

Test Catalyst proBNP : dosage quantitatif fiable et précis du NT-proBNP à réaliser en clinique chez les chiens et les chats

Introduction

Les maladies cardiaques constituent une cause importante de problèmes de santé chez les chiens et les chats. On estime qu'environ 10 % des chiens sont atteints d'une maladie cardiaque, la maladie valvulaire mitrale myxomateuse (MVMM) étant le trouble cardiaque le plus fréquent chez les canins¹. Chez les chats, la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est la cause la plus fréquente de maladie cardiaque, avec une prévalence estimée à 15 % dans la population féline générale². Bien que l'échocardiographie réalisée par un vétérinaire spécialiste en cardiologie soit largement considérée comme l'examen diagnostique de choix pour la MVMM et les cardiomyopathies félines^{1,2}, l'établissement d'un diagnostic définitif de maladie cardiaque chez les animaux de compagnie peut s'avérer difficile. L'accès à un spécialiste en échocardiographie n'est pas toujours possible. C'est pourquoi le potentiel des biomarqueurs pour évaluer la santé cardiaque de façon peu invasive et économique a fait l'objet de recherches approfondies au cours des deux dernières décennies^{3,4}.

Le peptide natriurétique de type B (BNP) est stocké dans les cardiomyocytes sous forme de prohormone (proBNP) et est libéré en réponse à l'étirement ou à la tension exercés sur le muscle cardiaque³. Lors de sa libération, le proBNP est clivé en une hormone biologiquement active (C-BNP carboxy-terminal) et un fragment amino-terminal inactif (NT-proBNP). Le NT-proBNP a une demi-vie plus longue que le C-BNP, ce qui facilite la quantification du NT-proBNP circulant à des fins cliniques. Le NT-proBNP est libéré proportionnellement au degré d'étirement et de tension exercé sur le myocarde. IDXX offre actuellement la quantification du NT-proBNP dans les échantillons de plasma EDTA canin et félin et dans les échantillons de sérum félin au moyen du test Cardiopet™ proBNP des Laboratoires de référence IDXX^{5,6}, ainsi qu'avec le test semi-quantitatif au point d'intervention SNAP™ Feline proBNP^{7,8}.

La mesure du NT-proBNP est utile dans trois principales situations cliniques. Premièrement, la mesure du NT-proBNP peut servir au dépistage d'une maladie cardiaque subclinique chez les chats dans le cadre d'un examen annuel de bien-être ou avant une anesthésie^{9,10}. Deuxièmement, les concentrations de NT-proBNP peuvent aider à déterminer si un chien en bonne santé de race de petite ou moyenne taille présentant un souffle cardiaque est atteint d'une maladie cardiaque de stade B1 ou B2^{11,12}. Troisièmement, la quantification du NT-proBNP peut aider à déterminer la cause d'une détresse respiratoire chez les chiens^{13,14} et les chats¹⁵⁻¹⁷. La mesure du NT-proBNP peut également être utile dans de nombreuses autres situations cliniques, notamment pour dépister la cardiomyopathie dilatée chez les races de chiens à risque¹⁸ et pour évaluer l'ascite chez les chiens¹⁹. La quantification du NT-proBNP peut également fournir des renseignements sur la réponse au traitement et le pronostic à long terme chez les chiens²⁰⁻²² et les chats^{23,24}.

Le test Catalyst™ proBNP est un dosage immunologique spécialement conçu pour être harmonisé avec le test Cardiopet proBNP afin de fournir des résultats quantitatifs du NT-proBNP au point d'intervention chez les chiens et les chats. Le même test Catalyst proBNP peut être utilisé pour quantifier le NT-proBNP dans des échantillons de sérum félin ou canin ou de plasma hépariné au lithium. Le dosage présente une vaste plage dynamique (canin : 250 à 10 000 pmol/L; félin : 24 à 1500 pmol/L) et fournit des résultats en 16 minutes. La possibilité de quantifier le NT-proBNP avec précision et fiabilité pendant la consultation permet de communiquer rapidement en personne avec les propriétaires d'animaux. Non seulement cela favorise une prise de décision concertée, mais cela peut également améliorer la compréhension des clients et leur adhésion aux recommandations diagnostiques et thérapeutiques subséquentes.

