

NT-proBNP en pratique « De la biologie à la clinique »

NT-proBNP in practice: from chemistry to medicine

P. Jourdain¹

G. Lefèvre²

C. Oddezo³

V. Sapin⁴

F. Dievert⁵

G. Jondeau⁶

C. Meune⁷

M. Galinier⁸

¹ Service de cardiologie,
CH René Dubos, Pontoise

² Service de biochimie et hormonologie,
AP-HP, Hôpital Tenon, Paris
<guillaume.lefevre@tnn.aphp.fr>

³ Service de biochimie, AP-HM,
Hôpital de la Timone, Marseille

⁴ Service de biochimie médicale,
CHU de Clermont-Ferrand

⁵ Clinique Vilette, Dunkerque

⁶ Service de cardiologie, AP-HP,
Hôpital Bichat, Paris

⁷ Service de cardiologie, AP-HP,
Hôpital Cochin, Paris

⁸ Service de cardiologie,
CHU Rangueil, Toulouse

Article reçu le 26 janvier 2009,
accepté le 15 février 2009

Les peptides natriurétiques sont devenus en l'espace d'une dizaine d'années des marqueurs biologiques utiles pour la pratique cardiologique. Partenaires indispensables de l'urgentiste pour établir le diagnostic étiologique d'une dyspnée aiguë, ils aident également le cardiologue à évaluer le pronostic des patients insuffisants cardiaques, coronariens ou valvulaires et guideront demain nos adaptations thérapeutiques au cours de l'insuffisance cardiaque chronique voire aiguë. Les travaux initiaux sur ces peptides ont porté sur le *brain natriuretic peptide* (BNP). Depuis 2001, le dosage du N-Terminal proBNP (NT-

Résumé. Depuis l'introduction du dosage en routine des peptides natriurétiques, leurs applications cliniques se sont multipliées. Un nombre important de travaux ont défini les caractéristiques analytiques et l'intérêt clinique du dosage du NT-proBNP. Originellement limité à l'aide au diagnostic de l'insuffisance cardiaque aiguë aux urgences, ce dosage a vu ses applications considérablement augmentées. Cette revue de la littérature présente un « état de l'art » de ce marqueur, en détaillant les connaissances physiologiques récemment acquises et les applications cliniques reconnues ou en cours d'investigation du NT-proBNP.

Mots clés : peptides natriurétiques, NT-proBNP, insuffisance cardiaque

Abstract. Since introduction of routine assay for natriuretic peptides, there are a growing number of clinical applications for those new tests. Numerous studies have defined analytical characteristics and clinical interest of NT-proBNP assay. Originally limited to acute heart failure diagnosis in the emergency room, NT-proBNP assay has now a wide number of applications. This review presents the "state of art" of this marker, detailing NT-proBNP physiological recent knowledge and its recognized or investigated clinical applications.

Key words: natriuretic peptides, NT-proBNP, heart failure

proBNP) est également disponible. L'objectif de cet article élaboré par un groupe d'experts français à la fois biologistes et cliniciens est de proposer un support d'utilisation du dosage du NT-proBNP. Il a été réalisé à partir d'une synthèse de la bibliographie et de la récente mise au point publiée dans l'*American Journal of Cardiology* lors de la rédaction de cet article [1].

Physiologie

Le premier membre de la famille des peptides natriurétiques, l'*atrial natriuretic peptide* ou ANP, a été isolé et purifié en 1984 [2]. C'est en 1988, que le BNP a été

Tirés à part : G. Lefèvre

isolé du cerveau de porc, expliquant ainsi sa dénomination [3]. Aujourd'hui, la famille des peptides natriurétiques comporte au moins 6 membres dont les facteurs natriurétiques de type A (ANP), de type B (BNP), de type C (CNP) de type D (DNP ou *dendroaspis natriuretic peptide*) et de type V (VNP ou vasonatine), et l'urodilatine d'origine rénale [4]. Le BNP est constitué de 32 acides aminés (AA), dont 17 forment un anneau fermé par un pont disulfure. Cette structure est nécessaire aux fonctions biologiques des peptides natriurétiques. Le cœur est l'organe synthétisant la plus grande partie du BNP de l'organisme humain, mais d'autres sites de synthèse ont aussi été identifiés : système nerveux central, poumon, thyroïde, rate, intestin, ovaire ou utérus [5]. Le BNP est produit par les cardiomyocytes des oreillettes et des ventricules, en réponse à une augmentation de la pression pariétale et de l'étirement du muscle cardiaque [6]. Des travaux indiquent que les fibroblastes seraient également des cellules productrices de BNP au sein du tissu cardiaque adulte [7]. D'autres stimuli de sécrétion du BNP ont aussi été rapportés : *transforming growth factor β*, *tumor necrosis factor α*, interleukine-1, lipopolysaccharides et hypoxie cellulaire [8]. Les facteurs natriurétiques sont sécrétés par les myocytes en réponse à une augmentation de l'étirement des fibres myocardiques qui peut être liée à une augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, comme c'est le cas dans l'insuffisance cardiaque. D'autres mécanismes comme les anomalies de la cinétique segmentaire peuvent intervenir. Ainsi, en cas d'ischémie ou de nécrose focale, un étirement intense entre la zone hypo ou akinétique et les zones péri-ischémiques ou péri-nécrotiques qui restent fonctionnelles peut être observé. L'étirement maximal des fibres provoque la sécrétion de peptides natriurétiques. L'augmentation d'ARNm du pré-proBNP a été ainsi observée dans un modèle ovin au niveau des zones périphériques de l'infarctus, particulièrement pendant les 18 premières heures. Ce mécanisme est très différent de celui conduisant à la libération des marqueurs de nécrose dans le sang comme la troponine. En effet, en cas de nécrose cellulaire, il y a libération passive de troponine dans le sang, la troponine témoignant de la zone nécrosée plus que de la zone « à risque » sur le plan évolutif.

Le gène codant pour le BNP est situé sur le chromosome 1 (1p36.2) et se compose de 3 exons et de 2 introns [9]. Ce gène code une protéine de 134 AA, le pré-proBNP₁₋₁₃₄. Ce précurseur est transformé par clivage enzymatique de son peptide signal (26 AA) en proBNP₁₋₁₀₈ (108 AA), une glycoprotéine O-glycosylée. Une nouvelle phase de maturation nécessitant l'action de protéases, la furine et la corine, génère de façon équimoléculaire d'une part, une partie C terminale, une holoprotéine, le BNP₁₋₃₂ (32AA) et, d'autre part, une partie N

terminale, glycoprotéine de 76 AA, le NT-proBNP₁₋₇₆, sans action biologique connue à ce jour. La libération du BNP dans le flux sanguin par les myocytes ventriculaires est exclusivement régulée par la modulation de sa synthèse par des mécanismes transcriptionnels, et non par le contrôle de l'exocytose de protéines déjà produites et stockées au niveau vésiculaire. Au niveau auriculaire, des vésicules de stockage sont décrites et participent modérément à la libération du BNP dans le flux sanguin. Ce type de régulation implique une néosynthèse des transcrits et des peptides BNP/NT-proBNP lors d'une stimulation et donc un temps de latence pour les voir apparaître dans le sang.

Comme pour l'ensemble des peptides natriurétiques, l'action du BNP passe par la stimulation de récepteurs membranaires à la surface des cellules cibles, définissant ainsi ces molécules comme des hormones. Dans l'état de connaissances actuelles, trois récepteurs aux peptides natriurétiques ont été identifiés : *natriuretic peptide receptor A* (NPR-A), *natriuretic peptide receptor B* (NPR-B) et *natriuretic peptide receptor C* (NPR-C). La fixation du BNP sur les récepteurs NPR-A et NPR-B, ayant 64 % d'homologie nucléotidique [10], entraîne des actions vasodilatatrices et natriurétiques.

Les constantes d'affinité entre BNP et NPR-C ainsi que la vitesse de la réaction enzymatique de dégradation du BNP expliquent sa demi-vie plasmatique de 22 minutes chez l'homme. Doté d'une voie d'élimination essentiellement rénale, le NT-proBNP a une demi-vie sanguine plus longue, 60 à 120 minutes chez l'animal. Chez l'homme, une équipe a démontré une demi-vie sanguine de 37 minutes [11]. Les sécrétions du BNP et du NT-proBNP sont pulsatiles, expliquant des variations de concentration intra-individuelles pouvant atteindre 30 % voire 50 % pour le BNP chez le sujet normal comme chez l'insuffisant cardiaque [12]. Comme pour tout composé hormonal, l'homéostasie du BNP et du NT-proBNP est assujettie aux variations d'âge (augmentation chez le sujet âgé) [13] et de sexe (concentration plus élevée chez la femme à tranche d'âge égal) [14].

Des données récentes ont montré que les formes circulantes des peptides natriurétiques sont hétérogènes [15]. Les études initiales utilisant des radio-immunodosages avaient suggéré la présence de formes circulantes complexes de basse et de haute masse moléculaire, ces dernières formes étant majoritaires. L'application de méthodes séparatives de haute résolution et la mise au point de techniques de dosage très sensibles évitant les artefacts liés aux étapes de purification ont indiqué que chez les insuffisants cardiaques, la principale forme circulante est le précurseur, le proBNP₁₋₁₀₈ (*figure 1*) [15]. Dans la circulation sanguine, le BNP « natif », BNP₁₋₃₂, serait absent

car rapidement clivé en BNP₃₋₃₂ suite à l'action d'une dipeptidyl peptidase IV [16]. De plus la méprine, une protéase exprimée majoritairement dans le rein pourrait transformer le BNP₁₋₃₂ en BNP₇₋₃₂ [17]. De même, la perte d'acides aminés en position N ou C terminales sur le NT-proBNP₁₋₇₆ a également été décrite [18] (*figure 1*). Les différentes formes circulantes des facteurs natriurétiques ne possèdent pas la même action biologique vis-à-vis des récepteurs du BNP. Ainsi le précurseur proBNP₁₋₁₀₈ a une action 6 à 8 fois moins importante que le BNP₁₋₃₂ alors que le NT-proBNP₁₋₇₆ en est dépourvu [15]. Ces données pourraient expliquer un des paradoxes de l'insuffisance cardiaque où des concentrations élevées mesurées de « BNP » ne sont pas associées à l'effet diurétique attendu [8]. L'influence de la glycosylation sur les dosages du NT-proBNP a été suggérée [19].

