

BNP et NT-proBNP : valeurs de référence et seuils décisionnels

J. TEIXEIRA (1), M. GUILLAUME (2), E. NELLESSEN (3), J-P. CHAPPELLE (4)

RESUME : Les peptides natriurétiques, en particulier BNP et NT-proBNP, sont de plus en plus utilisés comme tests de screening chez les patients avec suspicion d'insuffisance cardiaque (IC), afin d'éviter de recourir d'emblée à des examens spécialisés coûteux tels que l'échocardiographie. Très performants pour la valeur prédictive élevée d'un résultat négatif, permettant ainsi d'exclure l'IC chronique avec une forte probabilité, ces biomarqueurs sont également reconnus pour leur intérêt diagnostique dans cette pathologie. Des taux élevés de peptides natriurétiques sont corrélés avec un risque accru d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire et de décès. La stratification du risque chez les patients présentant une insuffisance cardiaque est facilitée par l'utilisation de seuils décisionnels «bas» et «élevé», pour lesquels différentes valeurs ont été proposées dans la littérature. Le présent article a pour objet de faire le point sur le positionnement des seuils décisionnels eu égard aux valeurs de référence de NT-proBNP déterminées dans la population résidant en Province de Liège (Belgique). Les données ont été analysées en fonction de l'âge et du sexe des sujets, deux des facteurs majeurs de variation des concentrations plasmatiques des peptides natriurétiques.

MOTS-CLÉS : *Insuffisance cardiaque - Peptides natriurétiques - BNP et NT-proBNP - Valeurs de référence - Seuils décisionnels*

INTRODUCTION

Les peptides natriurétiques forment une famille de peptides bioactifs dont le rôle majeur est de participer au maintien de l'homéostasie de la balance hydroélectrolytique. Parmi les membres de cette famille, le facteur natriurétique de type B (BNP) est un antagoniste du système rénine-angiotensine. Ses principales propriétés sont, outre la réduction des résistances vasculaires périphériques, de diminuer la pression artérielle et de favoriser la natriurèse et la diurèse. BNP est le peptide natriurétique le plus couramment utilisé en routine clinique comme marqueur neurohormonal.

En terme d'expression tissulaire, BNP est plus abondant dans les oreillettes cardiaques que dans les ventricules. Cependant, en raison de la masse plus importante des ventricules, 70% de la

BNP AND NT-PROBNP : REFERENCE VALUES AND CUTOFF LIMITS
SUMMARY : Natriuretic peptides, particularly BNP and NT-proBNP, are increasingly used as screening test in patients with symptoms suggestive of heart failure (HF). Due to their high negative predictive values, natriuretic peptide determinations allow to exclude chronic HF with great certainty and to identify patients for whom echography is not necessary. These biomarkers are also useful for diagnostic purposes, high plasma levels being related to an increased risk of cardiovascular hospitalisation and death. Risk stratification in patients with HF symptoms is based on "low" and "high" cut-off limits, for which different values have been proposed. The aim of this paper is to discuss the delineation of the decision limits and the intermediate grey zone in comparison to NT-proBNP reference values obtained in a representative group of subjects living in the Liège area (Belgium). Data were analysed in relation to age and gender, two of the main parameters influencing the natriuretic peptide plasma levels.

KEYWORDS : *Cardiac failure - Natriuretic peptides - BNP and NT-proBNP - Reference values - Decision limits*

production cardiaque est d'origine ventriculaire dans les conditions normales (1). BNP est produit par les cardiomyocytes des oreillettes et des ventricules en réponse à une augmentation de la pression pariétale et de l'étirement des fibres myocardiques (2). Ces phénomènes peuvent être la conséquence d'une augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, comme c'est le cas dans l'insuffisance cardiaque.

La libération du BNP dans le flux sanguin par les myocytes ventriculaires est exclusivement régulée par la modulation de sa synthèse mettant en œuvre des mécanismes transcriptionnels, et non par le contrôle de l'exocytose de protéines déjà produites et stockées dans les vésicules (3). Au niveau auriculaire pourtant, des vésicules de stockage sont décrites, mais elles ne participent que modérément à la libération du BNP dans le flux sanguin. Ce type de régulation implique une néosynthèse des transcrits et donc celle de BNP lors d'une stimulation, avec comme conséquence un certain temps de latence avant de voir cette neurohormone apparaître dans le sang.

Le gène dont l'expression conduit au BNP code initialement pour un précurseur, une protéine de 134 acides aminés (AA), le pré-proBNP1-134, transformé par protéolyse en proBNP1-108 (108 AA). Ce dernier est une glycoprotéine O-glyco-

(1) Chef de Laboratoire Adjoint, (4) Professeur, Chef de Service, Service de Chimie Médicale, CHU de Liège.

