

Christiane Oddoze\*

# Insuffisance cardiaque et peptides natriurétiques

## RÉSUMÉ

Les peptides natriurétiques sont sécrétés par les cardiomyocytes en réponse à un étirement ventriculaire. Leur concentration sanguine s'élève chez les patients avec insuffisance cardiaque (IC) et leur dosage permet d'identifier les patients porteurs d'un dysfonctionnement ventriculaire. BNP et Nt-proBNP sont corrélés à la sévérité de l'IC et ont un pouvoir fortement pronostic à la fois dans l'IC mais aussi dans les syndromes coronariens aiguës. Dans l'insuffisance rénale, leur interprétation doit rester prudente.

## MOTS-CLÉS

BNP, Nt-proBNP, Peptides natriurétiques, Insuffisance cardiaque

## Heart failure and natriuretic peptides

### SUMMARY

Natriuretic peptides are secreted by cardiac ventricles in response to ventricular strain. Their blood concentration is raised in patients with heart failure and their measurement have been shown to identify patients with left ventricular dysfunction. BNP and Nt-proBNP are related to heart failure (HF) and strongly associated with both prognosis in HF and in acute coronary syndromes. In renal insufficiency, the interpretation of their increase must be careful

### KEYWORDS

BNP, Nt-proBNP, Natriuretic peptides, Heart failure

## I – Rappels cliniques

### 1. L'insuffisance cardiaque (IC)

Elle est définie comme l'incapacité mécanique progressive du muscle cardiaque à assurer un débit sanguin suffisant pour les besoins de l'organisme tout d'abord lors d'efforts puis au repos. L'insuffisance cardiaque aiguë est la survenue rapide de symptômes et signes secondairement à une dysfonction cardiaque.

Du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de la survie après infarctus du myocarde, le nombre de patients porteurs d'une IC n'a cessé de croître ces dernières années. On estime ce nombre à plusieurs millions dans le monde, au moins 20 millions dans les pays industrialisés. La prévalence est de 10% chez les personnes âgées et la mortalité globale est de 50% dans les 5 ans qui suivent le diagnostic.

On distingue l'IC gauche et l'IC droite. Les principales causes de l'IC gauche sont : la maladie coronarienne par athérosclérose, principalement chez le sujet âgé, la cardiomyopathie dilatée primitive, plus fréquente chez le sujet jeune, les valvulopathies et l'hypertension artérielle ; celles de l'IC

droite sont : les affections pulmonaires, le rétrécissement mitral, mais surtout les IC gauches. Enfin on parle d'IC systolique lorsqu'il y a surcharge de pression (diminution de la fraction d'éjection) et d'IC diastolique quand il y a surcharge volumique (fraction d'éjection conservée). Ces deux anomalies étant souvent associées, en revanche on trouve plus souvent une IC diastolique chez le sujet âgé, et celle-ci évolue en général vers l'IC systolique.

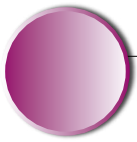
### 2. Diagnostic de l'Insuffisance cardiaque

#### 2.1 - Signes et symptômes

Les signes sont peu spécifiques : dyspnée, asthénie, oedèmes, et les symptômes sont définis d'après la classification de la New York Heart Association, NYHA (1), une classification assez subjective, mais d'utilisation internationale :

- **Classe I** : asymptomatique : gêne lors d'efforts exceptionnels ;
- **Classe II** : gêne modérée pour des efforts importants ;
- **Classe III** : gêne ressentie lors d'efforts modérés ;

\*Laboratoire Biochimie Hématologie - Hôpital Ste Marguerite - 270 Bld de Ste Marguerite - 13274 Marseille Cedex



- **Classe IV** : gêne lors du moindre effort ou même au repos.

La capacité fonctionnelle peut également être étudiée par le test de marche de 6 min (2).

## 2.2 – Diagnostic

La radiographie du thorax permet d'évaluer la taille du cœur ou de voir une congestion pulmonaire. L'électrocardiogramme peut déterminer l'étiologie de l'IC et permet de mesurer le rythme. L'échocardiographie permet de voir une augmentation de volume et de dilatation du ventricule gauche et une mauvaise contractibilité ; elle donne des renseignements sur les fonctions ventriculaires systoliques et diastoliques et sur la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), celle-ci est exprimée en % et est normalement de 60 à 75% ; on parle d'IC lorsque la FEVG systolique est inférieure à 40%.