Cette étude visait à comparer le rendement du test Catalyst proBNP à celui du test Cardiopet proBNP, à évaluer la précision du test Catalyst proBNP et à évaluer l'influence des substances interférentes courantes.

Matériel et méthodes

Comparaison des méthodes

Une étude de comparaison des méthodes a été menée afin d'évaluer la précision du test Catalyst proBNP. L'étude a utilisé des échantillons de sérum initialement prélevés et soumis aux Laboratoires de référence IDXX pour le test Cardiopet proBNP. Après leur analyse au laboratoire, les échantillons ont été congelés, puis décongelés afin d'être analysés avec les tests Catalyst proBNP et Cardiopet proBNP en même temps. Un seul exemplaire du test Cardiopet proBNP a servi d'étalon de référence pour la comparaison. Selon le volume d'échantillon disponible, deux à cinq réplicats du test Catalyst proBNP ont été utilisés pour déterminer les concentrations moyennes de NT-proBNP utilisées dans l'analyse.

La corrélation et le biais entre le test Catalyst proBNP et la méthode de référence Cardiopet proBNP ont été évalués au moyen d'une régression de Passing-Bablok et du coefficient de corrélation de Pearson. La concordance avec la zone d'interprétation (faible/moyenne/élevée) a également été évaluée. Toutes les analyses de comparaison de méthode ont été réalisées conformément aux lignes directrices CLSI EP09c.

Précision

La précision a été évaluée conformément aux lignes directrices CLSI EP05-A3 à l'aide d'échantillons de sérum canin et félin regroupés présentant trois concentrations de NT-proBNP, comme indiqué dans le tableau 2; la répétabilité, soit la composante de précision la plus pertinente pour une utilisation courante du dosage, est présentée ici. Les analyses ont été effectuées pendant trois jours consécutifs

sur deux analyseurs de biochimie Catalyst Dx™ et quatre analyseurs Catalyst One™, avec cinq mesures répétées par analyseur et par jour.

Substances interférentes

Des échantillons de sérum canin et félin regroupés présentant de faibles concentrations (canin : 320 pmol/L; félin : 90 pmol/L) et des concentrations élevées (canin : 1300 pmol/L; félin : 320 pmol/L) de NT-proBNP et visuellement exempts de substances interférentes ont été préparés pour les tests d'interférence. Pour les échantillons canins, du NT-proBNP exogène a été ajouté afin de créer le groupe d'échantillons canins à concentration élevée. Pour les échantillons félins, des échantillons présentant une concentration endogène élevée de NT-proBNP ont été utilisés. Afin d'évaluer l'incidence potentielle de substances interférentes courantes (hémolyse, lipémie et ictère), de l'hémolysat de globules rouges canins ou félins, de l'Intralipide et de la ditaurobilirubine ont été ajoutés à des échantillons témoins exempts de substances interférentes, à différentes concentrations, comme indiqué dans le tableau 3. Chaque échantillon a été analysé sur six analyseurs Catalyst One et six analyseurs Catalyst Dx, et les résultats présentés correspondent à la moyenne des 12 réplicats. Les résultats signalés comme valeurs aberrantes potentielles par le test ESD (déviations Student extrême) de Rosner ont été exclus.

Comparaison des types d'échantillons

Des échantillons appariés de sérum et de plasma canins et félins provenant des mêmes patients ont été analysés avec le test Catalyst proBNP et comparés à l'aide d'un test t pour échantillons appariés; la concordance des zones d'interprétation (faible/moyenne/élevée) a également été évaluée.