Dosage des peptides natriurétiques

Méthodes de dosage

Les peptides (BNP et NT-proBNP) ont été initialement dosés par des méthodes de type RIA (Shionoria) utilisant l'iode 125. Actuellement, les méthodes Elisa dites « froides » à base de traceurs non radioactifs sont utilisées en routine [20, 21]. Les différents types de dosage du BNP et du NT-proBNP sont reportés dans le *tableau 1*. Quelle que soit la technique, le dosage du NT-proBNP utilise les mêmes anticorps (Ac) de capture (soit Ac polyclonaux ou Ac monoclonaux) et le même calibrant (licence Roche). Au contraire, les techniques de dosage du BNP utilisent chacune des anticorps reconnaissant différents épitopes du BNP donnant par conséquent des résultats variables pour un même échantillon. Une recommanda-

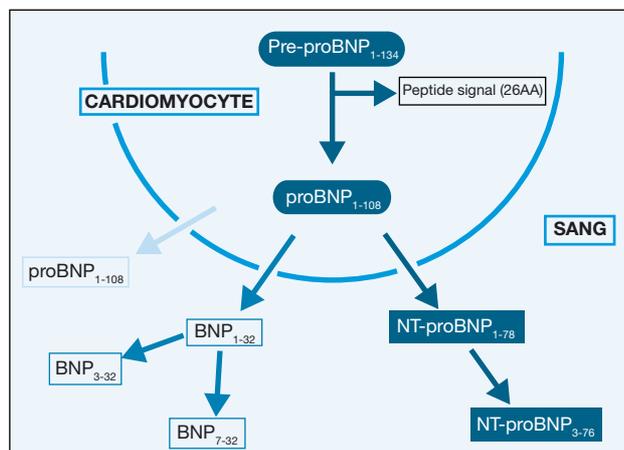


Figure 1. Biosynthèse des peptides natriurétiques, BNP et NT-proBNP.

Point clé 1

Après la synthèse du précurseur intracellulaire, le proBNP₁₋₁₀₈, des quantités variables de BNP, de NT-proBNP et de proBNP₁₋₁₀₈ sont retrouvées dans la circulation sanguine. Le proBNP₁₋₁₀₈ comme le NT-proBNP₁₋₇₆ n'ont pas d'activité biologique connue. Les dosages du NT-proBNP détectent un ensemble de plusieurs peptides dont le précurseur, le proBNP₁₋₁₀₈. Les valeurs de référence sont classiquement plus élevées chez les femmes et les patient(e)s âgé(e)s mais seul l'âge doit faire modifier les seuils utilisés. La variabilité intra-individuelle du NT-proBNP doit être prise en compte pour évaluer la significativité des changements de concentrations dans les conditions physiopathologiques.

tion pour une standardisation de ces tests a été publiée sous l'égide de l'AACC en 2005 [22]. La présence conjointe dans le sang circulant du précurseur, le proBNP associé aux formes multiples du BNP et du NT-proBNP, est importante sur le plan analytique : les anticorps utilisés pour les dosages du BNP peuvent reconnaître des épitopes communs au BNP et au précurseur, le proBNP₁₋₁₀₈ [15]. Les dosages du BNP et du NT-proBNP ne sont pas disponibles en même temps sur un même analyseur.

L'interprétation du dosage des peptides natriurétiques doit donc tenir compte des techniques de mesure et des seuils décisionnels propres à chaque technique.

Précautions préanalytiques

La coagulation du prélèvement n'entraîne pas de dégradation du NT-proBNP mais influence celle du BNP. Ceci explique que le dosage du NT-proBNP soit réalisable indifféremment sur sérum ou plasma. D'autre part, les kallibréines activées par le verre dégradent le BNP mais pas le NT-proBNP. Les prélèvements en vue du dosage du NT-proBNP peuvent donc s'effectuer sur tube en plastic type PET ou en verre. Le NT-proBNP a une bonne stabilité à température ambiante pendant 7 jours et 10 jours à 4 °C, alors que la concentration du BNP diminue significativement dès 4 heures et d'environ de la moitié après 48 heures, un phénomène probablement dû à l'action de protéases sanguines [23-25] (*figure 2*).

Imprécision analytique

La comparaison des performances analytiques de 4 dosages automatisés de peptides natriurétiques est reportée dans le *tableau 2*. Elle montre que la précision globale est satisfaisante : de l'ordre de 3 à 5 % pour les valeurs

Tableau 1. Méthodes de dosage des peptides natriurétiques : localisation épitopique des anticorps (d'après [22]).

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

physiologiques et pathologiques. La précision des mesures du NT-proBNP est supérieure à celle du BNP [26, 27].

Interférences analytiques

Une hémolyse modérée ne modifie pas les valeurs des peptides natriurétiques quelle que soit la méthode de dosage employée. Le NT-proBNP n'est pas affecté par l'hémolyse [25]. L'absence d'interférence de l'hémolyse a été vérifiée jusqu'à 4,14 g/L en hémoglobine sur le RxL de Dade Behring [28]. Les dosages du NT-proBNP ne sont pas influencés par une hyperbilirubinémie jusqu'à une valeur de 980 µmol/L [20, 25].

Bien que l'anticorps de capture du NT-proBNP soit biotinylé, la supplémentation du patient par la biotine (vitamine B8) même à dose importante n'influence pas le dosage jusqu'à des concentrations sériques élevées (60 mg/L) [25].

Comparaison du NT-proBNP et du BNP

Les différentes techniques de dosage du NT-proBNP reposent sur les mêmes anticorps et le même calibrant, les résultats du dosage de ce peptide sont donc comparables chez un même patient d'un laboratoire à l'autre, ce qui n'est le cas pour le BNP. Les valeurs de BNP étant dépendantes de la technique utilisée, un seuil décisionnel commun ne devrait pas être utilisé pour les différentes techniques [29]. La grande dispersion des valeurs ne permet pas de passer indifféremment d'un système à l'autre. Il n'y a pas de standard international des techniques de dosages des peptides natriurétiques. Bien que les valeurs absolues diffèrent comme les seuils [31], il y a une concordance clinique dans l'interprétation des résultats du dosage de ces peptides [22, 30].

Principales variations physiopathologiques

Obésité

Les concentrations physiologiques de peptides natriurétiques sont plus basses chez les individus obèses [32]. Qu'il y ait ou non insuffisance cardiaque, les concentrations en BNP et en NT-proBNP sont inversement proportionnelles à l'indice de masse corporelle (IMC) [33]. Plusieurs mécanismes non exclusifs pourraient expliquer cette relation inverse : une diminution de synthèse au niveau cardiaque, une augmentation d'excrétion, une augmentation de dégradation par hyperexpression du récepteur de clairance (NPR-C) au niveau adipocytaire pour le BNP. En ce qui concerne le NT-proBNP, la concentration plus faible observée en cas de BMI élevé serait plutôt due à une synthèse réduite qu'à une élimination augmentée [34]. Shou *et al.* ont montré que l'effet propre de l'obésité sur la fonction rénale pouvait expliquer en partie l'effet sur les facteurs natriurétiques [35]. Toutefois l'obésité ne remet pas en cause de manière significative les seuils décisionnels de NT-proBNP utilisés dans le diagnostic et le pronostic de l'insuffisance cardiaque [34, 36] : pour un BMI > 30 kg/m² la VPN de 94 % au seuil de 300 ng/L et la VPP de 86 % avec un seuil d'inclusion par tranche d'âge sont satisfaisantes sans autre ajustement (*tableau 3*).

Fonction rénale

La fraction d'extraction glomérulaire est équivalente pour le BNP et le NT-proBNP [37, 38]. Il a été mis en évidence une augmentation de BNP et de NT-proBNP proportionnelle à l'altération de la fonction rénale [39], pouvant modifier la valeur des seuils en particulier chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min/1,73 m² [40, 41]. L'effet de la dialyse rénale sur les concentrations de PN dépend des modalités de la dialyse.

L'influence de l'IR sur les concentrations respectives de BNP et de NT-proBNP est controversée. La concentration plasmatique du NT-proBNP est légèrement plus affectée par l'IR que celle du BNP, toutefois les performances diagnostique et pronostique de ces deux peptides sont équivalentes (surface sous les courbes ROC voisines) [42, 43]. Chez des patients dyspnéiques ayant une IR, le NT-proBNP garde un fort pouvoir diagnostique et pronostique [44]. Les concentrations de BNP et de NT-proBNP restent significativement plus élevées dans la dyspnée d'origine cardiaque par rapport à celle d'origine non cardiaque quel que soit le degré d'IR [45]. Les valeurs prédictives d'évènements cardiovasculaires du NT-proBNP et de la fonction rénale sont additives. La possibilité d'utiliser un seuil différent a été proposée chez les patients insuffisants rénaux [45, 42].