Parmi les méthodes plus invasives, le cathétérisme cardiaque droit et gauche couplé à l'angiographie donne des renseignements très précis sur les fonctions cardiaques et mesure précisément la FEVG. Si l'échocardiographie est indispensable pour objectiver une IC, elle ne permet de la déterminer que chez 70 à 85% des patients, elle est difficilement interprétable lorsque l'échogénicité est faible (patients âgés, obèses) (3).

Depuis Septembre 2001, l'utilisation des peptides natriurétiques a été rajoutée dans les recommandations de l'Association Européenne de Cardiologie pour le diagnostic de l'IC.

## II – Les peptides natriurétiques

### 1. Historique

L'ANP ou Atrial Natriurétique Peptide a été le premier de ces peptides à avoir été isolé, en 1984, au niveau des oreillettes (ou atrium); largement étudié son intérêt a été vite limité en raison de sa demi-vie très courte.

En 1988, Sudoh et al. isolent le BNP ou Brain Natriurétique Peptide du cerveau (brain) de porc, il est démontré que ce peptide est majoritairement sécrété par les myocytes des ventricules en réponse à un étirement (« wall-strech »).

Plus récemment le CNP a été isolé dans l'endothélium vasculaire, mais sa concentration sanguine très faible en limite les applications. D'autres peptides sont actuellement à l'étude : DNP et urodilatine.

Ces peptides ont des propriétés communes : ils sont constitués de 22 (CNP) à 38 (DNP) acides aminés (aa) avec une structure en anneau de 17 aa dont 11 en commun ; cette structure annulaire est responsable de l'activité.

Ils sont considérés comme hormones puisque leur lieu d'action (vasodilatation et natriurèse) se trouvent à distance de leur lieu de sécrétion (le cœur).

### 2. Synthèse

Le gène codant le préproBNP est constitué de 3 exons et 2 introns et se trouve localisé sur le chromosome 1 chez l'Homme (4).

Ce gène sera activé sous l'influence des augmentations de pressions intraventriculaires qui provoquent un étirement de la paroi, dans le cardiomyocyte. Le préproBNP (134 aa) va perdre un peptide de 26 aa et libère le proBNP (108 aa). Celui-ci franchit la membrane et est libéré dans la circulation ou il est scindé de façon équimoléculaire en BNP (32 aa), hormone active, et le fragment N-terminal ou Nt-proBNP (76 aa) non actif.

Ces deux molécules se différencient de par leur demi-vie : 20 min pour le BNP et 2 heures pour le Nt-proBNP, et de ce fait, par leur concentration plasmatique beaucoup plus élevée pour le Nt-proBNP.

### 3. Activité physiologique

Au cours de l'IC, la diminution du débit cardiaque entraîne une activation neurohormonale, celle-ci est un mécanisme compensateur destiné à augmenter la perfusion des organes périphériques, mais aussi à réduire les pressions de remplissage et à diminuer la dilatation des ventricules.

Il s'agit donc d'un mécanisme vasoconstricteur accompagné d'une augmentation de la volémie par rétention hydrosodée. Il met en jeu le système nerveux sympathique SNS (noradrénaline), le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), l'hormone antidiurétique et l'endothéline sécrétée par l'endothélium vasculaire (5, 6).

Ces effets délétères au long cours sont contrebalancés par la libération de prostaglandines vasodilatatrices et de peptides natriurétiques qui diminuent la pré et la post charge par leur action vasodilatatrice. Ces peptides augmentent la perméabilité vasculaire (action directe), ils s'opposent par un effet indirect à la sécrétion du SRAA et à l'activité du SNS.

Ces hormones natriurétiques régulent donc la balance hydrosodée en :

- augmentant la diurèse ;
- augmentant la natriurèse ;
- augmentant la filtration glomérulaire et en diminuant la réabsorption sodée.

Leurs actions résultent de leur fixation sur des récepteurs transmembranaires qui sont de 3 types : NPR-A, NPR-B, et NPR-C. Seuls NPR-A et NPR-B entraînent la synthèse de GMPc, responsable de l'activité biologique. NPR-C n'a pas d'activité guanylylcyclase.

### 4. Catabolisme

On peut distinguer trois mécanismes d'élimination :  
• élimination du BNP par fixation sur des récepteurs membranaires sans activité guanylylcyclase

(NPR-C), suivi d'une endocytose et d'une dégradation lysosomiale ;

- élimination également par dégradation enzymatique par une endopeptidase neutre, la NEP (une métalloprotéase) ;
- élimination par voie rénale, plus prononcée pour le Nt-proBNP.