(2) Professeur, Ecole de Santé Publique, Université de Liège.

(3) Chef de clinique, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

sylée, qui sous l'action de protéases, comme la furine et la corine, est scindée en BNP1-32 et en une glycoprotéine de 76 AA biologiquement inactive, le NT-proBNP1-76 (Fig. 1). On a longtemps pensé que NT-proBNP1-76 et BNP1-32 étaient les deux seules formes circulantes des peptides natriurétiques de type B. Des études récentes montrent cependant que BNP1-32 est lui-même clivé en BNP3-32 par la dipeptidyl peptidase IV et en BNP7-32 par la méprine A (4). Le proBNP1-108 lui-même peut aussi être sécrété et apparaître dans le sang en concentration significative (5).

Le BNP est un peptide constitué de 32 AA qui comporte un anneau de 17 AA fermé par un pont disulfure formé entre deux résidus cystéine. Cet anneau est essentiel à l'activité biologique. L'action hormonale du BNP passe par la stimulation des «Natriuretic Peptide Receptors» A (NPR-A) et B (NPR-B), qui ont chacun une activité guanylate-kinase entraînant des actions vasodilatrices et natriurétiques. Les différentes formes circulantes des facteurs natriurétiques n'ont pas la même action biologique vis-à-vis des récepteurs du BNP. Ainsi, le NT-proBNP1-76 n'a aucune action sur les récepteurs NPR-A et NPR-B, alors que le proBNP1-108 stimule 6 à 8 fois moins les récepteurs que le BNP1-32 (6).

DOSAGE DES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES

Les laboratoires de Biologie clinique proposent aujourd'hui soit le dosage du BNP1-32 actif, soit du NT-proBNP1-76. En effet, même si NT-proBNP est biologiquement inactif, il apparaît en quantité équimolaire à celle de BNP et peut donc être considéré, au même titre que BNP, comme un biomarqueur de l'expression d'activation du système neuroendocrinien en réponse à différents stimuli cardiaques. Sur le plan analytique, il est tout à fait possible que d'autres formes circulantes, et en particulier le proBNP1-106 puissent être reconnues par les anticorps anti-BNP et anti-NT-proBNP utilisés pour le dosage, mais les conséquences sur l'interprétation des résultats ne sont probablement pas importantes. Des études sont en cours visant à la validation du dosage du proBNP1-108 lui-même comme biomarqueur; dans cet article, nous nous limiterons à discuter BNP et NT-proBNP, qui sont très majoritairement utilisés aujourd'hui en clinique.

Les peptides natriurétiques (BNP et NT-proBNP) ont été initialement dosés par des méthodes radioimmunométriques, mais actuellement ils sont dosés en routine par des méthodes ELISA. Bien que les deux formes BNP et NT-

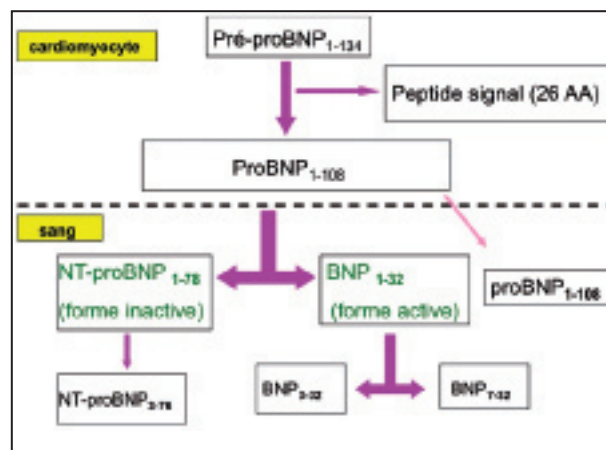


Figure 1 : Formes circulantes des peptides natriurétiques de type B.

proBNP soient produites, comme nous l'avons vu, en quantité équimolaire, les deux molécules ont des demi-vies plasmatiques différentes : 22 minutes pour BNP et 37 minutes pour NT-proBNP (7). C'est en partie pour cette raison que les concentrations sanguines de NT-proBNP sont plus élevées que celles de BNP et que les résultats des dosages des deux marqueurs ne sont pas interchangeables. Comme nous le verrons plus loin, des seuils décisionnels différents doivent être utilisés pour BNP et NT-proBNP.

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Les taux circulants de BNP et NT-proBNP sont influencés par plusieurs facteurs, dont le sexe et l'âge. Ainsi les femmes présentent-elles, en moyenne, des concentrations de ces deux biomarqueurs environ 1,4 fois plus élevées que les hommes (8). Autant chez la femme que chez l'homme, les taux augmentent progressivement avec l'âge, et on peut considérer que les sujets de plus de 65 ans ont des taux de l'ordre de 1,5 fois supérieurs à ceux des sujets plus jeunes. Il sera donc nécessaire, autant pour BNP que pour NT-proBNP, de tenir compte de l'âge des sujets dans l'établissement des valeurs décisionnelles pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque.