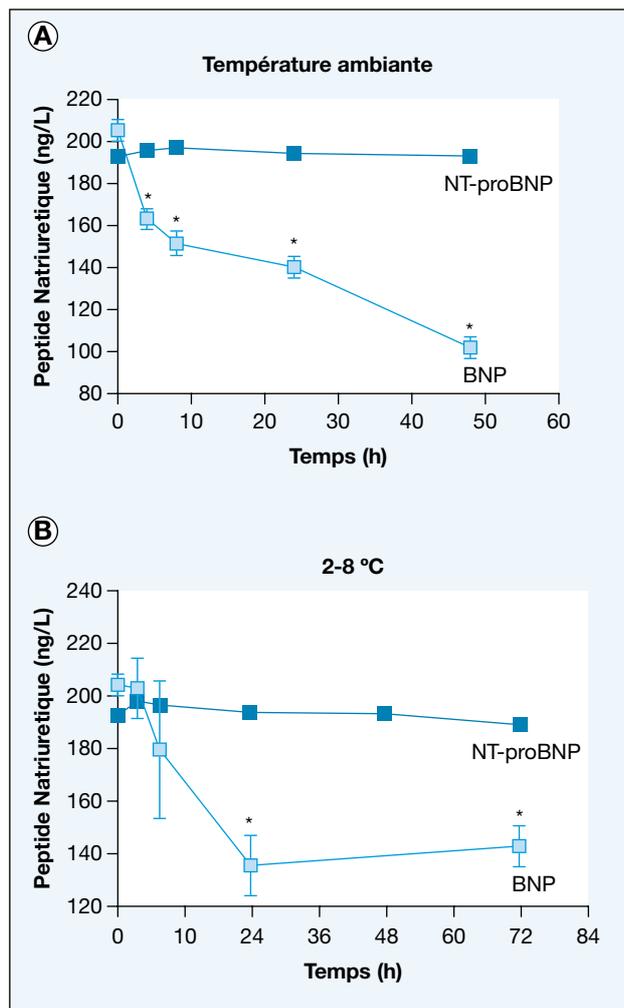


Figure 2. Stabilité comparée du BNP et du NT-proBNP (d'après [25]) : **A** : température ambiante ; **B** : entre + 4 et + 8 °C.

Tableau 2. Précisions de 4 dosages automatisés des peptides natriurétiques (d'après [26]).

Méthode	Concentration moyenne (ng/L)	Intra-série	Inter-série	Inter-jour	Total
Access 2					
Niveau 1	87,9	2,9	1,7	2,3	4,1
Niveau 2	408	1,6	2,2	1,3	3
Niveau 3	2 079,7	1,9	0	0,8	2,1
ADVIACentaur					
Niveau 1	44,5	2,3	3,8	0	4,4
Niveau 2	430,6	22	0	1,4	2,6
Niveau 3	1 571,8	1,8	0,4	1,7	2,5
AxSYM					
Niveau 1	101,4	5,1	2,1	0,8	5,5
Niveau 2	423,2	4,4	1,4	2,2	5,2
Niveau 3	1 423,4	3,8	3	2,3	5,4
MODULAR ANALYTICS E170					
Niveau 1	259,6	0,7	0,4	0,2	0,8
Niveau 2	6 039,2	0,4	0,7	0	0,8

Tableau 3. Sensibilité, spécificité, VPP, VPN du NT-proBNP en fonction du BMI (d'après [34]).

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

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

Applications cliniques du dosage du NT-proBNP

Diagnostic étiologique d'une dyspnée aiguë

Le diagnostic étiologique d'une dyspnée aiguë est parfois évident devant certains tableaux cliniques caricaturaux. Néanmoins dans plus d'un tiers des cas le diagnostic reste incertain. L'échographie cardiaque transthoracique permet le plus souvent de faire le diagnostic d'insuffisance cardiaque (IC), mais pour des raisons d'opérateur et de disponibilité de la machine cet examen n'est pas toujours disponible aux urgences, ce qui souligne l'intérêt de posséder un marqueur biologique simple et de dosage rapide et fiable [46].

Depuis l'étude princeps de Davis *et al.* [47], il est maintenant largement prouvé que les peptides natriurétiques sont d'une aide considérable pour le clinicien. En ce qui concerne le NT-proBNP, les travaux de Januzzi *et al.* [48, 49] réalisés chez 599 patients aux services d'accueil des urgences permettent d'établir une valeur seuil de 300 ng/L en dessous de laquelle le diagnostic d'insuffisance car-

Point clé 2

Le NT-proBNP est une molécule extrêmement stable et les résultats des dosages sont équivalents quel que soit le fournisseur utilisé. Les valeurs du dosage du NT-proBNP obtenues sur analyseur de laboratoires ou en biologie délocalisée sont équivalentes. Les études physiologiques indiquent que le système rénal élimine de la même manière le BNP et le NT-proBNP.

diacque aiguë est exclu avec une valeur prédictive négative (VPN) de 98 %. Un seuil unique ne peut pas être utilisé pour confirmer l'existence d'une insuffisance cardiaque aiguë du fait d'une valeur prédictive trop faible (VPP = 55 %). Il faut donc raisonner en utilisant deux seuils qui encadrent une « zone grise ». Le seuil inférieur est celui en deçà duquel l'insuffisance cardiaque est très peu probable ; le seuil supérieur est celui au-delà duquel l'insuffisance cardiaque est très probable. Entre ces deux seuils, le dosage du peptide ne permet pas de trancher avec un niveau de certitude suffisant. En effet, il existe un très grand nombre d'affections (notamment l'insuffisance rénale) et d'états physiologiques (âge et sexe féminin) qui augmentent la concentration des peptides natriurétiques en dehors de toute décompensation cardiaque aiguë. Il faut alors recourir à des explorations complémentaires, notamment cardiologiques. Quel que soit le diagnostic final, les patients dont les concentrations en NT-proBNP sont situées dans cette zone grise (IC dans environ 50 % des cas) ont un pronostic plus sombre que celui des patients qui ont une concentration de NT-proBNP inférieure à 300 ng/L [49]. La valeur seuil supérieure est variable en fonction de l'âge du patient puisque, selon le travail de Januzzi *et al.*, elle évolue entre 450 ng/L avant 50 ans et 1 800 ng/L après 75 ans (figure 3). Au-delà de cette valeur seuil supérieure, le diagnostic d'IC est très probable avec une valeur prédictive positive de 80 à 90 %. Il faut alors recourir à une prise en charge spécialisée. Plus récemment, Van Kimmenade *et al.* en rassemblant les données des études PRIDE et ICON ont prouvé l'intérêt pronostique du dosage du NT-proBNP y compris dans la population de patients situés dans la « zone grise » [50]. Les recommandations 2008 de l'ESC proposent une zone grise comprise entre 400 ng/L et 2 000 ng/L proche de celle définie par l'étude ICON. Mais plus que des seuils précis, il est important de noter que la fiabilité diagnostique des dosages de peptides natriurétiques est d'autant plus grande que l'on s'éloigne de la zone grise [51].

Importance du contexte clinique

Le dosage sanguin des peptides natriurétiques permet donc d'orienter les patients chez lesquels le diagnostic

étiologique de la dyspnée est difficile. Bien entendu, il doit absolument s'adosser à un recueil anamnestique, un examen clinique rigoureux, un ECG et un cliché thoracique pour établir efficacement un diagnostic. Le clinicien devra notamment rechercher les facteurs pouvant expliquer à eux seuls une concentration élevée de peptides natriurétiques, notamment une altération sévère de la fonction rénale, voire la notion de dialyse chronique. Les caractéristiques du test (notamment sa faible spécificité et sa grande sensibilité) risquent de conduire à un nombre important de diagnostics erronés d'insuffisance cardiaque. Malgré ces limitations, les performances du dosage des peptides natriurétiques leur ont permis de rentrer, dès 2001, dans l'algorithme proposé par l'*European society of cardiology* pour le diagnostic de l'IC [52].

Discordances entre les valeurs des peptides natriurétiques et la clinique

La concentration de peptides natriurétiques augmente avec l'âge. Cela est probablement lié à une augmentation de la prévalence de l'insuffisance cardiaque, des pathologies cardiovasculaires et rénales dans cette population spécifique. De même, à tranche d'âge égal, les concentrations en NT-proBNP sont plus élevées chez les femmes que chez l'homme.

La concentration des peptides natriurétiques est également augmentée en cas d'insuffisance rénale chronique par deux mécanismes principaux : la rétention hydrique et

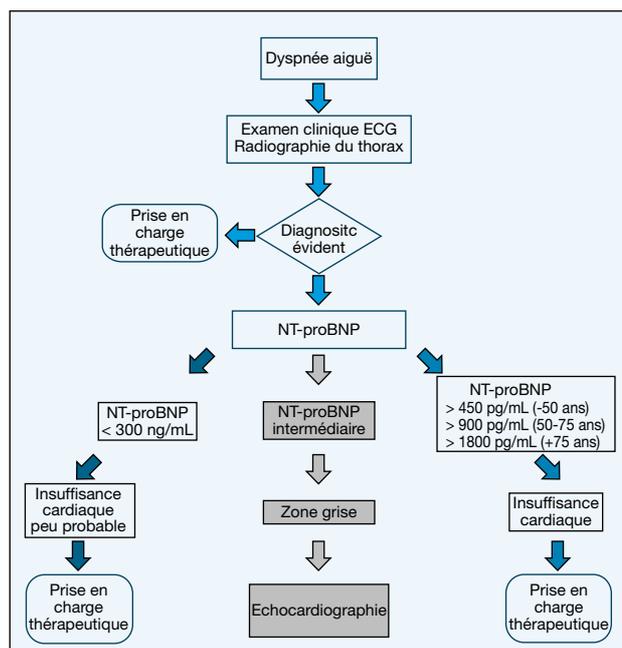


Figure 3. Utilisation diagnostique du NT-proBNP devant une dyspnée aiguë.

l'hypervolémie responsable d'un étirement ventriculaire gauche et une diminution de l'épuration rénale des peptides natriurétiques. D'autre part, l'insuffisance rénale est la cause indirecte de coronaropathies sévères et d'épisodes d'insuffisance cardiaque liés à l'existence d'une hypervolémie induite [53].

Les pathologies pulmonaires, lorsqu'elles sont sévères et qu'elles provoquent une altération du ventricule droit, peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques des peptides natriurétiques comme en cas d'embolie pulmonaire avec cœur pulmonaire aigu, d'insuffisance cardiaque droite ou de tamponnade. Les pathologies septiques graves pourraient également augmenter les peptides natriurétiques, même si la part éventuelle d'une atteinte myocardique sous-jacente n'est pas encore nettement déterminée.