## 5. Dosage

Au départ se sont développées les méthodes dites chaudes (radioimmunologiques) (par exemple : IRMA BNP de Shionoria distribuée par la société Cis Bio International). Longues, complexes et nécessitant dans certains cas des extractions, elles ont été vite supplantées par les techniques dites « froides ». Ces dernières reposent sur des dosages de type « sandwich » et utilisent 2 anticorps dirigés contre 2 épitopes. Les couples d'anticorps sont de nature différente selon les kits de dosage proposés par les fournisseurs (BNP : Biosite, Beckman Coulter, Abbott, Bayer ; Nt-ProBNP : Roche, Dade Behring, DPC, Ortho Clinical Diagnostics). Les caractéristiques du dosage sont reportées dans le tableau I. Il n'y a pas de variation circadienne. Les taux de BNP et de Nt-proBNP varient avec l'âge -ils augmentent avec l'âge-, vraisemblable-

**Tableau I**

Caractéristiques des dosages de BNP et NT-ProBNP

	BNP	NT-ProBNP
Seuils de décision	100 (pg/mL)	250 (pg/mL)
Domaine de mesure	5-1300 (pg/mL)	1-35000 (pg/mL)
Prélèvement	Hépa/EDTA Sang total/Plasma	Sec/Hépa Sérum/Plasma
Temps d'analyse (min)	Environ 20	

ment dû au fait que se développe une IC de type diastolique en vieillissant, et le sexe, ils sont plus élevés chez la femme.

Pour le BNP, la valeur seuil d'exclusion est inférieure à 80 pg/ml, la valeur seuil d'inclusion est supérieure à 100 pg/ml. Pour le Nt-proBNP, la valeur seuil d'exclusion est inférieure à 300 pg/ml (tout âge confondu) et les valeurs d'inclusion, en tenant compte de la tranche d'âge, sont respectivement : supérieure à 450 pg/ml (sujets de moins de 50 ans), supérieure à 900 pg/ml (sujets de 50 à 75 ans), et supérieure à 1800 pg/ml (sujets de plus de 75 ans) d'après la méta-analyse de Januzzi (étude Pride) (7). Les qualités analytiques des deux marqueurs ne sont pas tout à fait équivalentes comme le montrent plusieurs études. Les variations analytiques étudiées par Swedberg et son équipe sont plus élevées avec le BNP du fait de sa demi-vie plus courte (8).

L'étude multicentrique menée par Yeo et son équipe, a montré la plus grande stabilité du Nt-

proBNP par rapport à celle du BNP, que ce soit à température ambiante, à + 4°C, et à - 20°C. Le dosage du BNP doit être réalisé dans les 4 heures qui suivent le prélèvement s'il n'est pas congelé, alors que le Nt-proBNP est stable à température ambiante durant 3 jours (9) (voir figure 1).

Pour le dosage du BNP, la sensibilité du peptide à différentes protéases nécessite la prise de précautions au niveau pré-analytiques : il est recommandé d'utiliser des tubes en polypropylène ou en verre siliconé, en tout état de cause ne pas doser sur sérum (10). Contrairement au BNP, le Nt-proBNP présente une grande stabilité sur sérum et sur plasma. Si la corrélation logarithmique du Nt-proBNP et du BNP est très significative ( $r=0.9$   $p<0,001$ ), Pfister et al ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative des surfaces sous la courbe ROC pour détecter une dysfonction ventriculaire gauche (DVG) sévère ou systolique. Toutefois, le Nt-proBNP semble être plus discriminant pour détecter une DVG légère ou diastolique (11).

Alibay et al ont établi une corrélation entre les résultats de dosage du BNP et du Nt-proBNP (obtenus avec des tests de deux fournisseurs : Roche pour le Nt-proBNP et Biosite pour le BNP) où  $Nt-proBNP = 8,56 BNP + 91,7$  avec un coefficient de corrélation  $r = 0,85$  (11). Cette corrélation n'est influencée ni par l'âge, ni le sexe, ni l'Indice de Masse Corporel des patients.

S'il existe une réelle « harmonisation » des résultats pour le Nt-proBNP, du fait de la mise en œuvre par les industriels des mêmes couples d'anticorps dirigés contre les mêmes épitopes, il n'en est pas de même pour le dosage du BNP. Dans ce cas, les anticorps sont différents selon les kits (Biosite : AB ; Beckman : AB ; Abbott : AC ; Bayer : CD ; Shionoria : CD) conduisant à de grandes différences de résultats.