Résultats

Comparaison des méthodes

Une régression linéaire évaluant la corrélation entre les résultats moyens des tests Catalyst proBNP et Cardiopet™ proBNP sur l'ensemble de la plage dynamique est présentée pour 205 échantillons canins (figure 1) et 219 échantillons félins (figure 2). Pour les échantillons canins, la régression de Passing-Bablok présentait un coefficient de corrélation de Pearson de $r = 0,95$, avec une pente de 0,92 (IC à 95 % : 0,88 à 0,97) et une ordonnée à l'origine de 12,9 (IC à 95 % : -32,1 à 48,3).

Le large intervalle de confiance de l'ordonnée à l'origine observé dans l'ensemble de données canines reflète l'extrapolation de la droite de régression jusqu'à une concentration de zéro, bien en dehors de la plage de mesure du dosage, plutôt qu'un manque de précision de la pente ajustée. Pour les échantillons félins, le coefficient de corrélation était de 0,98 ($r = 0,98$), avec une pente de 0,95 (IC à 95 % : 0,93 à 0,98) et une ordonnée à l'origine de -3,1 (IC à 95 % : -6,6 à 2,2).

En classant les résultats selon les seuils d'interprétation standard du NT-proBNP, les deux méthodes concordaient quant à la classification dans la grande majorité des cas (tableau 1), la plupart des paires discordantes se situant dans des catégories adjacentes plutôt que dans des plages très éloignées.

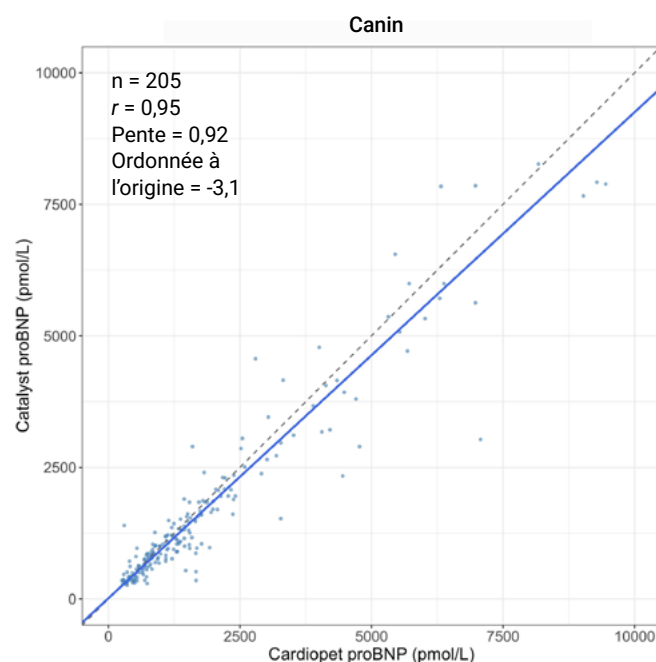


Figure 1. Graphique de corrélation des comparaisons par paires des tests Catalyst proBNP et Cardiopet proBNP dans des échantillons canins. La droite de meilleur ajustement est représentée sur le graphique (ligne bleue continue). $X = Y$ est représenté par une ligne pointillée grise.