Les faux négatifs ont été décrits dans le cas d'œdème pulmonaire dit flash [54], c'est-à-dire de survenue extrêmement brutale (rupture de cordage, poussée hypertensive). Dans ce contexte il peut y avoir initialement des concentrations de peptides natriurétiques de type B normales du fait du délai nécessaire à la synthèse de BNP ou de NT-proBNP en réponse à l'augmentation des pressions intracardiaques. Ces cas sont cependant très rares. Ils doivent conduire à demander un nouveau dosage en cas de NT-proBNP anormalement bas en regard de la clinique. L'obésité conduit à une diminution des concentrations de NT-proBNP chez le patient sain comme chez l'insuffisant cardiaque. Une obésité avec un IMC > 30 kg/m² conduit à minorer les concentrations de peptides natriurétiques de près de 40 %. Il est donc important de tenir compte des données morphologiques du sujet dans l'analyse du dosage [36] (tableau 4). Ces circonstances expliquent le recours à deux seuils décisionnels (encadrant la zone grise de « non diagnostic »). En règle générale, ces situations cliniques conduisent à une concentration de NT-proBNP comprise dans la zone grise.

Point clé 3

Grâce à sa haute sensibilité le dosage du NT-proBNP présente une excellente valeur prédictive négative d'exclusion du diagnostic d'insuffisance cardiaque chez les patients symptomatiques. Une concentration de NT-proBNP < 300 ng/L exclut le diagnostic d'insuffisance cardiaque avec une valeur prédictive négative de 98 %. L'utilisation de seuils positifs en fonction de l'âge (450, 900 et 1 800 ng/L) est recommandée. Le dosage du NT-proBNP apporte des informations complémentaires aux données usuelles et est supérieur à l'acuité diagnostique du jugement clinique pris isolément.

Tableau 4. Causes d'augmentation des concentrations des peptides natriurétiques en dehors de l'IC aiguë.

Causes fréquentes

Pathologie pulmonaire aiguë et chronique avec retentissement ventriculaire droit
Valvulopathies (RA, RM, IM)
Hypertrophie ventriculaire gauche primitive et secondaire
Insuffisance rénale
Arythmie auriculaire
Sepsis
Ischémie myocardique aiguë
Dysfonction systolique chronique (augmentation modérée en l'absence de décompensation aiguë)

Causes plus rares

Hyperthyroïdie
Cushing ou prise de glucocorticoïdes
Hyperaldostéronisme primaire
Maladie d'Addison
Diabète (microalbuminurie, dysfonction autonome)
Cirrhose hépatique avec ascite
Syndrome paranéoplasique
Hémorragie sous arachnoïdienne

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

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

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

NT-proBNP et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Chez les patients présentant une décompensation cardiaque à fraction d'éjection préservée, les concentrations de peptides natriurétiques sont généralement inférieures à celles retrouvées en cas de décompensation cardiaque liée à une altération de la fonction systolique. La dilatation ventriculaire gauche moins importante pourrait expliquer cette différence. Devant une dyspnée aiguë, les valeurs de peptides natriurétiques ne permettent donc pas de trancher en faveur de l'un ou l'autre des mécanismes de décompensation [55] et l'examen diagnostique clé reste l'échographie cardiaque. En effet, les peptides natriurétiques ne reflètent que l'élévation des pressions intraventriculaires gauches qui sont augmentées dans les deux cas. Néanmoins, ce dosage est particulièrement utile en clinique, où son augmentation devant un tableau d'insuffisance cardiaque aiguë, en l'absence d'altération de la fraction d'éjection et bien sûr d'une valvulopathie mitrale, signe l'existence d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Chez les patients ne présentant pas de signe congestif, son utilisation reste plus difficile car une concentration de

Point clé 4

Les valeurs de NT-proBNP entre les seuils d'exclusion ou de confirmation du diagnostic d'insuffisance cardiaque sont considérées comme les bornes de la « zone grise » d'indécision.

L'utilisation de seuils indexés à l'âge réduit cette zone grise sans la faire disparaître. Le fait d'avoir une valeur de NT-proBNP dans la « zone grise » n'est pas anodin et ne doit pas être considéré comme un résultat normal.

Le NT-proBNP ne doit pas être considéré comme un marqueur uniquement d'insuffisance cardiaque. Certains processus physiopathologiques comme l'hypoxie ou l'ischémie exposent les cardiomyocytes à des stimuli provoquant une sécrétion de NT-proBNP. Cette sécrétion est souvent en rapport avec une aggravation du pronostic dans ces pathologies non directement liées à l'insuffisance cardiaque.

peptides natriurétiques élevée est relativement banale chez les patients âgés et hypertendus, terrain prédisposant à la survenue de poussée d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Cependant, à l'état stable, ces patients présentent des concentrations plus basses de peptides natriurétiques que les patients présentant une insuffisance cardiaque systolique, du fait de l'absence de dilatation ventriculaire gauche. Ainsi, lors d'une poussée congestive, l'élévation des concentrations de peptides natriurétiques est proportionnellement plus importante qu'au cours de l'insuffisance cardiaque systolique, rendant plus aisée son interprétation si l'on possède une valeur de base.

Diagnostic d'insuffisance cardiaque chronique

La possibilité d'apprécier le degré de probabilité d'une insuffisance cardiaque chez un patient symptomatique par un simple test biologique est un enjeu important, notamment en médecine générale.

Le seuil du NT-proBNP dans cette population de patients suspects d'insuffisance cardiaque chronique reste discuté, sans nette valeur consensuelle dans la littérature puisque celle-ci varie selon les auteurs entre 93 ng/L et 1 270 ng/L [56]. Néanmoins, Gustafsson a montré que les seuils de 125 ng/L chez les sujets de moins de 75 ans et de 450 ng/L chez les sujets de plus de 75 ans sont les plus appropriés pour éliminer le diagnostic d'insuffisance cardiaque en ambulatoire [57].

Chez l'insuffisant cardiaque chronique connu, plus qu'une seule valeur seuil, c'est l'évolution des concentrations de peptides natriurétiques qui semble pertinente, permettant

devant une détérioration clinique de la rapporter à une aggravation de l'état hémodynamique ou a contrario parfois à une hypovolémie. Ainsi, comme tout insuffisant cardiaque chronique doit connaître son poids à l'équilibre, par analogie au poids sec des insuffisants rénaux dialysés, il pourrait être intéressant dans l'avenir de déterminer à l'état stable la concentration de peptides natriurétiques.

La valeur médiane du BNP et du NT-proBNP augmente avec l'importance de l'insuffisance cardiaque. Cependant, l'augmentation du NT-proBNP est plus régulière que celle du BNP avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque, ce qui permet une meilleure détection des stades précoces de l'IC par le dosage du NT-proBNP [58, 59].

NT-proBNP et dépistage d'une insuffisance cardiaque latente

Dépistage de patients porteurs d'une dysfonction ventriculaire gauche au sein de populations à risque

Comme le suggèrent les études de Mc Donagh *et al.* avec le BNP [60], et plus récemment avec le NT-proBNP [61], le dosage des facteurs natriurétiques permettrait de détecter dans la population générale l'existence d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche. Cependant, le rapport coût-efficacité de l'utilisation de ce type de dosage dans la population générale reste très faible avec un nombre très limité de patients détectés.

Dans des populations à risque, il semble que la valeur du NT-proBNP soit un marqueur indépendant du pronostic. Dans une étude portant sur plus de 160 diabétiques de type II, Gaede *et al.* ont démontré que le NT-proBNP est un marqueur indépendant de mauvais pronostic. De plus, sa décroissance sous traitement est associée à une diminution du risque de survenue d'événements cardiovasculaires [62].

Point clé 5

Les concentrations de NT-proBNP des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique sont en règle générale inférieures à celles des patients présentant une poussée aiguë.

Pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque chronique chez un patient ambulatoire, la valeur seuil est de 125 ng/L avant 75 ans et de 450 ng/L au-delà.

Le NT-proBNP est un marqueur majeur de pronostic en addition aux marqueurs usuels et est supérieur à la simple classification NYHA.

Facteurs natriurétiques et thérapeutiques anticancéreuses cardiotoxiques

La surveillance cardiaque des patients sous chimiothérapie cardiotoxique constitue le meilleur moyen de prévenir la survenue d'une cardiopathie. Néanmoins, une prédisposition individuelle rentre en ligne de compte. L'évaluation de la fonction cardiaque doit être réalisée avant le début du traitement dans le cadre d'un dépistage, pendant et après la chimiothérapie : elle est basée sur la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).

Les marqueurs biologiques cardiaques comme la troponine I, la troponine T, le BNP et le NT-proBNP ont été évalués dans le dépistage de la cardiotoxicité des chimiothérapies. Les études ont concerné essentiellement les traitements par anthracyclines seules ou associées à d'autres chimiothérapies, voire avec une radiothérapie adjuvante et différents types de cancers essentiellement chez l'adulte. Il n'existe pas de consensus sur l'utilisation de ces marqueurs dans cette application.

Kouloubinis *et al.* ont montré que la concentration en NT-proBNP avant chimiothérapie était équivalente chez les patients cancéreux et les patients sans pathologie cardiaque, alors qu'après chimiothérapie le NT-proBNP augmente jusqu'aux valeurs retrouvées chez les patients avec pathologie cardiaque [63]. Une relation inverse entre la FEVG et le NT-proBNP est aussi retrouvée par ces auteurs, la diminution de NT-proBNP étant plus sensible que la diminution de la FEVG. Cependant, selon Daugaard *et al.* cette relation n'est vérifiée que pour les valeurs de FEVG initialement basses [64].

L'intérêt du dosage du NT-proBNP dans la surveillance des patients sous chimiothérapie a été décrit précisément par l'équipe de Cardinale [65]. Sandri *et al.* ont montré qu'il n'existait chez 66 % des patients aucune augmentation ou une augmentation transitoire du NT-proBNP, alors que chez 33 % des patients la concentration de NT-proBNP augmentait en post chimiothérapie et ne retournait pas à la concentration de base. A un an, la diminution de la FEVG n'est retrouvée que chez les patients n'ayant pas normalisé rapidement le NT-proBNP. L'élévation persistante du NT-proBNP ou du BNP pronostique une insuffisance cardiaque à moyen terme : ces dosages permettraient de sélectionner des sujets à risque nécessitant un suivi cardiologique régulier. Enfin, une étude a montré que le NT-proBNP est plus informatif que la troponine T ou les CKMB dans le suivi des cardiopathies cardiotoxiques [66]. Les questions restant ouvertes sont d'une part, celles concernant la spécificité diastolique ou systolique de l'atteinte cardiaque, le dosage du NT-proBNP ne permettant pas de trancher entre ces deux hypothèses et, d'autre part, la difficulté d'établir des seuils diagnostiques efficaces en fonction de la valeur de la FEVG.

