

NT-proBNP

Février 2016

Jean-Marc HATTCHOUËL (ANSM)
Jacques DE GRAEVE (CHU - Toulouse)

Expédition : 17 septembre 2014
Clôture : 13 octobre 2014
Edition des comptes rendus individuels : 22 décembre 2014
Echantillons & paramètres contrôlés :

- C6 : BNP
- C7 : NT-proBNP

Nombre de laboratoires concernés* : 1117
Nombre de laboratoires participants** : 1085

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer au moins une des analyses concernées par l'envoi.

** Laboratoires ayant saisi leurs résultats sur Internet avant la date de clôture de l'opération.

Résumé de l'opération

Cette opération 14BIO1 a porté sur le dosage des peptides natriurétiques : BNP et NT-proBNP. L'échantillon pour le dosage du BNP était un plasma EDTA lyophilisé, l'échantillon pour le dosage du NT-proBNP était un sérum lyophilisé. Sur les 1117 laboratoires inscrits pour cette opération, 1085 ont participé pour l'une ou l'autre de ces analyses.

Le dosage des peptides natriurétiques (BNP, NT-proBNP) a montré des résultats plutôt hétérogènes entre les différentes méthodes, qui font apparaître que les valeurs de BNP et de NT-proBNP sont dépendantes de la technique utilisée ; l'interprétation du dosage doit tenir compte de la technique de mesure. La précision des techniques est dans l'ensemble correcte aux concentrations testées.

Définition des échantillons

1 – Echantillon C6

Il s'agit d'un plasma EDTA d'origine humaine, sous forme lyophilisée, pour dosage du BNP. L'échantillon C6 a été préparé à partir d'un pool de plasmas EDTA natifs, sans surcharge.

2 – Echantillon C7

Il s'agit d'un sérum d'origine humaine, sous forme lyophilisée, pour dosage du NT-proBNP. L'échantillon C7 a été préparé à partir d'un pool de sérums natifs, sans surcharge.

Avant l'envoi aux laboratoires, les caractéristiques de chaque matériel de contrôle, la concentration du paramètre à doser, ainsi que la stabilité du matériel ont été vérifiées par l'expert.

Méthode statistique et expression des résultats

Les laboratoires devaient reporter leurs résultats en ng/L.

L'analyse statistique s'applique par échantillon, à l'ensemble des résultats et à l'intérieur de chaque groupe de méthodes. Elle a été réalisée conformément à la norme NF ISO 13528 : 2005 (*Méthodes statistiques utilisées dans les essais d'aptitude par comparaisons interlaboratoires*).

- exclusion, le cas échéant, des valeurs atypiques.
- calcul de la moyenne robuste et de l'écart-type robuste par application de l'algorithme A de la norme. La concordance entre moyenne et médiane est vérifiée.
- l'écart-type (ET) et le coefficient de variation (CV) obtenus sont considérés comme représentatifs de la dispersion des résultats.
- ces calculs sont réalisés si l'effectif du groupe est supérieur ou égal à 5.

Dans les comptes-rendus individuels, des limites acceptables sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Les limites d'acceptabilité retenues tiennent compte à la fois d'objectifs analytiques et d'exigences cliniques. Elles sont exprimées en % et permettent de délimiter de part et d'autre de la cible un intervalle à l'intérieur duquel un résultat est considéré comme « satisfaisant ». Le tableau I rassemble les limites acceptables retenues.

tableau I – Limites acceptables utilisées (en %)

Paramètres	C6	C7
BNP	30 %	/
NT-proBNP	/	20 %

Dans les tableaux statistiques, les résultats sont présentés par groupe technique, par technique et par appareil. Sur la partie graphique : l'amplitude des barres horizontales représente l'étendue moyenne $\pm 2ET$; les traits verticaux figurant de part et d'autre de la cible délimitent la zone d'acceptabilité, calculée en fonction des limites acceptables utilisées. Ces limites sont appliquées à la valeur cible de l'ensemble des résultats (valeur consensuelle des participants), lignes en pointillés, et/ou à l'intérieur de chaque groupe de techniques ou appareil (groupes de paires), traits pleins.

Résultats des participants

1 – BNP (B-type natriuretic peptide)

Le dosage du BNP a été réalisé par 517 laboratoires (contre 659 en 2012), soit 47,6% des participants.

Les techniques utilisées (et leur répartition) sont détaillées dans le tableau II. Il s'agit d'immunodosages, non isotopiques et automatisés pour la plupart.

