URGENCES 2009
co-fondateurs

Chapitre 54

Place des peptides natriurétiques de type B dans la stratégie de prise en charge d'une détresse respiratoire aiguë

P. Ray, S. Delerme

1. Introduction

En France, il existe environ 120 000 nouveaux cas par an d'insuffisance cardiaque aiguë (ICA), qui est la première cause de dyspnée aiguë et de détresse respiratoire aiguë (DRA) et la première cause d'hospitalisation des sujets âgés (1-5). Son pronostic est sévère avec une mortalité hospitalière d'environ 5 % et proche de 25 % chez les sujets âgés de plus de 70 ans, 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 souvent difficile chez les sujets âgé (asthme cardiaque), les patients obèses ou porteurs de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (2, 5-7). Ainsi, la sensibilité pour le diagnostic positif d'œdème pulmonaire cardiogénique (OAPc) établie par l'urgentiste varie entre 50 à 70 % (8-10). En effet, les signes radiographiques d'OAPc manquent dans plus de 25 % des cas (11, 12). L'échocardiographie-Doppler est évidemment l'examen non invasif de référence. Mais il est rarement réalisé en urgence par un opérateur entraîné.

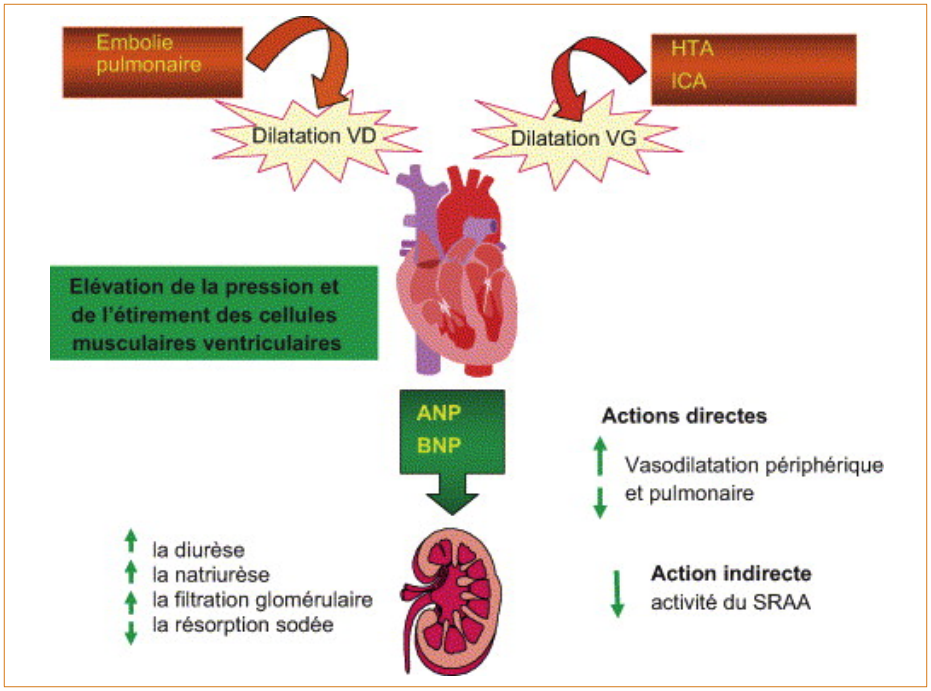
Le peptide natriurétique type B (BNP) est une hormone qui fut initialement mise en évidence dans le cerveau du porc en 1988 (13, 14), d'où son nom initial de *brain natriuretic peptide* qui a pu prêter à confusion. En réalité, le BNP et sa partie N-terminale (NT-proBNP) sont sécrétés par les myocytes ventriculaires principalement lors de leur étirement (*strech*) (13). L'intérêt du BNP et du NT-proBNP comme marqueurs non invasifs de l'ICA en urgence s'est développé lorsque des dosages rapides de ces marqueurs ont été commercialisés (3-6, 13).

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. E-mail : patrick.ray@psl.aphp.fr.