Ainsi, le dosage des peptides natriurétiques ne peut remplacer les mesures de la FEVG et l'évaluation clinique des patients, mais c'est un élément diagnostique et pronostique qui prend sa place dans un suivi global des patients cancéreux.

NT-proBNP et situations difficiles

Embolie pulmonaire

Les peptides natriurétiques, également sécrétés par le ventricule droit, ont intéressé assez tôt les équipes travaillant sur la détermination des facteurs pronostiques de l'embolie pulmonaire.

Binder *et al.* [67] ont montré qu'une concentration de NT-proBNP inférieure à 1 000 ng/L à l'admission permettait d'éliminer avec certitude une issue fatale dans une série de 124 patients (valeur prédictive négative de 100 %). En revanche, une concentration \geq 1 000 ng/L ne permettait pas de prédire la morbi-mortalité de manière indépendante. Au-delà de ce seuil, les auteurs préconisaient de recourir à l'échographie cardiaque pour préciser le pronostic. De façon un peu plus anecdotique, le clinicien pourra parfois évoquer le diagnostic d'embolie pulmonaire devant une augmentation inexplicquée de la concentration des peptides natriurétiques chez un patient se présentant pour une dyspnée isolée. Par contre, il faut garder à l'esprit que l'embolie pulmonaire est une maladie qui peut s'aggraver rapidement et que l'élévation des peptides natriurétiques demande un certain temps estimé entre 1 et 3 heures après l'augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire droite. Ces marqueurs peuvent donc être pris en défaut. De plus, la mise en œuvre de traitements alternatifs à l'anticoagulation comme la thrombolyse reste basée sur la clinique et non sur l'élévation des marqueurs. Le dosage du NT-proBNP n'est donc utile qu'en complément de la clinique et de l'échocardiographie qui gardent toute leur place dans l'évaluation diagnostique et pronostique de cette pathologie.

États de choc

Au cours des états de choc, les concentrations plasmatiques des peptides natriurétiques sont élevées quelle qu'en soit l'étiologie. Une concentration de NT-proBNP supérieure à 16 541 ng/L permet de rattacher un choc à une origine cardiogénique avec une sensibilité de 86 % et une spécificité de 100 % (VPP de 100 % et VPN de 93 %). Quant à une concentration de NT-proBNP supérieure à 3 669 ng/L au cours d'un état de choc, il permet de dépister une dysfonction cardiaque (latente ou patente) avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 100 %

(VPP de 100 %, et VPN de 88 %) [68]. De plus, le NT-proBNP possède une valeur pronostique établie au cours du choc septique [69].

Stratification pronostique dans l'insuffisance cardiaque

Stratification pronostique au cours de l'insuffisance cardiaque droite

Au cours de l'insuffisance cardiaque droite chronique, la valeur pronostique des peptides natriurétiques a été démontrée chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire primitive [70]. L'élévation du NT-proBNP constitue un facteur de mauvais pronostic indépendant après ajustement à la sévérité de l'embolie pulmonaire (massive ou non massive), la troponine, l'âge > 70 ans, le sexe et les antécédents cardiaques [71].

Stratification pronostique au cours de l'insuffisance cardiaque gauche

Au cours de l'insuffisance cardiaque gauche chronique, la valeur pronostique du BNP a été établie dès 1997 par Tsutamoto *et al.* [72] et fait de ce dosage un des marqueurs les plus performants dans la détermination du pronostic des patients présentant une insuffisance cardiaque à fonction systolique d'éjection altérée. Cette valeur pronostique est retrouvée autant chez les patients en insuffisance cardiaque modérée que sévère [73-76], et quelle que soit l'étiologie de la dysfonction ventriculaire gauche. À côté des paramètres fonctionnels classiques, comme la classification de la NYHA et le pic VO₂, et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, le NT-proBNP apparaît le marqueur biologique le plus utile, notamment dans la sélection des candidats à une éventuelle transplantation cardiaque. En effet, au cours de l'étude Val-HeFT [74] ayant inclus 4 300 patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique mais stable, le BNP s'est révélé en analyse multivariée, le plus puissant des marqueurs neurohormonaux pour le pronostic, suivi par la noradrénaline et l'activité rénine.

De même, une corrélation a été établie entre la concentration en NT-proBNP et les scores de survie au cours de l'insuffisance cardiaque chronique ($r = -0,706$), le NT-proBNP apparaissant un puissant marqueur prédictif de détérioration du statut fonctionnel [74]. Bien que le seuil pronostique varie selon les différentes séries et les populations étudiées, une concentration de NT-proBNP inférieure à 300 ng/L est associée à un bon pronostic. En effet, à partir d'une série de 78 patients présentant une insuffisance cardiaque stable, suivis en moyenne

398 jours, Koglin *et al.* ont démontré que la concentration de NT-proBNP a une valeur pronostique supérieure à la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, de la VO₂ et même du *heart failure survival score* [75].

La concentration plasmatique de NT-proBNP constitue également un facteur prédictif indépendant de sévérité de l'insuffisance cardiaque aiguë. Plusieurs études ont montré que l'élévation du NT-proBNP à l'admission d'un patient en insuffisance cardiaque décompensée était un facteur indépendant de morbi-mortalité [77, 78]. Dans une série de 34 patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë, O'Brien *et al.* ont mesuré le NT-proBNP à l'admission et à la sortie des patients [79]. Au cours d'un suivi d'un an, où 19 patients sont décédés et 8 ont présenté une nouvelle poussée d'insuffisance cardiaque aiguë, la valeur du NT-proBNP de sortie s'est révélée supérieure à celle à l'admission pour prédire le risque de décès ou de nouvelle décompensation cardiaque (courbe ROC 0,87 vs 0,70). Le dosage du BNP ou du NT-proBNP de sortie possède donc une valeur pronostique supérieure au dosage à l'admission dans la détermination du devenir à moyen et long terme de l'insuffisance cardiaque. Comme la classification de la NYHA, les concentrations du BNP ou du NT-proBNP doivent donc être mesurées à l'état stable.

Enfin, Bayés-Genis *et al.* [80, 81], ont montré que l'évolution des concentrations de NT-proBNP entre la 24^e heure et le 7^e jour permettait de prédire l'évolution des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque. Les patients ayant une diminution lors d'une hospitalisation d'au moins 30 % par rapport à leur concentration à l'admission ont un pronostic plus favorable [1] (*figure 4*).

NT-proBNP et maladie coronaire

En cas de syndrome coronarien aigu ou de nécrose myocardique, les peptides natriurétiques ne sont pas sécrétés par la zone nécrosée ou ischémisée car leur sécrétion

Point clé 6

Chez les patients dyspnéiques, la concentration de NT-proBNP apporte des informations pronostiques quelle que soit la cause de la dyspnée, y compris dans l'embolie pulmonaire.

Le dosage systématique de ce marqueur à l'admission d'un patient dyspnéique est donc recommandé. Le seuil pronostique à court terme est de 5 000 ng/L alors qu'une concentration de 1 000 ng/L semble plus adaptée pour un suivi à moyen terme.

Point clé 7

Dans l'insuffisance cardiaque décompensée, la valeur de NT-proBNP est un des marqueurs pronostiques indépendants les plus puissants. Le NT-proBNP diminue rapidement en cas d'insuffisance cardiaque aiguë répondant de manière favorable au traitement. La mesure des concentrations de NT-proBNP et de sa variation apporte des informations pronostiques importantes : une diminution d'au moins 30 % ou une concentration de NT-proBNP < 4 000 ng/L à la sortie indiquent un pronostic favorable.

nécessite auparavant une chaîne de synthèse protéique active [82]. Bien que les mécanismes d'élévation des peptides natriurétiques dans les syndromes coronariens aigus ne soient pas encore totalement identifiés, certaines hypothèses impliquent des médiateurs tels l'IL-6 ou la cardiotrophine-1 dans la stimulation de la synthèse des peptides natriurétiques, pour expliquer leur augmentation dans des situations d'ischémie spontanée ou provoquée sans nécrose détectable, en particulier sans augmentation mesurable de troponine. Sur un plan physiopathologique, la valeur du NT-proBNP diffère donc totalement de celle de la troponine ou des CPK, ces derniers étant un reflet de la zone nécrosée.

Stratification du risque dans les syndromes coronariens aigus

De nombreuses études ont établi le pouvoir pronostique du NT-proBNP dans les syndromes coronariens aigus (SCA), le plus souvent avec une puissance supérieure aux autres critères classiques comme le dosage de la troponine. À partir d'une méta-analyse réalisée en 2003, Galvani *et al.* [83] démontrent la puissance pronostique du NT-proBNP pour prédire la mortalité dans les syndromes coronariens aigus avec ou sans sus-décalage du segment ST, à court terme (Hazard Ratio de 3,38) et à long terme (Hazard Ratio de 4,31 ; $p < 0,00001$). En revanche, cette puissance pronostique ne s'applique pas à la récurrence d'événements ischémiques et d'infarctus non mortels, ce qui paraît logique compte tenu du mécanisme de sécrétion. L'étude GUSTO-IV (*A Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries*) réalisée sur une cohorte de 7 800 patients non-ST+, démontre que le NT-proBNP permet d'une part, une stratification du risque de décès (*figure 5*) et, d'autre part, une sélection des patients qui tireront le meilleur bénéfice d'une revascularisation précoce. L'impact du dosage des peptides natriurétiques sur le choix des différentes stratégies thérapeutiques est encore discuté [84, 85]. Dans le travail de James *et al.*, le