Il faut remarquer que « harmonisation » ne signifie pas standardisation : il n'existe pas à l'heure actuelle de standard international de BNP ou de Nt-proBNP, et il n'est pas prouvé que les anticorps utilisés ne reconnaissent pas également des épitopes situés sur le proBNP libéré dans la circulation, ou sur l'ANP, ou le CNP dont la structure en anneau est voisine de celle du BNP.

## III – Indications cliniques

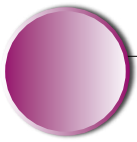
L'intérêt de ce marqueur est triple :

- Diagnostique ;
- Pronostique ;
- Suivi thérapeutique.

### 1. Intérêt diagnostique

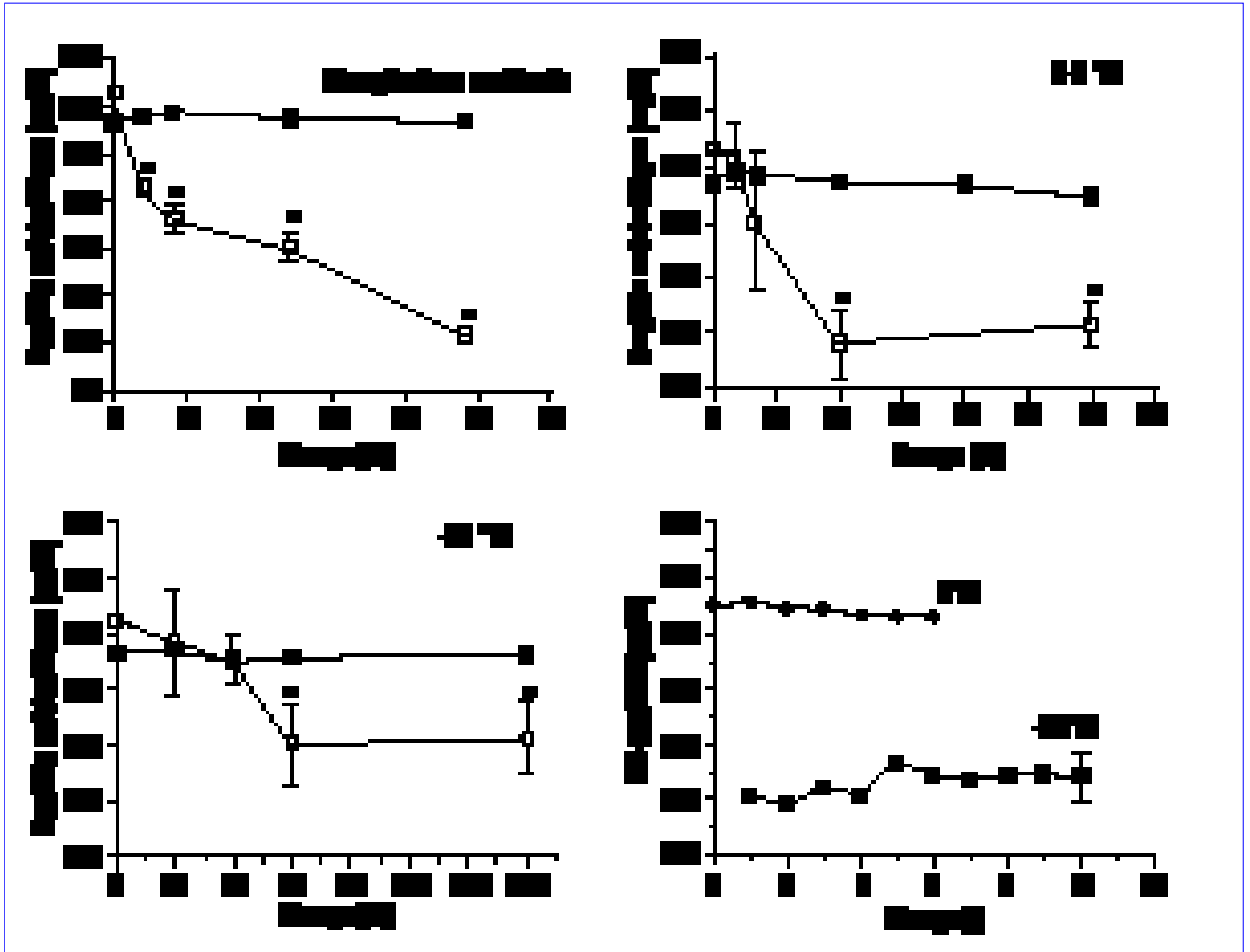
Il est à l'heure actuelle bien démontré que le BNP et le Nt-proBNP sont des marqueurs fiables et sensibles du dysfonctionnement ventriculaire systolique et diastolique, et que leur augmentation est corrélée à la sévérité de l'IC.