2. Physiologie des peptides natriurétiques de type B

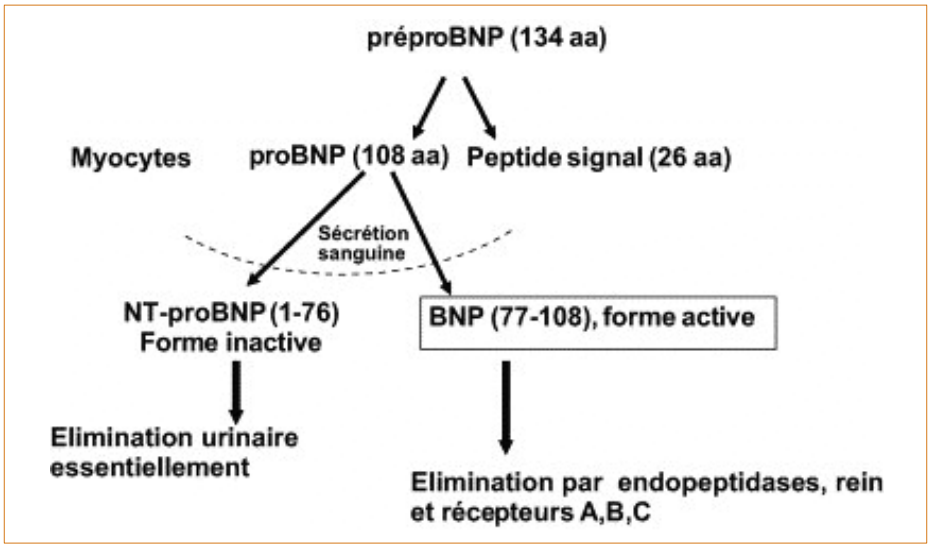
La physiologie des facteurs natriurétiques peptides est résumée dans les **figures 1 et 2**. Il existe quatre facteurs natriurétiques peptides (A, B, C, D ou urodilatin) qui ont tous un rôle plus ou moins important dans l'homéostasie du sodium et la régulation de la volémie. Schématiquement, l'ANP est 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 (et des autres hormones vasoconstrictrices telle l'endothéline), 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 scission 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 sécrété dans le sang en deux parties, l'inactif N-terminal $proBNP_{1-76}$ et le BNP_{1-32} composé de 32 acides aminés qui a une activité endocrinologique, mais est aussi sécrété de façon inchangée (sous forme de $proBNP_{1-108}$). Le BNP 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)**. **(Figure 2)**. Le NT-proBNP est secrété 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 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 physiologique du VG 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 et 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

Figure 1 – Rôle physiologique des facteurs natriurétiques peptides A et B



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

Figure 2 – Synthèse du *B-type natriuretic peptide* (BNP)



AA : acides aminés.

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

	Logeart (34)	Morrison (32)	Mueller (41)	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

anémie, une arythmie par fibrillation auriculaire rapide, une hypertension artérielle, un syndrome coronarien aigu, une insuffisance ventriculaire droite (embolie pulmonaire massive, décompensation de BPCO), une insuffisance rénale avancée, un choc septique (6, 19-21).

3. Méthodes de dosage adaptées à l'urgence

Actuellement, la grande majorité des méthodes sont des techniques rapides adaptées à la médecine d'urgence. La technique rapide par immunofluorescence (TriageBNP®, Biosite) est « manuelle » (et donc délocalisable dans le camion du SAMU) et permet d'obtenir le dosage plasmatique du BNP en moins de 20 minutes. Les valeurs sont comprises entre 5 et 5 000 pg/ml. 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 automatisé ; avec des corrélations parfaites entre les techniques des 4 laboratoires RocheDiagnostics, Biomérieux et Dade Behring/Siemens et Radiomètre, puisqu'elles utilisent le même anticorps. Le résultat est également obtenu en 20 minutes et il existe également une technique délocalisable (*at the bedsite*) dans un service d'urgence. Les valeurs sont comprises entre 5 et 35 000 pg/ml. La corrélation entre le BNP et le NT-proBNP dosés par toutes ces différentes méthodes est excellente (6, 16). Mais, pour autant, une valeur donnée de BNP ne peut se comparer à une valeur antérieure de NT-proBNP (et inversement). Schématiquement, ces 2 marqueurs sont équivalents en terme de performance diagnostique pour le diagnostic d'ICA en urgence **(Tableau 1)**.

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

Plusieurs études ont démontré une relation entre la valeur du BNP et du NT-proBNP et divers indices fonctionnels du VG (6, 22-27). 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) (23, 24). Le BNP et le NT-proBNP s'élèvent dans l'ICA diastolique, de façon moindre que dans l'ICA systolique (23-25) ; 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. Enfin, le BNP et le NT-proBNP sont corrélés à certains indices Doppler retrouvés en échographie cardiaque (8). Le BNP est corrélé à la pression télédiastolique du ventricule gauche et à la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (26). De plus, les variations du BNP sanguin suivent grossièrement les modifications de ces deux paramètres sous traitement diurétique (27).