NT-proBNP en association avec un sous-décalage du segment ST était plus étroitement corrélé à la mortalité à 1 an que la troponine, la CRP ou la clairance de la créatinine. L'association des biomarqueurs troponine et NT-proBNP permet la meilleure prévision du pronostic des patients. Ainsi, dans une population de 6 809 patients, la mortalité à 1 an passait de 0,3 % dans le quartile inférieur (NT-proBNP ≤ 237 ng/L et TnT $< 0,01$ $\mu\text{g/L}$) à 25,7 % dans le quartile supérieur (NT-proBNP $> 1 869$ ng/L et TnT $> 0,47$ $\mu\text{g/L}$). Plus récemment, Ndrepepa *et al.* [86] retrouvent, après dilatation endoluminale dans une cohorte de 493 patients présentant un SCA non-ST+, une valeur pronostique sur la mortalité à long terme du

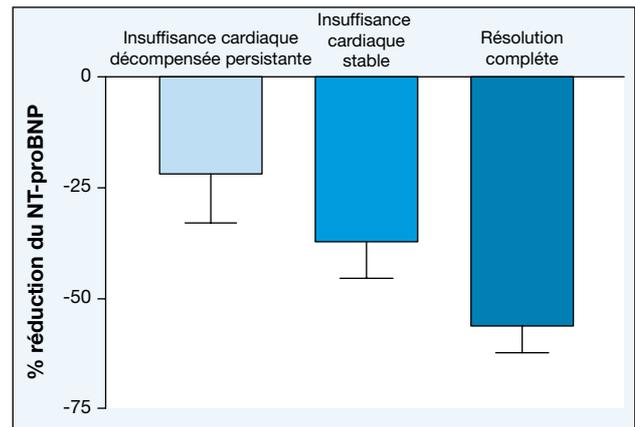


Figure 4. Variations (entre J0 et J7) du NT-proBNP chez des patients hospitalisés pour OAP ou décompensation cardiaque. Les diminutions de concentration de NT-proBNP sont significativement plus importantes chez les patients ayant eu une résolution complète que chez ceux ayant eu une réponse insuffisante aux traitements (d'après [80]).

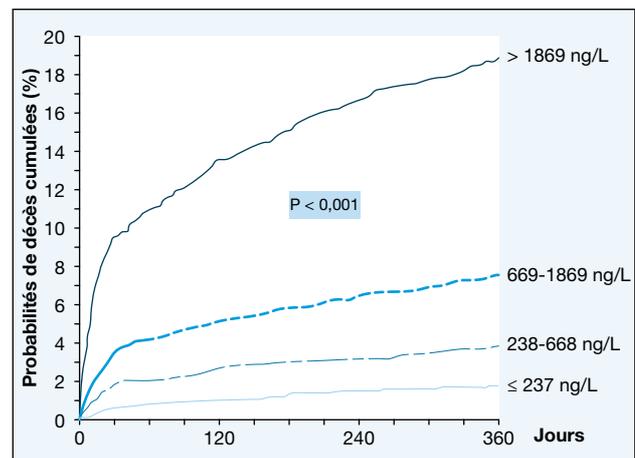


Figure 5. Courbes de survie (Kaplan-Meier) montrant la probabilité cumulée de décès pendant 1 an en fonction des quartiles de NT-proBNP suite à un SCA (d'après [85]).

NT-proBNP dosé à l'admission. Cependant, ils trouvent une puissance pronostique inférieure à l'âge ou à la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

NT-proBNP et angor stable

Dans une étude prospective portant sur 987 patients atteints d'angor stable et suivis pendant en moyenne 3,5 ans, Bibbins-Domingo *et al.* [87] ont démontré que le NT-proBNP est un facteur pronostique indépendant de décès et d'évènement cardiovasculaire, même en l'absence d'anomalie échocardiographique des fonctions ventriculaires gauches systoliques ou diastoliques. Cette étude illustre le fait que l'augmentation du NT-proBNP dans ce contexte relève probablement d'un mécanisme différent des forces d'étirement des fibres myocardiques responsables des valeurs élevées de peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque.

NT-proBNP et remodelage ventriculaire gauche

Plusieurs études se sont intéressées au lien entre la concentration de NT-proBNP et le remodelage. Le remodelage est un mécanisme actif potentiellement délétère pouvant favoriser une dysfonction ventriculaire gauche parfois sévère. Il peut apparaître dans les semaines ou les mois suivant un infarctus du myocarde. Actuellement, l'échographie cardiaque est le meilleur examen pour prédire et étudier le remodelage mais l'échographie initiale ne donne pas toutes les informations. Après un infarctus du myocarde, le paramètre le plus puissant pour prédire le *wall motion index* (WMI) à 4,5 jours (médiane) et à 50 jours (médiane) est le dosage du NT-proBNP réalisé entre la 73^e et la 120^e heure [88]. La concentration de NT-proBNP est bien corrélée à la fonction ventriculaire gauche. Les patients décédés ou ayant une dysfonction systolique du ventricule gauche avaient une concentration de NT-proBNP plus élevée que les autres. Une concentration inférieure à 2 029 ng/L est en faveur d'une évolution favorable (VPN = 91 %) [88].

NT-proBNP et optimisation thérapeutique

La prise en charge et le suivi des patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique deviennent progressivement plus complexes. En quelques décennies, le clinicien est passé des seules données issues de l'examen clinique et de l'interrogatoire à l'échographie, aux tests de capacité fonctionnelle comme la mesure de la VO₂ max et enfin à la mesure de l'activation neurohormonale estimée par la mesure des concentrations en peptides natriurétiques. Le challenge actuel consiste à déterminer

Point clé 8

Le NT-proBNP est un facteur pronostique important et indépendant dans la maladie coronarienne stable ou instable. Chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu, une concentration de NT-proBNP > 250 ng/L est un élément de mauvais pronostic.

si ces dosages peuvent conduire à optimiser la thérapeutique comme par analogie, le dosage de l'INR pour le traitement par antivitamine K.

Insuffisance cardiaque aiguë ou décompensée

L'intérêt du suivi du patient insuffisant cardiaque hospitalisé est de deux types : d'une part, estimer le pronostic intrahospitalier du patient et sa réponse au traitement médical instauré durant l'hospitalisation et, d'autre part, estimer le pronostic à court terme après sa sortie du centre hospitalier : c'est le domaine d'application du dosage dit de « discharge » ou de sortie.

Le caractère pronostique du NT-proBNP dans les suites d'un OAP est largement documenté. La variation de la concentration de NT-proBNP au cours du séjour hospitalier apparaît comme étant bien corrélée à l'évolution clinique, une diminution moyenne de 56 % étant associée à une résolution considérée comme complète de la poussée d'insuffisance cardiaque aiguë [80] (*figure 2*). La concentration de NT-proBNP à l'admission a un rôle pronostique majeur à court et moyen terme à la suite d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. En particulier, pour Kirk *et al.* le taux de décès est corrélé de façon linéaire à la concentration en NT-proBNP, quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection chez les patients ayant un NT-proBNP entre 400 pmol/L (3 384 ng/L) et 8 103 pmol/L (68 550 ng/L) à l'admission [78]. Par contre, pour d'autres auteurs c'est la variation de NT-proBNP qui serait le facteur pronostique majeur [89].

Plusieurs études mettent en avant une diminution importante du NT-proBNP lors de traitements intensifs par des inotropes positifs comme le levosimendan ou par des thérapeutiques comme le nésiritide (BNP recombinant), comparativement aux traitements usuellement utilisés dans l'insuffisance cardiaque aiguë [90, 91]. Cependant, ces thérapeutiques n'ont pas prouvé de supériorité claire par rapport aux thérapeutiques « classiques ». Il est donc difficile de déterminer s'il est nécessaire de modifier la thérapeutique en cas de persistance de concentrations élevées de NT-proBNP lors du séjour hospitalier.

La fréquence optimale de la répétition des dosages n'est pas tranchée mais Wu *et al.* ont mis en évidence l'absence

d'information apportée par la réalisation de dosages quotidiens de NT-proBNP dans l'insuffisance cardiaque aiguë [92]. Actuellement, il semble donc qu'il faille raisonnablement s'en tenir à un dosage à l'admission pour l'aide au diagnostic et un dosage à la sortie du patient à visée pronostique. A contrario, il n'est pas utile de multiplier les dosages intrahospitaliers. Faut-il pour autant modifier notre prise en charge à la sortie du centre hospitalier du fait de l'existence d'une concentration élevée de peptides natriurétiques ? La tentation est forte mais il n'existe pas encore d'étude randomisée permettant de l'affirmer.

Insuffisance cardiaque chronique

Dans une étude pilote monocentrique en 2000, Troughton *et al.* ont cherché à déterminer si le NT-proBNP pouvait permettre d'identifier les patients devant bénéficier d'une « intensification thérapeutique » à l'image de ce que permet le suivi des marqueurs dans les pathologies cancéreuses. Dans son étude qui partait d'un point de vue très novateur quelques années après la découverte de cette famille de peptides, Troughton *et al.* ont démontré qu'un suivi basé sur le dosage du NT-proBNP (objectif : 200 pmol/L soit 1 692 ng/L) diminuait le critère combiné « décès toutes causes », « hospitalisations » et « poussées d'insuffisance cardiaque » par rapport à un suivi classique n'utilisant pas les dosages de peptides natriurétiques [93] (figure 6). Cependant, le faible effectif des patients inclus et l'utilisation de doses massives de diurétiques associés au faible taux de prescription de bêtabloquants ne permettaient pas de conclure définitivement. L'étude BATTLES-CARED [94] réalisée par la même équipe toujours de façon monocentrique a comparé trois bras. Dans le bras « suivi usuel », les patients étaient suivis selon les habitu-

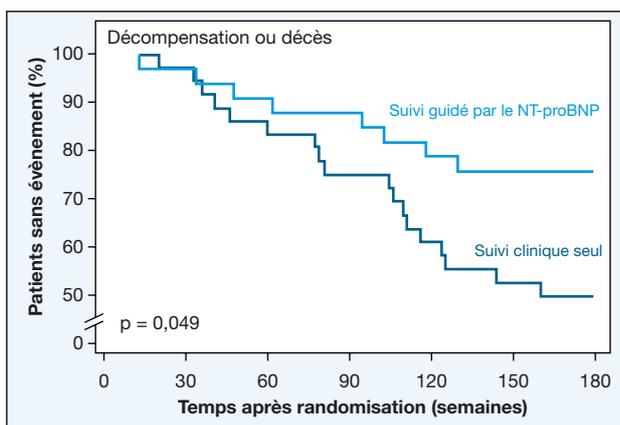


Figure 6. Comparaison d'une stratégie thérapeutique guidée par le NT-proBNP et d'une stratégie de prise en charge guidée par la clinique et les examens usuels (clinique, ECG, échographie). Courbe de Kaplan-Meier représentant le temps entre le premier évènement et l'évènement suivant ou le décès (d'après [93]).

des locales principalement basées sur le médecin généraliste ; dans le bras « suivi intensif clinique » les cliniciens devaient se baser sur un score de congestion et sur un algorithme de traitement spécifique distinct des recommandations européennes. Enfin, dans le bras « suivi thérapeutique », les cliniciens devaient se baser sur la clinique et sur la concentration de NT-proBNP (valeur à atteindre de 1 300 ng/L). Les résultats préliminaires présentés oralement au congrès de l'ESC 2007, confirment les données de l'étude pilote avec réduction de morbi-mortalité chez les patients âgés de moins de 75 ans. En se basant sur les études précédemment citées, le rythme de dosage proposé dans le suivi de l'insuffisance cardiaque est de 3 mois en 3 mois en association à un examen clinique et éventuellement une échographie qui ne peut être remplacée par le dosage du NT-proBNP, ces deux éléments apportant des renseignements complémentaires lors de l'adaptation thérapeutique.