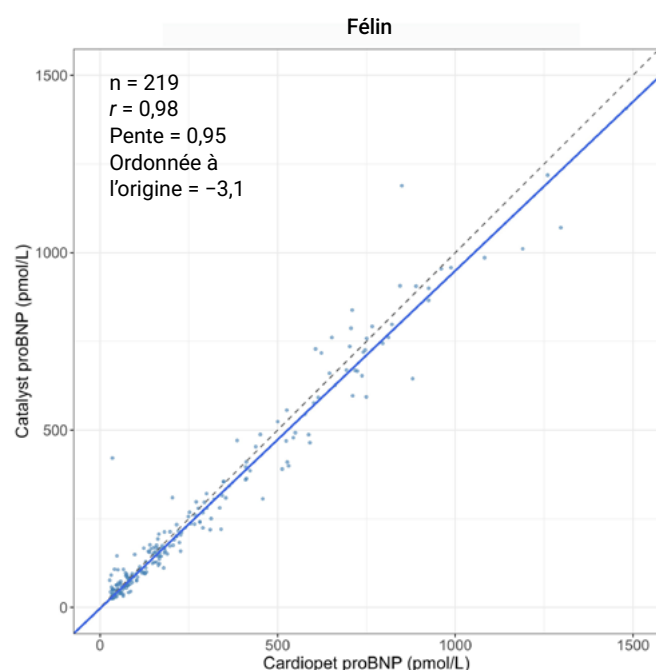


Figure 2. Graphique de corrélation des comparaisons par paires des tests Catalyst proBNP et Cardiopet proBNP dans des échantillons félins. La droite de meilleur ajustement est représentée sur le graphique (ligne bleue continue). $X = Y$ est représenté par une ligne pointillée grise.

Espèces	Test Cardiopet™ proBNP				
Canin	Test Catalyst™ proBNP		< 900 pmol/L	900 à 2500 pmol/L	> 2500 pmol/L
		< 900 pmol/L	73	13	0
		900 à 2500 pmol/L	7	72	3
		> 2500 pmol/L	0	2	35
Félin	Test Catalyst™ proBNP		< 100 pmol/L	100 à 270 pmol/L	> 270 pmol/L
		< 100 pmol/L	66	9	0
		100 à 270 pmol/L	7	60	8
		> 270 pmol/L	1	1	67

Tableau 1. Tableau de contingence pour les échantillons canins et félins. Canin : n = 205; concordance globale = 87,8 %. Félin : n = 219; concordance globale = 88,1 %.

Précision

Les résultats de l'étude de précision du test Catalyst proBNP, fondés sur une étude de trois jours, sont résumés dans le tableau 2. Le dosage a démontré un coefficient de variation de répétabilité (%CV) allant de 10,77 % à 13,68 % pour des concentrations de NT-proBNP canin pertinentes sur le plan clinique (798,7 à 2822,8 pmol/L). Le dosage a démontré un coefficient de variation de répétabilité allant de 8,58 % à 16,87 % pour des concentrations de NT-proBNP félin pertinentes sur le plan clinique (88,9 à 327,9 pmol/L).

Espèces	Niveau	Concentration moyenne (pmol/L)	Écart-type (pmol/L)	Coefficient de variation de répétabilité (%)
Canin	Faible	798,7	98,65	12,35
	Moyen	1373,1	187,80	13,68
	Élevé	2822,8	303,95	10,77
Félin	Faible	88,9	15	16,87
	Moyen	160,3	15,71	9,80
	Élevé	327,9	28,12	8,58

Tableau 2. Résumé des résultats de l'étude de précision du test Catalyst proBNP sur des échantillons de sérum canin et félin.

Substances interférentes

Les résultats de l'étude sur les substances interférentes sont résumés dans le tableau 3. Le biais attribuable à l'hémolyse, à la lipémie et à l'ictère était minime à toutes les concentrations testées, dans les deux groupes de concentrations et chez les deux espèces.

Espèces	Substances interférentes	Niveau d'interférence	Concentration du test Catalyst™ proBNP	
			Faible	Élevé
Canin	Hémolyse	Témoin – non enrichi	322,4	1277,0
		125 mg/dL	338,4	1285,1
		250 mg/dL	324,1	1289,4
		500 mg/dL	328,0	1296,2
	Lipémie	Témoin – non enrichi	321,1	1324,8
		125 mg/dL	310,2	1296,9
		250 mg/dL	315,3	1303,3
		500 mg/dL	307,9	1335,6
	Ictère	Témoin – non enrichi	351,1	1334,4
		1 mg/dL	326,1	1347,1
		2 mg/dL	307,3	1322,9
		4 mg/dL	322,4	1335,7
Félin	Hémolyse	Témoin – non enrichi	90,7	323,8
		125 mg/dL	93,5	320,3
		250 mg/dL	94,5	316,7
		500 mg/dL	92,6	320,1
	Lipémie	Témoin – non enrichi	93,5	328,7
		125 mg/dL	95,3	332,0
		250 mg/dL	92,8	320,1
		500 mg/dL	95,4	324,7
	Ictère	Témoin – non enrichi	96,3	326,8
		1 mg/dL	98,9	330,6
		2 mg/dL	94,6	320,4
		4 mg/dL	95,0	331,0

Tableau 3. Résumé des résultats de l'étude sur les substances interférentes.