L'équipe de Maisel a montré sur un groupe de 250



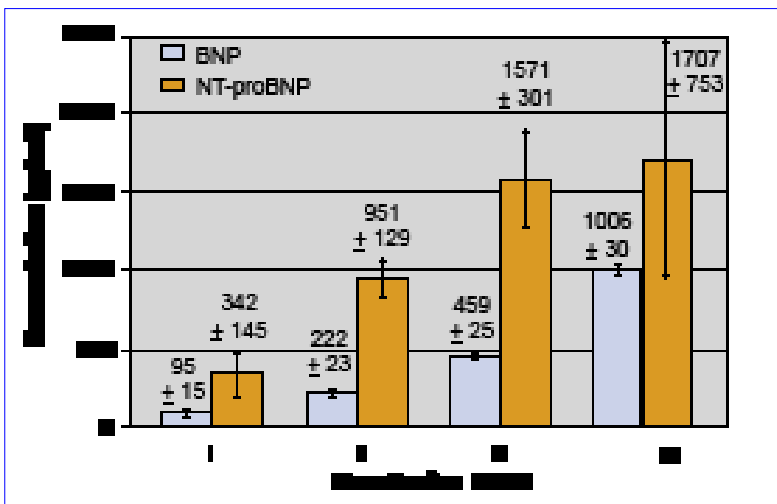
**Figure 1**

Stabilité du Nt-proBNP (■) et du BNP (□) d'après (9) YEO KT. Et al).



**Figure 2**

Taux de BNP et de Nt-ProBNP en fonction de la classe de NYHA.



IC la fiabilité du dosage du BNP par comparaison à l'échocardiographie, avec une valeur prédictive positive (VPP) de 95% et une valeur prédictive négative (VPN) de 98% en prenant comme valeur seuil de normalité 80 pg/ml (12). Il a été également démontré que le BNP et le Nt-proBNP étaient bien corrélés à la classe de NYHA (figure 2). Leur forte valeur prédictive négative trouve tout son intérêt pour des patients d'échogénicité faible et donc d'interprétation difficile (patients âgés ou obèses). C'est dans le cadre des urgences que leur intérêt diagnostique sera le plus percutant, pour différencier une dyspnée d'origine cardiaque ou pulmonaire. En effet, une erreur de diagnostic d'IC est assez courante dans ces services et l'échocardiographie n'est pas toujours disponible. Selon certains auteurs, 25 à 50% des patients avec IC décompensée ne sont pas diagnostiqués (13, 14). Les premières études, Davis et al et Cowie et al, ont montré une sensibilité de 97% et une spécificité de 84% pour le diagnostic d'IC pour des patients hospitalisés pour une dyspnée aiguë ou au repos, avec une VPN = 98% et une VPP = 70%. (15,

16). D'autres études ont montré des sensibilités et spécificités similaires pour le Nt-proBNP (14).

BNP et Nt-proBNP permettent de corriger des diagnostics difficiles sans l'aide d'autres investigations coûteuses et invasives : Dao et ses collaborateurs ont montré que la disponibilité du BNP aux urgences aurait permis de corriger 29 des 30 IC non diagnostiquées sur 250 patients (17). Ce marqueur permet également de détecter un dysfonctionnement ventriculaire gauche asymptomatique comme l'a montré l'étude de Mc Donagh dans une population générale (18).

En outre, l'utilisation du BNP ou du Nt-proBNP en association avec les données cliniques améliore dans les services d'urgence l'évaluation et le traitement des patients avec dyspnée et diminue la durée d'hospitalisation et de ce fait le coût total de la prise en charge.

Gustafsson a étudié la pertinence du Nt-proBNP dans le diagnostic de l'insuffisance ventriculaire gauche systolique (IVGS) chez des patients ambulatoires adressés par leur médecin généraliste à l'hôpital pour des explorations complémentaires (ECG, FEVG par échocardiographie, examens biologiques) (19). Cet auteur démontre qu'en ambulatoire, moins de 10% des patients ont une IVGS modérée ou sévère, en conséquence, 10 échocardiographies sont demandées pour détecter une seule IVGS. Le Nt-proBNP pourrait être utilisé en « screening » chez de tels patients et contribuer ainsi à réaliser des économies.

Les travaux publiés par Mueller et al. sur l'impact de l'utilisation du dosage du BNP sur le rapport coût-efficacité de la prise en charge des dyspnées a montré une diminution nette du coût total avant la mise en place du traitement (20).