5. Intérêt du BNP et du NT-proBNP dans la DRA

Le diagnostic étiologique d'une DRA est habituellement facile chez le « sujet jeune » (< 60 ans) : pneumonie infectieuse, asthme aigu grave, pneumothorax embolie pulmonaire et plus rarement ICA ou décompensation de BPCO. Le plus souvent, le BNP n'est pas utile dans cette situation là.

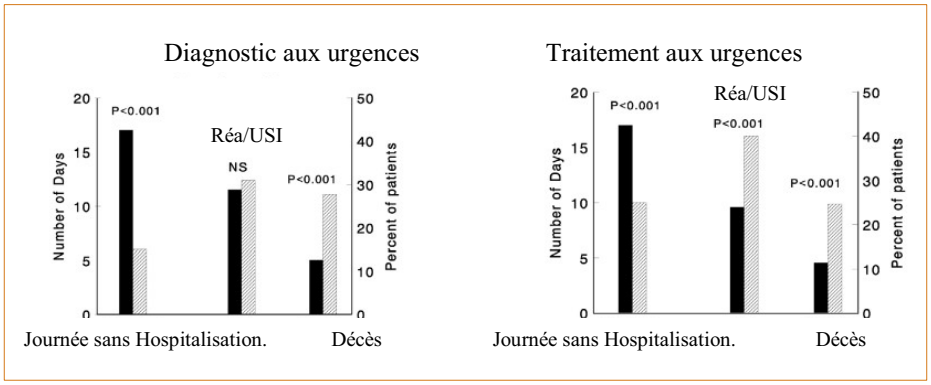
En revanche, chez le sujet âgé, il est noté une incertitude diagnostique de la part des cliniciens dans environ 50 % des cas (4-6, 8, 9). Or, plus le diagnostic et le traitement de l'ICA sont adéquats et précoces, meilleur est le pronostic. Ainsi chez des sujets suspects d'ICA, Wuerz et al. ont retrouvé 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 (28). Dans notre étude de plus de 500 sujets âgés avec DRA, 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 DRA était débuté correctement dès les urgences (diurétiques et dérivés nitrés pour l'ICA, anticoagulant pour l'embolie pulmonaire…), la mortalité hospitalière était de 11 % versus 26 % lorsque le traitement de la cause de la DRA 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). Malgré les qualités diagnostiques de l'échocardiographie-Doppler et de l'échographie pleuro-pulmonaire, leur disponibilité en urgence, leur réalisation par un opérateur entraîné limitent énormément leur utilité pratique (29, 30). Même si les urgentistes se forment de plus en plus à l'échocardiographie, celle-ci prend du temps et est souvent difficile chez les patients âgés.

5.1. Résultats des études réalisées aux urgences ayant évalué ces 2 marqueurs

5.1.1. Méthodologie utilisée dans ces études

Schématiquement la méthodologie de toutes ces études est très proche (3-5, 23, 31-34). Les patients inclus consultaient aux urgences pour une dyspnée aiguë,

Figure 3 – Effets d'un diagnostic et d'un traitement inappropriés aux urgences sur le pronostic hospitalier de 514 patients âgés avec une dyspnée aiguë



plus rarement pour une DRA. 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. Le diagnostic final étiologique de la pathologie responsable de la dyspnée était porté après relecture complète du dossier et les résultats de l'échocardiographie-Doppler. 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). La valeur du BNP ou du NT-proBNP à l'arrivée était comparée au diagnostic final des experts. Les performances diagnostiques du NT-proBNP et du BNP semblent quasi identiques **(Tableau 2)** (17, 34-41). L'intérêt du BNP est aussi suggéré en préhospitalier pour des dyspnées d'étiologie incertaine (36).

5.1.2. Résultats des études réalisées aux urgences

Schématiquement, plus les patients sont âgés, plus la valeur seuil est élevée. Mais, les 2 biomarqueurs restent performants même chez les patients âgés, voir très âgés (même si la zone « grise » augmente légèrement) (42). Il a été montré que la valeur seuil de BNP était augmenté uniquement lorsque la clairance de la créatinine était inférieure à 60 ml/min (20, 41). 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, 43). Cependant, les autres travaux ayant comparé ces 2 marqueurs n'ont pas trouvé de différence significative dans leur performance diagnostique (17, 35, 39-42). Il ne semble pas y avoir d'influence du sexe sur les performances diagnostiques de ces marqueurs, ni du diabète. En revanche, chez les patients obèses, il faut « augmenter la valeur rendue de 50 % » (16, 17, 23, 40, 41, 44-46).