Influence du type d'échantillon

Les résultats du test Catalyst proBNP obtenus avec des échantillons appariés de sérum et de plasma n'ont révélé aucune différence significative entre les matrices, tant chez les chiens que chez les chats (canin : $p = 0,445$, $n = 30$; félin : $p = 0,567$, $n = 22$), avec une concordance des zones d'interprétation (faible/moyenne/élevée) de 96,7 % et de 100 %, respectivement.

Conclusion

Le test Catalyst proBNP a démontré un faible biais analytique, une précision acceptable et une forte corrélation avec le test Cardiotest[™] proBNP des Laboratoires de référence IDEXX. Ces caractéristiques de

rendement indiquent que le test Catalyst proBNP constitue un dosage précis et fiable du NT-proBNP au point d'intervention chez les chiens et les chats.

Lors du suivi des concentrations de NT-proBNP, il est recommandé d'utiliser la même méthode afin d'évaluer les tendances des résultats avec le plus de précision possible.

Références

- Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, *et al.* ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019;33(3):1127-1140. doi:10.1111/jvim.15488
- Luis Fuentes V, Abbott J, Chetboul V, *et al.* ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. *J Vet Intern Med.* 2020;34(3):1062-1077. doi:10.1111/jvim.15745
- Bode L, Lau S. Interpreting cardiac biomarkers in small animal practice. *In Pract.* 2023;45(7):372-382. doi:10.1002/inpr.349
- Boswood A. Biomarkers in cardiovascular disease: beyond natriuretic peptides. *J Vet Cardiol.* 2009;11 Suppl 1:S23-S32. doi:10.1016/j.jvc.2009.01.003
- Cahill RJ, Pigeon K, Strong-Townsend MI, Drexel JP, Clark GH, Buch JS. Analytical validation of a second-generation immunoassay for the quantification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in canine blood. *J Vet Diagn Invest.* 2015;27(1):61-67. doi:10.1177/1040638714562826
- Mainville CA, Clark GH, Esty KJ, *et al.* Analytical validation of an immunoassay for the quantification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in feline blood. *J Vet Diagn Invest.* 2015;27(4):414-421. doi:10.1177/1040638715588330
- Machen MC, Oyama MA, Gordon SG, *et al.* Multi-centered investigation of a point-of-care NT-proBNP ELISA assay to detect moderate to severe occult (pre-clinical) feline heart disease in cats referred for cardiac evaluation. *J Vet Cardiol.* 2014;16(4):245-255. doi:10.1016/j.jvc.2014.09.002
- Hezzell MJ, Rush JE, Humm K, *et al.* Accuracy of history, physical examination, cardiac biomarkers, and biochemical variables in identifying dogs with stage B2 degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2016;30(2):536-542. doi:10.1111/jvim.13831
- Lu TL, Côté E, Kuo YW, Wu HH, Wang WY, Hung YW. Point-of-care N-terminal pro B-type natriuretic peptide assay to screen apparently healthy cats for cardiac disease in general practice. *J Vet Intern Med.* 2021;35(4):1663-1672. doi:10.1111/jvim.16156
- Carter R, Partington C, Novo Matos J. Accuracy of combined signalment, physical examination and cardiac biomarkers in screening cats with asymptomatic murmurs for cardiac disease. *J Vet Intern Med.* 2026;40(1):aala037. doi:10.1093/jvims/aala037
- Wilshaw J, Rosenthal SL, Wess G, *et al.* Accuracy of history, physical examination, cardiac biomarkers, and biochemical variables in identifying dogs with stage B2 degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2021;35(2):755-770. doi:10.1111/jvim.16083