Quelques résultats d'études, notamment celle publiée par Bayes-Genis et al. en 2004, ont montré que le dosage du BNP ou du Nt-proBNP permettait de différencier l'origine cardiaque ou pulmonaire d'une dyspnée (21) ce qui démontre l'intérêt de leur utilisation dans les services de pneumologies.

## 2. Intérêt pronostique

Il a été démontré que les valeurs des taux de BNP ou de Nt-proBNP étaient, d'une part, augmentées dans l'infarctus du myocarde (22, 23), et constituaient, d'autre part, des indicateurs indépendants de survie après un infarctus du myocarde (24, 25). Plusieurs travaux sur le Nt-proBNP ont montré son intérêt pronostique chez des patients avec IC chronique (26), dans la survenue de complications après sortie de l'hôpital (27) et également pour prédire la mortalité chez des patients avec IC avancée (28). Dans cette dernière étude, Gardner et al. montrent qu'une seule mesure du Nt-proBNP peut permettre d'identifier les patients à plus grand risque de décès avec un seuil à 1498 pg/ml et ce avec une valeur pronostique supérieure aux autres tests comme la FEVG, la mesure de la VO<sub>2</sub>, ou le test de score de gravité, HFSS.

Plusieurs auteurs comme James et al. (29) et Jerneberg et al. (30) montrent que le Nt-proBNP est fortement associé à la mortalité chez des patients avec un syndrome coronarien aigu suspecté ou confirmé, et peut se révéler particulièrement utile pour identifier les patients pour lesquels une stratégie invasive sera le plus bénéfique (29, 30).

Dans l'embolie pulmonaire aiguë, le taux de Nt-proBNP est corrélé à la gravité (31).

Nous avons également montré que, contrairement à la troponine Ic, le taux de Nt-proBNP se montre significativement plus élevé en préopératoire chez les patients avec survenue de complication post chirurgie cardiaque sans circulation extracorporelle (CEC) (32). Une autre étude, réalisée par Ambrosi et al, a montré le pouvoir prédictif du Nt-proBNP chez des patients transplantés : un taux de Nt-proBNP inférieur ou égal à 800 ng/ml prédit une bonne survie à moyen terme, avec une VPN égale à 97% (33).

## 3. Intérêt dans le suivi thérapeutique.

La valeur du taux de BNP ou de Nt-proBNP permet de distinguer les « bons répondeurs » des « mauvais » et constitue, de fait, un meilleur critère de suivi thérapeutique comparé à l'état clinique ou à la classification NYHA.

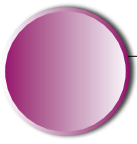
Throughton et al. ont montré que les patients suivis pour le traitement d'une IC sur une durée moyenne de 9,5 mois grâce au BNP avaient moins de survenue de complications que ceux suivis de manière conventionnelle (34).

Le BNP présente également l'intérêt d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques pour le traitement de l'IC, de façon directe, avec le BNP recombinant (Néséritide), ou indirecte, avec les inhibiteurs de son catabolisme, des endopeptidases (Omapatrilate). Toutefois, l'utilisation des kits de dosage du BNP ne permet pas de différencier le BNP d'origine cardiaque du BNP « médicament ». Ainsi, chez des patients suivant ce type de traitement, seul le dosage du Nt-proBNP permet de suivre la synthèse endogène d'hormone natriurétique.

## 4. Insuffisance cardiaque et insuffisance rénale

Le Nt-proBNP mais également le BNP augmentent dans l'insuffisance rénale. Ceci est dû pour partie à la diminution de clairance, mais également à l'impact de la pathologie rénale sur le cœur et vice-versa. Il a été montré que 40% des patients dialysés présentent aussi une maladie cardiovasculaire ou une insuffisance cardiaque (source : société de dialyse américaine). Cependant quelques études montrent que le BNP, ou le Nt-proBNP, est significativement plus élevé chez les patients insuffisants rénaux avec IC que chez ceux sans IC (35). Le problème étant d'établir de nouvelles valeurs seuils en fonction du débit de filtration glomérulaire.





## IV - Conclusion

Les peptides natriurétiques sont les premiers marqueurs biologiques spécifiques de l'insuffisance cardiaque. Leur intérêt majeur réside dans leur forte valeur prédictive négative, ils sont en outre bien corrélés avec la sévérité de la maladie. Ils permettent une bonne évaluation du risque dans l'insuffisance cardiaque mais aussi dans les maladies coronariennes. Le suivi de leur évolution peut contribuer à évaluer l'efficacité d'un traitement et donc à son optimisation. On peut schématiser leur rôle clinique dans l'IC ainsi :

**Phase 1 :** faciliter le diagnostic;

**Phase 2 :** apprécier le pronostic;

**Phase 3 :** permettre l'interprétation en intégrant les autres facteurs cliniques et utilisation pour évaluer une stratégie thérapeutique.