L'examen des résultats met en évidence que, selon le principe de la méthode utilisée, ces techniques conduisent à des résultats différents, engendrant un CV global de 27%. En fonction de la technique utilisée, les moyennes de BNP sur l'échantillon C6 vont de 25,9 à 60,1 ng/L. La précision des trousseaux est dans l'ensemble correcte mais variable selon les systèmes analytiques comme le montrent les CV compris entre 5,5 et 12%.

La partie graphique illustre ces constatations et montre que, par technique, les résultats des dosages se situent pour la majorité dans les limites d'acceptabilité.

La valeur seuil (cut-off) recommandée par l'European Society of Cardiology (ESC) [1] permettant d'exclure la suspicion d'insuffisance cardiaque (IC) avec une forte probabilité est : BNP < 100 ng/L. Cette valeur d'exclusion a également été retenue par la HAS dans ses recommandations sur l'insuffisance cardiaque [2, 3]. Une valeur de BNP en dessous de ce seuil est en défaveur d'une IC (IC peu probable).

Une concentration élevée, au-dessus du seuil recommandé (BNP > 400 ng/L), est en faveur d'une IC (IC hautement probable). Elle doit conduire à une consultation spécialisée et constitue une indication à la réalisation d'une échocardiographie.

Un résultat entre 100 et 400 ng/L (zone grise) ne permet pas de faire un diagnostic certain, le patient doit bénéficier d'autres explorations.

La concentration en BNP de l'échantillon C6 était caractérisée par une valeur plutôt basse (< 100 ng/L). L'examen des résultats de cette enquête montre la bonne concordance entre les méthodes en termes d'interprétation, comme l'objectivent les valeurs moyennes des différentes trousseaux qui se situent en dessous de 100 ng/L.

tableau II : BNP (ng/L) – résultats, échantillon C6

BNP (ng/L)			C6		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (ng/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					<div> <div>0</div> <div>20</div> <div>40</div> <div>60</div> <div>80</div> <div>100</div> </div>
TOUTES TECHNIQUES	517		46,9	27,3	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div>
EIA, fluorimétrie	32	6,2	27,6	16,2	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div>
ABBOTT, AxSYM BNP, 8G82	4	0,8	—	—	
— ABBOTT AxSYM/AxSYM +	4		—	—	
TOSOH Bioscience, AIA séries ST AIA Pack BNP	28	5,4	26,6	11,8	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div>
— TOSOH Bioscience AIA-2000	16		25,9	10,7	
— TOSOH Bioscience AIA-360	7		28,2	5,5	
EIA, luminométrie	127	24,6	59,3	7,5	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div>
BECKMAN COULTER, Triage BNP w/Access, Dx & LXi systems	127	24,6	59,3	7,5	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div>
— BECKMAN COULTER Access/Access 2	41		58,1	7,3	
— BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	7		58,9	6,1	
— BECKMAN COULTER UniCel Dxi 600/800	79		60,1	7,5	
IA, chimiluminescence (CLIA)	120	23,2	32,9	11,1	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div>
SIEMENS, ADVIA Centaur BNP	106	20,5	33,3	10,8	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div>
— SIEMENS ADVIA Centaur CP	8		33,6	12,0	
— SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	98		33,2	10,8	
SIEMENS, Dimension Vista LOCI BNP	14	2,7	30,5	8,4	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div>
— SIEMENS Dimension Vista	14		30,5	8,4	
IA, chimiluminescence (CMIA)	170	32,9	49,5	10,8	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div>
ABBOTT, ARCHITECT 'i' systems BNP, 8K28	170	32,9	49,5	10,8	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div>
— ABBOTT ARCHITECT i1000SR/i2000SR	170		49,5	10,8	
IMMUNOCHROMATOGRAPHIE	68	13,2	47,4	11,7	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div>
BIOSITE (ALERE), Triage BNP w/Triage Meter	68	13,2	47,4	11,7	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div>
— BIOSITE (ALERE) Triage Meter systems	68		47,4	11,7	
					<div> <div>0</div> <div>20</div> <div>40</div> <div>60</div> <div>80</div> <div>100</div> </div>

2 – NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretic peptide)

Le dosage du NT-proBNP a été réalisé par 620 laboratoires (contre 688 en 2012), soit 57% des participants.

Les techniques utilisées (et leur répartition) sont détaillées dans le tableau III. Là encore, il s'agit d'immunodosages, non isotopiques et automatisés pour la plupart.