- Wesselowski S, Gordon SG, Fries R, *et al.* Use of physical examination, electrocardiography, radiography, and biomarkers to predict echocardiographic stage B2 myxomatous mitral valve disease in preclinical Cavalier King Charles Spaniels. *J Vet Cardiol.* 2023;50:1-16. doi:10.1016/j.jvc.2023.10.001
- Fox PR, Oyama MA, Hezzell MJ, *et al.* Relationship of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations to heart failure classification and cause of respiratory distress in dogs using a 2nd generation ELISA assay. *J Vet Intern Med.* 2015;29(1):171-179. doi:10.1111/jvim.12472
- Oyama MA, Rush JE, Rozanski EA, *et al.* Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *JAVMA.* 2009;235(11):1319-1325. doi:10.2460/javma.235.11.1319
- Fox PR, Oyama MA, Reynolds C, *et al.* Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. *J Vet Cardiol.* 2009;11 Suppl 1:S51-S61. doi:10.1016/j.jvc.2008.12.001
- Humm K, Hezzell M, Sargent J, Connolly DJ, Boswood A. Differentiating between feline pleural effusions of cardiac and non-cardiac origin using pleural fluid NT-proBNP concentrations. *J Small Anim Pract.* 2013;54(12):656-661. doi:10.1111/jsap.12152
- Singletary GE, Rush JE, Fox PR, Stepien RL, Oyama MA. Effect of NT-pro-BNP assay on accuracy and confidence of general practitioners in diagnosing heart failure or respiratory disease in cats with respiratory signs. *J Vet Intern Med.* 2012;26(3):542-546. doi:10.1111/j.1939-1676.2012.00916.x
- Dukes-McEwan J, Garven KE, Lopez Alvarez J, Oliveira P, Molskula PF, Willis R. Usefulness of cardiac biomarker screening to detect dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Small Anim Pract.* 2022;63(4):275-285. doi:10.1111/jsap.13455
- Morey AGN, Lamb KE, Karnia JJ, *et al.* N-terminal brain natriuretic peptide, cardiac troponin-I, and point-of-care ultrasound in dogs with cardiac and noncardiac causes of nonhemorrhagic ascites. *J Vet Intern Med.* 2023;37(3):900-909. doi:10.1111/jvim.16702
- Borgarelli M, Ferasin L, Lamb K, *et al.* The predictive value of clinical, radiographic, echocardiographic variables and cardiac biomarkers for assessing risk of the onset of heart failure or cardiac death in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease enrolled in the DELAY study. *J Vet Cardiol.* 2021;36:77-88. doi:10.1016/j.jvc.2021.04.009
- Kaplan JL, Visser LC, Gunther-Harrington CT, *et al.* Effect of standard-dose and high-dose pimobendan on select indices of renal and cardiac function in dogs with American College of Veterinary Internal Medicine stage B2 myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2022;36(6):1892-1899. doi:10.1111/jvim.16537
- Hezzell MJ, Block CL, Laughlin DS, Oyama MA. Effect of prespecified therapy escalation on plasma NT-proBNP concentrations in dogs with stable congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2018;32(5):1509-1516. doi:10.1111/jvim.15228
- Wess G, Daisenberger P, Mahling M, Hirschberger J, Hartmann K. Utility of measuring plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting hypertrophic cardiomyopathy and differentiating grades of severity in cats. *Vet Clin Pathol.* 2011;40(2):237-244. doi:10.1111/j.1939-165X.2011.00305.x
- Pierce KV, Rush JE, Freeman LM, Cunningham SM, Yang VK. Association between survival time and changes in NT-proBNP in cats treated for congestive heart failure. *J Vet Intern Med.* 2017;31(3):678-684. doi:10.1111/jvim.14690