Quant au choix de la molécule à utiliser, il faut te-

nir compte de leurs spécificités analytiques. Si les dosages ne sont pas réalisés dans les 2 à 4 heures (laboratoire éloigné des centres de soins), il est préférable d'utiliser le Nt-proBNP qui présente une meilleure stabilité. En revanche, BNP et Nt-proBNP se révèlent tout à fait semblable au niveau de leur valeur significative et, à l'heure actuelle, le nombre d'articles confirmant l'intérêt et les performances du Nt-ProBNP a largement rattrapé celui des publications de même type consacrées au BNP. Il faudra cependant rester vigilant dans l'interprétation de ces 2 marqueurs en cas d'insuffisance rénale sévère en attendant que de nouvelles valeurs seuils nous soient précisées .

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) The Criteria Committee of the New York Heart Association, Inc. Diseases of the heart and blood vessels, nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston: Little Brown; 1964.
- (2) BITTNER V. Determining the prognosis in congestive heart failure: role of the 6 minutes walk test. *Am. Heart J.*, 1999, **138**, 593-596.
- (3) McDONAGHTA., MORRISON CE., LAWRENCE A et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*, 1997, **350**, 829-833.
- (4) STEINHELPER ME. Structure, expression and genomic mapping of the mouse natriuretic peptide type-B gene. *Cir. Res.*, 1993, **72**, 984-992.
- (5) HOLMES SJ., ESPINER BA., RICHARDS AM., et al. Renal endocrine and haemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, **76**, 91-96.
- (6) STEIN BC., LEVIN R. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *Am. Heart J.* 1998, **135**, 914-923.
- (7) JANUZZI JL., CAMARGO CA., ANWARUDDIN S., BAGGISH AL., et al. The N-terminal-proBNP investigation of dyspnea in the emergency department (Pride) study. *Am. J. Cardiol.*, 2005, **95**, 948-954.
- (8) SWEDBERG KB., HALL C., NIELSEN OW. Et al. New frontiers in cardiovascular management clinical experiences and state-of-the-art research on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Report from the 1st international symposium on Nt-ProBNP, 2003, Lisbon, Portugal.
- (9) YEO KT., WU A., APPLE F., et al. Multicenter evaluation of the Roche Nt proBNP assay and comparison to the Biosite triage BNP assay. *Clinica Chimica Acta*, 2003, **338**, 107-115
- (10) SHIMIZU H., AONO K., MASUTA K., et al. Stability of brain natriuretic peptide BNP in human blood samples. *Clin. Chim. Acta*, 1999, **285**, 169-172.
- (11) ALIBAY Y., BEAUCHET A., MAHMOUD R. et al. Analytical correlation between plasma N-terminal pro-brain-natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients presenting with dyspnea. *Clin. Biochem.*, 2004, **37**, 933-936.
- (12) MAISEL AM., KRISHNASWAMY P., NOWAKR., et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002, **347**, 161-167
- (13) HOBBS FD., JONES MI., ALLAN TF., et al. European survey of primary care physicians perceptions of heart failure diagnosis and management (Euro-HF). *Eur. Heart J.*, 2000, **21**, 1877-1887.
- (14) 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. Card.*, 2003; **42**, 728-735.
- (15) DAVIS M., ESPINER E., RICHARDS G., et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet*, 1994, **343**, 440-444.
- (16) 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**, 1347-1351.
- (17) 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**, 379-385
- (18) MC DONAGH TA., ROBB SD., MURDOCH DR., et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*, 1998, **351**, 9-13.
- (19) GUSTAFSSON F., BADSKJAER J., HANSEN FS., et al. Value of N-terminal proBNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography. *Heart drug*, 2003, **3**, 141-146.
- (20) MUELLER C., SCHOLER A., LAULE-KILIAN K., et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N. Eng. J. of Med.*, 2004, **12**, 647-654.
- (21) BAYES-GENIS A., SANTALO-BEL M., ZAPICO-MUNIZ E., et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the emergency diagnosis and in hospital- monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *The Eur. J. of Heart Fail.* 2004, **6**, 301-308.
- (22) TSUTAMOTO T., WADA A., MAEDA K., et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide

## Insuffisance cardiaque et peptides natriurétiques

natriuretic peptide predicts outcomes after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*, 2004, **110**, 2168-2174.