Comme pour le BNP, l'examen des résultats met en évidence que, selon le principe de la méthode utilisée, ces techniques conduisent à des résultats très différents. En fonction de la technique utilisée, les valeurs moyennes de NT-proBNP sur l'échantillon C7 s'échelonnent de 158,4 à 395,6 ng/L.

La précision du dosage est très variable selon les techniques comme le montrent les CV des couples réactif/appareil compris entre 2,7 et 19,4%.

La partie graphique illustre ces constatations et montre que, pour la plupart des techniques, les résultats se situent dans les limites d'acceptabilité.

La valeur seuil (cut-off) recommandée par l'ESC [1] permettant d'exclure la suspicion d'insuffisance cardiaque (IC) avec une forte probabilité est : NT-proBNP < 300 ng/L. Ce seuil d'exclusion a également été retenu par la HAS dans ses recommandations sur l'insuffisance cardiaque [2, 3].

Une concentration élevée est une nette indication pour la présence d'une IC. L'utilisation de valeurs seuils, en fonction de l'âge, est recommandée : > 450 ng/L (< 50 ans), > 900 ng/L (50-75 ans) et > 1800 ng/L (> 75 ans). Une valeur au-dessus de ce seuil doit conduire à une consultation spécialisée et constitue une indication à la réalisation d'une échocardiographie.

Une concentration entre les 2 valeurs seuils (zone grise) ne permet pas de trancher (doute diagnostique), le patient doit bénéficier d'autres explorations.

La concentration en NT-proBNP de l'échantillon C7 était caractérisée par une valeur légèrement au-dessus du seuil de 300 ng/L.

Lors de cette enquête, l'examen des résultats montre que les moyennes obtenues avec les trousse les plus utilisées sont pour la plupart proches ou au-dessus de 300 ng/L, dans la continuité des limites d'acceptabilité.

A l'inverse, quelques trousse se distinguent par des résultats bien en dessous du seuil d'exclusion de 300 ng/L (IC peu probable). C'est le cas des Dimension RxL et Xpand (Siemens) et du Triage (Biosite), avec des valeurs moyennes respectivement à 199,6 – 237,8 et 158,4 ng/L. Ces dispositifs sont utilisés par 7 à 10 laboratoires chacun.

Ces données seront réexaminées lors d'une prochaine opération.

tableau III : NT-proBNP (ng/L) – résultats, échantillon C7

NT-proBNP (ng/L)			C7		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (ng/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
<div> <div>100</div> <div>200</div> <div>300</div> <div>400</div> <div>500</div> <div>600</div> </div>					
TOUTES TECHNIQUES	620		335,0	6,3	
EIA, fluorimétrie	137	22,1	335,4	7,1	
BIOMERIEUX, VIDAS NT-proBNP_2, 30458	137	22,1	335,4	7,1	
– BIOMERIEUX mini VIDAS	22		334,3	6,0	
– BIOMERIEUX VIDAS	87		335,7	8,1	
– BIOMERIEUX VIDAS 3	28		334,7	4,9	
EIA, fluorimétrie	5	0,8	278,8	9,3	
SIEMENS, Stratus CS NT-proBNP TestPack	5	0,8	278,8	9,3	
– SIEMENS Stratus CS	5		278,8	9,3	
EIA, luminométrie	29	4,7	395,5	3,0	
ORTHO-CD, Vitros ECi/ECiQ, 3600, 5600 NTBNP	29	4,7	395,5	3,0	
– ORTHO-CD Vitros 5600	27		395,6	2,7	
EIA, spectrophotométrie	16	2,6	220,0	21,4	
SIEMENS, Dimension RxL w/HM PBNP, LPBN	7	1,1	199,6	16,2	
– SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	7		199,6	16,2	
SIEMENS, Dimension Xpand w/HM PBNP, LPBN	9	1,5	237,8	19,4	
– SIEMENS Dimension Xpand/Xpand Plus w/HM	9		237,8	19,4	
FIA (TRIFMA)	5	0,8	297,4	6,5	
RADIOMETER, AQT90 FLEX NT-proBNP	5	0,8	297,4	6,5	
– RADIOMETER AQT90 FLEX system	5		297,4	6,5	
IA, chimiluminescence (CLIA)	64	10,3	345,4	7,6	
SIEMENS, Dimension EXL LOCI NT-proBNP	33	5,3	326,4	4,7	
– SIEMENS Dimension EXL	33		326,4	4,7	
SIEMENS, Dimension Vista LOCI NT-proBNP	27	4,4	367,1	3,0	
– SIEMENS Dimension Vista	27		367,1	3,0	
SIEMENS, Immulite séries	4	0,6	–	–	
– SIEMENS Immulite 2000/2000 XPI	4		–	–	
IA, électrochimiluminescence (ECLIA)	345	55,6	334,0	3,8	
ROCHE, Elecsys proBNP II w/Elecsys, Modular E, cobas 'e'	345	55,6	334,0	3,8	
– ROCHE cobas e_411 (cobas 4000 series)	23		337,8	4,0	
– ROCHE cobas e_601 (cobas 6000 series)	248		333,7	3,7	
– ROCHE cobas e_602 (cobas 8000 series)	39		331,1	3,2	
– ROCHE Elecsys 2010	8		346,8	5,3	
– ROCHE Modular E (170)/EE	27		334,6	3,9	
IMMUNOCHROMATOGRAPHIE (*)	18	2,9	142,0	29,2	
ALL DIAG, NT-proBNP test w/lecteur RELIA	3	0,5	–	–	
BIOSITE (ALERE), Triage NT-proBNP w/Triage Meter	10	1,6	158,4	16,1	
– BIOSITE (ALERE) Triage Meter systems	10		158,4	16,1	
ROCHE, Cardiac proBNP w/cobas h_232	3	0,5	–	–	