Tableau 2 – Principales études ayant évalué le NT-proBNP

	Bayes-Génis (38)	Chenevier -Gobeaux (39)	Januzzi (23)	Lainchbury (35)	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**	**1 000**	**2 700**	**1 500**
Sensibilité %	91	80	87	87	75
Spécificité %	90	62	86	80	76

5.1.3. 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 (47-49). 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* (49). 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 (rapport E/A notamment) 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 (34). 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 (48). 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 échocardiographie n'est pas réalisable dans la majorité des urgences, surtout la nuit et surtout chez les sujets âgés (6) et que les critères Doppler ne sont pas mesurables chez les patients avec arythmie fibrillation auriculaire.

5.1.4. Résultats des études interventionnelles

À ce jour, trois études randomisées chez des patients consultant pour dyspnée aiguë, ont suggéré que l'utilisation dès les urgences du dosage de BNP ou NT-proBNP diminuait les coûts de prise en charge et améliorait leur morbidité (44,

50). Dans un 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 avec un résultat immédiat et associé à des recommandations thérapeutiques en fonction des taux de BNP (l'algorithme proposé sur la **figure 4** 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'hospitalisations (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 %.

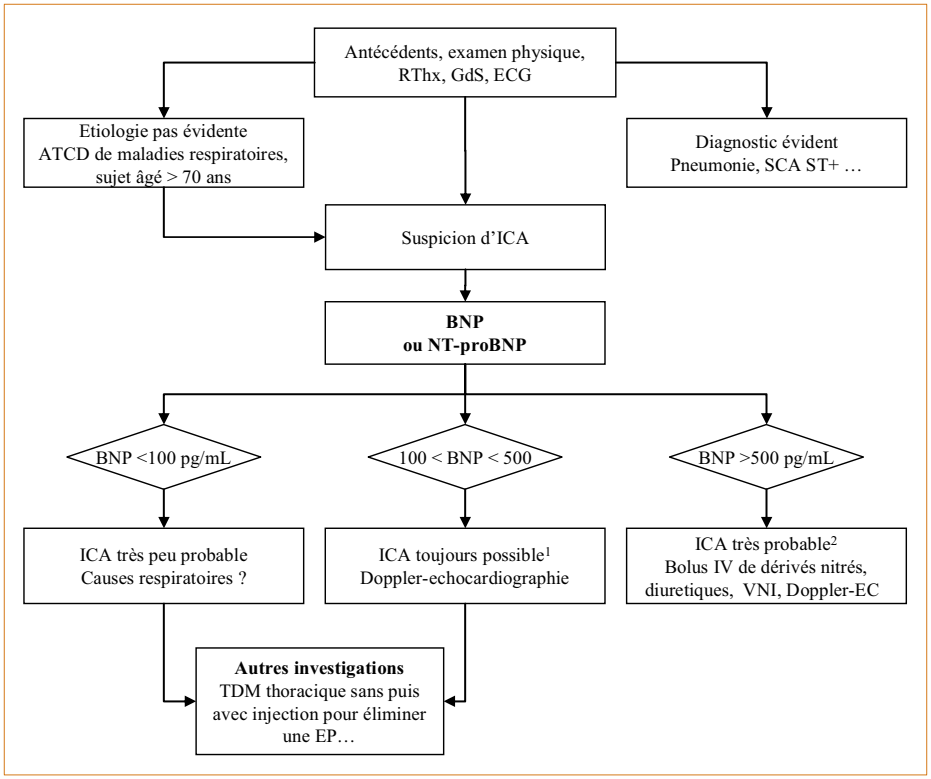
Dans le travail multicentrique canadien de Moe, les 500 patients (70 ans en moyenne) étaient randomisés, avec prise en charge de façon usuelle dans un groupe et dosage de NT-proBNP dans l'autre groupe avec un résultat donné dans la demi-heure. L'utilisation dès les urgences du NT-proBNP permettait une réduction des réadmissions à 60 jours de 35 % (de 51 % à 33 %), et une diminution des coûts (de 6 129 à 5 180 $US). Tout récemment, une autre étude monocentrique hollandaise a confirmé une tendance à la diminution des coûts (51), dans une étude ayant inclus 477 patients (d'âge moyen de 59 ans). L'inclusion de patients d'âge moyen, l'absence de recommandations de prise en charge (thérapeutique notamment) associées au rendu du résultat de NT-proBNP et la faible gravité des patients inclus (mortalité inférieure à 5 %) sont probablement les causes du manque de pertinence clinique de ces deux dernières études. Cela confirme que les taux de BNP et NT-proBNP doivent être interprétées en fonction de la clinique (voir **figure 4**). Néanmoins, toutes ces études concluent à une réduction des coûts.