(28) GARDNER RS., OZALP F., MURDAY AJ., et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide: a new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur. Heart J.*, 2003; **24**, 1735-1743.

(29) 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**, 275-281.

(30) JERNBERG T., JAMES S., LINDAHL B., et al. Nt-proBNP in unstable coronary artery disease –experiences from the FAST, GUSTO IV, and FRISC II trails. *Eur. J. Heart Fail.*, 2004, **6**, 319-325.

(31) PRUSZCZYK P., KOSTRUBIEC M., Bochowicz A. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.*, 2003, **22**, 649-653.

(32) KERBAUL F., COLLART F., ODDOZE C., et al. Increased plasma levels of proBNP in patients with cardiovascular complications following off-pump coronary artery surgery. *Int. Care Med.*, 2004, **9**,1799-1806.

(33) AMBROSI P., ODDOZE C., RIBERA A., et al. Usefulness of Nt-proBNP levels in predicting survival in heart transplant recipients. *Am. J. Cardiol.* 2004, **94**, 1585-1587.

(34) TROUGHTON RW., FRAMPTON CM., YANDLE TG. Et al. Treatment of heart failure guided by plasma amino terminal brain natriuretic peptide concentrations. *Lancet*, 2000, **355**, 1126-1130.

(35) Mc CULLOUGH P., SANDBERG KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2003, **4**, 513-519.

**SPECTRA**

LA REVUE DU BIOLOGISTE PRATICIEN

## Bulletin d'abonnement (tient lieu de facture)

validité jusqu'au 31/01/06

Nom : ..... Société : .....  
 Prénom : ..... Adresse : .....  
 Tél. : ..... Fax : .....  
 E-mail : .....

**Oui, je souscris ..... abonnement(s) à *Spectra Biologie* – 7 numéros par an – pour :**

<b>FRANCE</b> (dont TVA 19,60 %)	<b>ÉTUDIANT</b> (sur justificatif)	<b>ÉTRANGER</b> (exonéré)	
<input type="radio"/> 2 ans : 120 e TTC au lieu de 168 e*	<input type="radio"/> 2 ans : 70 e TTC	<input type="radio"/> 2 ans : 190 e	<input type="radio"/> Envoi par avion + 32 e
<input type="radio"/> 1 an : 75 e TTC au lieu de 84 e*	<input type="radio"/> 1 an : 45 e TTC	<input type="radio"/> 1 an : 125 e	<input type="radio"/> Envoi par avion + 16 e

**Je préfère le couplage 1 an (7n°/84e) + le *Guide de la Biologie Médicale* (150 e TTC) – L'édition 2006 sera fournie dès septembre 2005**

<b>pour :</b>	<b>FRANCE</b> (dont TVA 19,60 %)	<b>ÉTRANGER</b> (exonéré)	
	<input type="radio"/> 160 e TTC (port inclus)	<input type="radio"/> 210 e (port inclus)	<input type="radio"/> Envoi par avion + 16 e

148 A

Je règle la somme de ..... e par chèque bancaire ou postal à l'ordre de PCI.  
 Je souhaite recevoir une facture acquittée. (Facture N°..... du n°..... au n°.....)

Date : .....  
 Signature : .....

**MERCI DE COMPLÉTER VOTRE PROFIL**

**Centres d'intérêts**

**Fonction**

**Nb de dossiers / jour**

**Secteur d'activité**

A-LABM  
 B-Laboratoire hospitalier  
 C-ETS  
 D-Enseignement  
 Y-Fournisseur de réactifs, matériels ou services  
 Z-Autre

A-Immunologie  
 B-Biochimie  
 C-Bactériologie  
 D-Virologie  
 E-Parasitologie  
 F-Hématologie/hémostase  
 G-Biologie moléculaire  
 Z-Autre

A-Directeur de laboratoire  
 B-Adjoint au directeur de laboratoire  
 C-Assistant ou praticien hospitalier  
 D-Enseignant  
 E-Technicien  
 Z-Autre

A- < à 30  
 B- 30 à 100  
 C- 100 à 200  
 D- > à 200

À compléter et retourner à : PCI – 176, rue du Temple – 75003 Paris

\*Prix au numéro 12e

Spectra Biologie est éditée par PCI, snc, au capital de 50 000 e - RCS Paris B321 421 497 - Tél. : 01 44 59 38 38 - Fax : 01 44 59 38 39 - E-mail : pci@editions-pci.fr

**3** L'abonnement à une publication spécialisée peut être pris en compte au titre de la formation professionnelle continue ou des frais généraux