(*) Pour le test BIOSITE (ALERE) Triage NT-proBNP, les seuils décisionnels d'une IC rapportés dans la fiche technique sont les suivants : NT-proBNP > 125 ng/L (âge < 75 ans) et NT-proBNP > 450 ng/L (âge ≥ 75 ans).

Commentaires sur les peptides natriurétiques (PN)

L'hétérogénéité des formes circulantes des PN, associée à des techniques qui croisent au moins en partie avec le précurseur (proBNP), participe à la variabilité des résultats observés entre les différentes techniques de dosages pour un même échantillon. Par ailleurs, des calibrants différents (BNP recombinant ou de synthèse) sont utilisés pour doser le BNP, ce qui peut également contribuer à la dispersion des résultats. Cependant, cet argument ne peut être retenu pour le dosage du NT-proBNP, toutes les techniques utilisant le même calibrant (NT-proBNP de synthèse 1-76).

Bien que les dosages de BNP et de NT-proBNP soient globalement corrélés, la grande dispersion des valeurs ne permet pas de passer indifféremment d'un paramètre à l'autre. Les résultats des dosages du BNP et NT-proBNP ne sont pas interchangeables, leurs concentrations ne pouvant être directement comparées. L'interprétation du dosage doit tenir compte de la technique de mesure. Ceci est rappelé dans les recommandations de la HAS qui « *insiste sur la nécessité de bien distinguer les deux peptides et, dans le cas du suivi d'un patient donné, de toujours prescrire le même peptide natriurétique, dosé dans le même laboratoire (même analyseur) et dans les plus brefs délais après le prélèvement* ».

Les techniques de dosage des PN étant à l'heure actuelle non standardisées (pas de standard international), il reviendra aux cliniciens, comme aux biologistes, d'être très vigilants sur l'interprétation des résultats en fonction du peptide dosé, que ce soit pour un diagnostic ou un suivi thérapeutique.

L'hétérogénéité qualitative et quantitative des formes circulantes des PN laisse entrevoir les difficultés pour standardiser ces dosages par le choix d'un standard international unique et l'élaboration d'une méthode de référence.

Liste des abréviations utilisées

BNP : B-type natriuretic peptide
CLIA : Chemiluminescence immunoassay
CMIA : Chemiluminescent microparticle immunoassay
ECLIA : Electrochemiluminescence immunoassay
EIA : Enzyme immunoassay
ESC : European society of cardiology (www.escardio.org/)
FIA : Fluorescence immunoassay
HAS : Haute autorité de santé (www.has-sante.fr)
IA : Immunoassay
NT-proBNP : N-terminal pro B-type natriuretic peptide
TRIFMA : Time-resolved immunofluorimetric assay

Bibliographie

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012; 33: 1787–1847.
2. Haute autorité de santé (HAS) - Rapport d'évaluation technologique « Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire ». Juillet 2010. Disponible sur www.has-sante.fr.
3. Haute autorité de santé (HAS) - Guide du parcours de soins « Insuffisance cardiaque » Février 2012. Disponible sur www.has-sante.fr.