Dans le suivi au long cours des patients avec insuffisance cardiaque chronique, il a été montré que le dosage répété de BNP ou NT-proBNP améliorait le pronostic des patients, comparé à une prise en charge classique, probablement par une meilleure adaptation thérapeutique (52, 53).

5.2. 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, 38, 54-58). Il a 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 (58). 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 DRA, hypercapnie, troponine élevée, 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 (56).

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 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 : tomodensitométrie thoracique ; EP : embolie pulmonaire.
Pour les NT-proBNP, les valeurs seuil utilisables pour cet algorithme décisionnel sont 500 et 2 000 pg/mL.

5.3. Les limites du BNP et du NT-proBNP

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'échocardiographie-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 ou un taux élevé de BNP ou NT-proBNP peut être discordant avec la clinique. Certaines EP massives s'accompa-

gnent d'un taux élevé de BNP ou NT-proBNP : il faut donc replacer la « valeur brute » dans le contexte clinique (59, 60) ! En dehors de l'OAPc, des valeurs élevées sont retrouvées dans certaines DRA (pneumonies, exacerbation sévère de BPCO) (61-63), probablement du fait du retentissement cardiaque.

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 exacerbation d'ICA.

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 la SAMU). Ce cas est cependant exceptionnellement rare.

6. Conclusion

Chez un patient « jeune » admis pour DRA, un dosage de BNP (ou NT-proBNP) ne doit pas être demandé en première intention. En revanche, chez un patient de plus de 70 ans dont le diagnostic étiologique de DRA n'est pas évident, son dosage doit être systématique. Dosés dès les urgences, le BNP ou NT-proBNP permettraient d'améliorer la morbidité des patients admis pour DRA et d'en diminuer les coûts. Un taux élevé de BNP (> 500 pg/mL) ou NT-proBNP (> 1 500 pg/mL) est associé à une ICA. En réalité, la « tendance » actuelle est d'intégrer ce dosage dans un algorithme décisionnel pragmatique **(Figure 3)** et il faut absolument associer le résultat à une prise en charge thérapeutique basée sur les valeurs du biomarqueur (44). Des considérations autres que scientifiques (disponibilité, automate, coût, coefficient de variation…), doivent prévaloir dans le choix d'une méthode dosage car ces deux biomarqueurs ont les mêmes performances diagnostiques et pronostiques.

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.

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 et al. 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, Roeves 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, Delerme 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 et al. 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 et al. 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 dyspnoe: 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 probrain 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. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A et al. 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.

27. 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.

28. 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.

29. Kudenchuk PJ, Hosenpud JD, McDonald RW et al. Immediate echocardiography in the management of acute respiratory exacerbations of cardiopulmonary disease. A prospective study. Chest 1990 ; 97 : 782-7.

30. Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. Chest 2008 ; 134 : 117-25.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S et al. 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.

40. 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.

41. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W et al. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. Heart 2005 ; 91 : 606-12.

42. Chenevier-Gobeaux C, Delerme S, Allo JC et al. B-type natriuretic peptides for the diagnosis of congestive heart failure in dyspneic oldest-old patients. Clin Biochem 2008 ; 41 : 1049-54.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. 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.

50. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL et al. 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.

51. Rutten JH, Steyerberg EW, Boomsma F et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in the emergency department : beneficial effects on hospitalization, costs, and outcome. Am Heart J 2008 ; 156 : 71-7.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. 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.

57. 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.

58. 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 2007 ; In press.

59. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Circulation 2003 ; 107 : 2545-7.

60. 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.

61. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. Arch Intern Med 2004 ; 164 : 1978-84.

62. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. Clin Chem 2004 ; 50 : 33-50.

63. 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.