L'intérêt du NT-proBNP dans le suivi thérapeutique chez les sujets de moins de 75 ans a été confirmé par les résultats de l'étude TIME-CHF présentés lors de l'ESC 2008 (« TIME-CHF » ESC 2008 Hot Line I ; Abstract 230). Par contre, dans le groupe de sujets âgés de plus de 75 ans (âge moyen de 82 ans), cette étude ne confirme pas l'intérêt pronostique de ce dosage.

Appréciation du risque opératoire avant une chirurgie non cardiaque

L'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche ou d'une insuffisance cardiaque majeure le risque opératoire d'une chirurgie majeure non cardiaque. La détermination des concentrations plasmatiques de peptides natriurétiques en préopératoire pourrait améliorer la stratification du risque chez ces patients. En effet, plusieurs articles ont rapporté la valeur pronostique des concentrations préopératoires en NT-proBNP, notamment chez les patients nécessitant une chirurgie vasculaire majeure. Ces valeurs représentent un facteur prédicteur indépendant de complications cardiaques postopératoires. Cependant la valeur seuil au-dessus de laquelle le risque de complications cardiaques est significativement majoré reste discutée, variant selon les auteurs de 308 ng/L [95] à 450 ng/L [96] ou 533 ng/L [97].

Études médicoéconomiques

A l'heure où la dimension économique de la pratique médicale prend de plus en plus d'importance, l'utilisation des peptides natriurétiques pourrait diminuer le coût de

Point clé 9

La concentration de NT-proBNP diminue sous l'effet de toutes les thérapeutiques validées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; aldactone, β -bloquants au long cours, réadaptation et stimulation biventriculaire).

Il existe une augmentation transitoire de la concentration de NT-proBNP lors de l'instauration du traitement par β -bloquants qui ne reflète pas forcément une intolérance à cette famille thérapeutique.

Dans le futur, cibler une diminution des concentrations en peptides natriurétiques permettra probablement d'optimiser l'utilisation des thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque.

prise en charge du patient dyspnéique. Ainsi, l'équipe de Siebert *et al.* [98] a démontré que l'utilisation optimale du NT-proBNP permet une économie de 474 \$ US (environ 360 €) par patient dyspnéique se présentant dans un service d'accueil des urgences. L'analyse de l'impact économique du dosage du NT-proBNP est actuellement limitée par le nombre restreint des études portant spécifiquement sur cet axe d'analyse. Plusieurs analyses post hoc de l'étude BASEL ont démontré que l'utilisation du BNP aux urgences s'accompagnait d'une diminution des coûts liés à l'insuffisance cardiaque en intrahospitalier via en particulier une prise en charge plus rapide et une sortie plus précoce du centre hospitalier. Pour ce qui est du dosage du NT-proBNP, l'étude IMPROVE CHF [99] publiée en 2007 chez 500 patients a démontré que son utilisation au sein de sept services d'urgences permettait d'améliorer considérablement la prise en charge avec une diminution significative de la durée de séjour aux urgences (5,6 heures pour le groupe NT-proBNP vs 6,3 heures pour le groupe contrôle $p = 0,031$) et une diminution de près de 20 % des coûts de prise en charge par patient (5 180 \$ canadiens par patient dans le groupe NT-proBNP versus 6 129 \$ dans le groupe contrôle $p = 0,023$) en tenant compte du surcoût induit par le

Point clé 10

L'utilisation raisonnée du NT-proBNP permet de diminuer les coûts, optimise l'utilisation des ressources hospitalières et pourrait réduire les événements secondaires majeurs au cours du séjour hospitalier pour insuffisance cardiaque aiguë ou décompensée.

dosage biologique. Actuellement, il est donc clair que l'utilisation du dosage des peptides natriurétiques dans le cadre des urgences est un élément qui au-delà de son intérêt clinique dans la prise en charge médicale permet aux centres hospitaliers d'améliorer leurs performances économiques. Pour ce qui est de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique, il n'existe pas actuellement d'étude permettant d'évaluer l'impact économique de ce dosage. Cependant l'impact majeur en termes de réduction d'hospitalisation retrouvé dans les différentes études permet de poser l'hypothèse d'une réduction des coûts au cours du suivi de l'insuffisance cardiaque chronique.

Conclusion

Le NT-proBNP est un marqueur dont l'utilité diagnostique et pronostique dans l'insuffisance cardiaque est largement documentée. À ce titre, son utilisation doit être intégrée à la pratique médicale quotidienne et nécessite comme toujours une indispensable phase d'expérience et un minimum de connaissance. Son utilité ne se limite pas aux patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë. En effet, de plus en plus de données étayent son intérêt dans l'optimisation thérapeutique chez les patients insuffisants cardiaques chroniques ou dans le dépistage du remodelage ventriculaire post-infarctus, par exemple. Plusieurs applications nouvelles sont en cours de développement comme dans l'insuffisance coronaire ou le suivi de population à risque.

Remerciements. Les auteurs tiennent à remercier la Société Roche pour le support logistique apporté à la réalisation de ce travail.

Références

1. Januzzi Jr. JL, Richards MR. An international consensus statement regarding amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide testing: the international NT-proBNP consensus panel. *Am J Cardiol* 2008 ; 101 (Suppl) : S1-96.
2. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004 ; 6 : 257-60.
3. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988 ; 332 : 78-82.
4. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol* 2008 ; 101 : 3-8.
5. Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 1307-11.
6. Chen HH, Burnett JC. The natriuretic peptides in heart failure : diagnostic and therapeutic potentials. *Proc Assoc Am Physicians* 1999 ; 111 : 406-16.

7. Hall C. NT-ProBNP : the mechanism behind the marker. *J Card Fail* 2005 ; 11 (5 Suppl.) : S81-3.
8. Goetze JP, Gore A, Moller CH. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J* 2004 ; 18 : 1928-30.
9. Seilhamer JJ, Arfsten A, Miller JA, Lundquist P, Scarborough RM, Lewicki JA, et al. Human and canine gene homologs of porcine brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1989 ; 165 : 650-8.
10. Rehemudula D, Nakayama T, Soma M, Takahashi Y, Uwabo J, Sato M, et al. Structure of the type B human natriuretic peptide receptor gene and association of a novel microsatellite polymorphism with essential hypertension. *Circ Res* 1999 ; 84 : 605-10.
11. 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.
12. Bentzen H, Pedersen RS, Pedersen HB, Nyvad O, Pedersen EB. Abnormal rhythmic oscillations of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2003 ; 104 : 303-12.
13. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hillege HL, Boomsma F, van Veldhuisen DJ. Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure : a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP. *Eur J Heart Fail* 2005 ; 7 : 81-6.
14. Wu AH. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure : the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J* 2006 ; 152 : 828-34.
15. Liang F, O'Rear J, Schellenberger U, Tai L, Lasecki M, Schreiner GF, et al. Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49 : 1071-8.
16. Brandt I, Lambeir AM, Ketelslegers JM, Vanderheyden M, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV converts intact B-type natriuretic peptide into its des-SerPro form. *Clin Chem* 2006 ; 52 : 82-7.
17. Pankow K, Wang Y, Gembardt F, Krause E, Sun X, Krause G, et al. Successive action of meprin A and neprilysin catabolizes B-type natriuretic peptide. *Circ Res* 2007 ; 26 (101) : 875-82.
18. Ala-Kopsala M, Magga J, Peuhkurinen K, Leipälä J, Ruskoaho H, Leppälä J, et al. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides. *Clin Chem* 2004 ; 50 : 1576-88.
19. Luckenbill KN, Christenson RH, Jaffe AS, Mair J, Ordonez-Llanos J, Pagani F, et al. Cross-reactivity of BNP, NT-proBNP, and proBNP in commercial BNP and NT-proBNP assays : preliminary observations from the IFCC Committee for standardization of markers of cardiac damage. *Clin Chem* 2008 ; 54 : 619-21.
20. Ruppé E, Aubert C, Capeau J, Lefèvre G. Dosage du BNP et du NT-proBNP : influence de l'étape pré-analytique. *Immunoanal Biol Spec* 2005 ; 20 : 78-85.
21. Cauliez B, Berthe MC, Lavoinne A. Le BNP : aspects physiologiques, biologiques et cliniques. *Ann Biol Clin (Paris)* 2005 ; 63 : 15-25.
22. Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, Mair J, Wu AH, Tate J, et al. Committee on standardization of markers of cardiac damage of the IFCC. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem* 2005 ; 51 : 486-93.
23. Shimizu H, Aono K, Masuta K. Degradation of human brain natriuretic peptide (BNP) by contact activation of blood coagulation system. *Clin Chim Acta* 2001 ; 305 : 181-6.
24. Shimizu H, Aono K, Masuta K, Asada H, Misaki A, Teraoka H. Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human blood samples. *Clin Chim Acta* 1999 ; 285 : 169-72.
25. Yeo KT, Wu AH, Apple FS. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003 ; 338 : 107-15.
26. Rawlings ML, Owen WE, Roberts WL. Performance characteristics of four automated natriuretic peptide assays. *Am J Clin Pathol* 2005 ; 123 : 439-45.
27. Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC. Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Eur J Heart Fail* 2004 ; 15 : 365-8.
28. Benoit MO, Dautezac F, Taccoen M, Paul J-L. Évaluation des performances analytiques du dosage du NT-proBNP sur automate d'immunoanalyse Dimension® RxL-HM (Dade Behring). *Ann Biol Clin (Paris)* 2005 ; 63 : 411-6.
29. Clerico A, Prontera C, Emdin M, Passino C, Storti S, Poletti R, et al. Analytical performance and diagnostic accuracy of immunometric assays for the measurement of plasma B-type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP. *Clin Chem* 2005 ; 51 : 445-7.
30. Goetze JP. Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides : the endocrine heart revisited. *Clin Chem* 2004 ; 50 : 1503-10.
31. Prontera C, Storti S, Emdin M. Comparison of a fully automated immunoassay with a point-of-care testing method for B-type natriuretic peptide. *Clin Chem* 2005 ; 51 : 1274-6.
32. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : 1590-5.
33. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004 ; 109 : 594-600.
34. Bayes-Genis A, DeFilippi C, Januzzi JL. Understanding amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in obesity. *Am J Cardiol* 2008 ; 101 : 89-94.
35. Schou M, Gustafsson F, Kistorp CN, Corell P, Kjaer A, Hildebrandt PR. Effects of body mass index and age on N-terminal pro brain natriuretic peptide are associated with glomerular filtration rate in chronic heart failure patients. *Clin Chem* 2007 ; 53 : 1928-35.
36. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RR, Lainchbury JG, Richards AM, Ordoñez-Llanos J, et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 400-7.
37. Goetze JP, Jensen G, Møller S, Bendtsen F, Rehfeld JF, Henriksen JH. BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney. *Eur J Clin Invest* 2006 ; 36 : 8-15.
38. Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, Dawson EA, Yoshiga CC, Nielsen HB, et al. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol* 2005 ; 99 : 1676-80.
39. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander J, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. 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.
40. Luchner A, Hengstenberg C, Löwel H, Trawinski J, Baumann M, Riegger GA, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction : a marker of cardio-renal function. *Hypertension* 2002 ; 39 : 99-104.
41. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Nusbaumer C, Zeller T, Staub D, 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.

42. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, *et al.* Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement : results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : 91-7.

43. De Filippi CR, Fink JC, Nass CM. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 35-44.

44. van Kimmenade RR, Januzzi Jr. JL, Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards AM, *et al.* Amino-terminal pro-brain natriuretic Peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure : redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 48 : 1621-7.

45. Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, Desmoulins D, Ekindjian OG. 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.

46. Cowie M, Struthers A, Wood D. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997 ; 350 : 1347-51.

47. Davis M, Espiner E, Richards G. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994 ; 343 : 440-4.

48. Januzzi Jr. JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, *et al.* The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005 ; 95 : 948-54.

49. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordoñez-Llanos J, Santalo-Bel M, *et al.* NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure : an international pooled analysis of 1256 patients : the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 330-7.

50. Van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi Jr. JL. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol* 2006 ; 98 : 386-90.

51. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowsk P, Poole-Wilson PA, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 : the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2008 ; 29 : 2388-442.

52. Remme WJ, Swedberg K. ESC Guidelines : Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 1527-60.

53. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giacone G, *et al.* Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease : role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001 ; 76 : 1111-9.

54. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Ennezat PV, Chavelas C, *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.

55. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail* 2004 ; 6 : 63-70.

56. Tang WH, Girod JP, Lee MJ. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation* 2003 ; 108 : 2964-9.

57. Gustafsson F, Badskjaer J, Hansen FS, Poulsen AH, Hildebrandt P. Value of N-terminal proBNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography. *Heart Drug* 2003 ; 3 : 141-6.

58. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chim Acta* 2004 ; 341 : 41-8.

59. Prontera C, Emdin M, Zucchelli GC, Ripoli A, Passino C, Clerico A. Analytical performance and diagnostic accuracy of a fully-automated electrochemiluminescent assay for the N-terminal fragment of the pro-peptide of brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy : comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. *Clin Chem Lab Med* 2004 ; 42 : 37-44.

60. Mc Donagh T, Robb S, Murdoch D. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998 ; 351 : 9-13.

61. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure : a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004 ; 6 : 269-73.

62. Gaede P, Hildebrandt P, Parving HH. NT-proBNP as a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria plasma. *Diabetologia* 2005 ; 48 : 156-63.

63. Kouloubinis A, Kaklamanis L, Ziras N, Sofroniadou S, Makaritsis K, Adamopoulos S, *et al.* ProANP and NT-proBNP levels to prospectively assess cardiac function in breast cancer patients treated with cardiotoxic chemotherapy. *Int J Cardiol* 2007 ; 122 : 195-201.

64. Daugaard G, Lassen U, Bie P, Pedersen EB, Jensen KT, Abildgaard U, *et al.* Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2005 ; 7 : 87-93.

65. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy : a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005 ; 51 : 1405-10.

66. Horacek JM, Pudil R, Jebavy L, Tichy M, Zak P, Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with biochemical markers. *Exp Oncol* 2007 ; 29 : 309-13.

67. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, *et al.* N-Terminal Pro-Brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005 ; 112 : 1573-9.

68. Baixas C, Pathak A, Mucke F, *et al.* BNP and NT-proBNP as new markers of cardiac dysfunction in patients with shock. *Circulation* 2003 ; 108 [iv-317 (abst 1494)].

69. Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, Odouze C, Forel JM, Barrau K, *et al.* NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 1001-7.

70. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *J Cardiol* 2001 ; 37 : 110-1.

71. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, *et al.* Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : 764-70.
72. Tsutomoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999 ; 20 : 1799-807.
73. Stanek B, Frey B, Hülsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juraneck J, *et al.* Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 38 : 436-42.
74. Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, *et al.* For the Val-HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004 ; 25 : 292-9.
75. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von-Scheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 38 : 1934-41.
76. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 1735-43.
77. Fischer C, Berry C, Blue L, Morton JJ, McMurray J. N-terminal pro-B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart* 2003 ; 89 : 879-81.
78. Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog TM, Boesgaard S, *et al.* N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function : data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004 ; 6 : 335-41.
79. O'Brien RJ, Squire IB, Demme B, Davies JE, Ng LL. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 2003 ; 5 : 499-506.
80. Bayés-Genis A, Santaló-Bel M, Zapico-Muñoz E, López L, Cotes C, Bellido J, *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.
81. Bayés-Genis A, Pascual-Figal D, Fabregat J, Domingo M, Planas F, Casas T, *et al.* Serial NT-proBNP monitoring and outcomes in outpatients with decompensation of heart failure. *Int J Cardiol* 2007 ; 120 : 338-43.
82. Rautureau Y, Baxter GF. Acute actions of natriuretic peptides in coronary vasculature and ischaemic myocardium. *Curr Pharm Des* 2004 ; 10 : 2477-82.
83. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail* 2004 ; 6 : 327-33.
84. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, *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.
85. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, *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.
86. Ndrepepa G, Braun S, Mehili J, Niemöller K, Schömig A, Kastrati A. A prospective cohort study of prognostic power of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol* 2007 ; 96 : 30-7.
87. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AH, Schiller NB, Wholley MA. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *JAMA* 2007 ; 297 : 169-76.
88. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, Davies JE, *et al.* Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2000 ; 21 : 1514-21.
89. Bettencourt P. NT-proBNP and BNP : biomarkers for heart failure management. *Eur J Heart Fail* 2004 ; 6 : 359-63.
90. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Borgeson DD, Burnett Jr. JC, Jaffe AS. Biomarker responses during and after treatment with nesiritide infusion in patients with decompensated chronic heart failure. *Clin Chem* 2005 ; 51 : 569-77.
91. Gegenhuber A. Time course of BNP and NT-proBNP changes in patients with decompensated heart failure. *Clin Chem* 2004 ; 50 : 454-6.
92. Wu AH, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004 ; 6 : 355-8.
93. Troughton RW, Rampton CM, Yandle TG. Treatment of heart failure guided by plasma amino terminal brain natriuretic peptide concentration. *Lancet* 2000 ; 355 : 1126-30.
94. Lainchbury JG, Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Hamid A, Nicholls MG, *et al.* NTproBNP-guided drug treatment for chronic heart failure : design and methods in the "BATTLESCARRED" trial. *Eur J Heart Fail* 2006 ; 8 : 532-8.
95. Rajagopalan S, Croal BL, Bachoo P, Hillis GS, Cuthbertson BH, Brittenden J. N-terminal pro B-type natriuretic peptide is an independent predictor of postoperative myocardial injury in patients undergoing major vascular surgery. *J Vasc Surg* 2008 ; 48 : 912-7.
96. Yeh HM, Lau HP, Lin JM, Sun WZ, Wang MJ, Lai LP. Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of cardiac risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. *Br J Surg* 2005 ; 92 : 1041-5.
97. Feringa HH, Bax JJ, Elhendy A, de Jonge R, Lindemans J, Schouten O, *et al.* Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with postoperative cardiac events in patients undergoing surgery for abdominal aortic aneurysm or leg bypass. *Am J Cardiol* 2006 ; 98 : 111-5.
98. Siebert U, Januzzi Jr. JL, Beinfeld MT, Cameron R, Gazelle GS. Cost-effectiveness of using N-terminal pro-brain natriuretic peptide to guide the diagnostic assessment and management of dyspneic patients in the emergency department. *Am J Cardiol* 2006 ; 98 : 800-5.
99. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H, Canadian Multicenter Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure (IMPROVE-CHF) Study Investigators. 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.