Un autre facteur influençant les taux circulants des deux biomarqueurs est l'obésité (9). Une corrélation inverse est en effet observée entre le poids corporel et les concentrations de BNP et NT-proBNP, en raison probablement d'une diminution de la synthèse des facteurs natriurétiques chez les sujets obèses ou en surpoids. Pour des raisons encore mal comprises, l'impact du BMI serait moindre sur NT-proBNP que sur BNP. Pour NT-proBNP, les limites décisionnelles pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque ne

nécessiteraient pas d'ajustement en fonction du poids (10).

L'altération de la fonction rénale est aussi un facteur important d'augmentation des taux circulants des peptides natriurétiques. La majoration des concentrations de NT-proBNP apparaît plus importante que celle de BNP, surtout pour les taux les plus bas de filtration glomérulaire (par exemple, GFR < 30ml/min). La relation entre la fonction rénale et les taux de peptides natriurétiques est cependant complexe, dans la mesure où la sévérité d'une atteinte rénale va de pair avec un risque accru d'atteinte cardiaque. Il est vraisemblable que l'augmentation des concentrations plasmatiques des facteurs natriurétiques intègre à la fois le déficit de filtration glomérulaire et le niveau de décompensation cardiaque, deux facteurs influençant négativement le pronostic. La recommandation actuelle est donc de ne pas modifier les valeurs décisionnelles pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque en fonction du degré d'insuffisance rénale (11, 12).

L'ischémie myocardique est également un facteur d'augmentation des taux des facteurs natriurétiques (13). Ainsi, des taux majorés, dépassant souvent très nettement les limites décisionnelles, sont observés chez les patients coronariens. Chez ces derniers, l'amplitude des variations suivant l'accident aigu s'avère d'une grande valeur pronostique (14).

CHOIX DU MARQUEUR

En face de deux marqueurs reflétant un même phénomène de stimulation hormonale, on peut légitimement se poser la question de savoir quel marqueur choisir. Sont-ils équivalents ou l'un présente-t-il un avantage sur l'autre ?

Sur le plan analytique, NT-proBNP paraît plus avantageux pour plusieurs raisons, la principale étant une meilleure stabilité dans l'échantillon de sang après son prélèvement. NT-proBNP est stable à température ambiante pendant 7 jours, 10 jours à 4° C ou plusieurs mois à -20° C; 5 cycles de congélations/décongélations successives ne modifient pas de façon significative la concentration initiale de NT-proBNP, alors que la concentration du BNP *in vitro* diminue significativement dès la quatrième heure suivant le prélèvement et de la moitié environ après 48 heures (15). La stabilité à la température ambiante facilite donc la manipulation des échantillons pour la mesure de NT-proBNP. Le NT-proBNP est réalisable indifféremment sur sérum ou plasma et sur tube en plastique ou en verre. Le dosage du BNP est préconisé sur plasma, préférentiellement en utilisant l'EDTA, et il est interdit sur

sérum car le BNP est instable et sensible à la protéolyse. Enfin, la standardisation du dosage de NT-proBNP présente plus de garanties car toutes les troupes utilisent les mêmes anticorps et le même calibrant (licence Roche Diagnostics), ce qui n'est pas le cas pour les différents kits commerciaux proposés pour le dosage du BNP. Cependant, lorsque les conditions pré-analytiques adéquates sont respectées lors du dosage de BNP, et que les limites décisionnelles appropriées sont utilisées, la valeur du dosage de BNP et de NT-proBNP est certainement comparable dans la plupart des cas.

ETABLISSEMENT DE VALEURS DE RÉFÉRENCE

Quelles sont les valeurs de référence du NT-proBNP dans la population liégeoise ? Afin de les déterminer, ce marqueur a été dosé chez des patients sélectionnés pour participer à l'étude NESCAV (Nutrition, Environnement et Santé Cardio-Vasculaire), un projet financé dans le cadre du Programme opérationnel transfrontalier de coopération territoriale européenne pour la Grande Région (programme INTERREG IV A Grande Région). Cette étude, pilotée par l'Ecole de Santé Publique de l'Université de Liège, s'adresse à des sujets âgés de 20 à 69 ans résidant en Province de Liège, choisis aléatoirement à partir du Registre national.

Entre mai 2010 et janvier 2011, le NT-proBNP plasmatique a été mesuré chez 294 sujets dont l'âge moyen (+/- SD) était de 46,7 +/- 13,0 ans (45,5 +/- 14,2 ans chez les femmes et 48,8 +/- 12,9 ans chez les hommes). Conformément aux différences liées au sexe, les femmes présentent des valeurs médiane et d'intervalle interquartiles

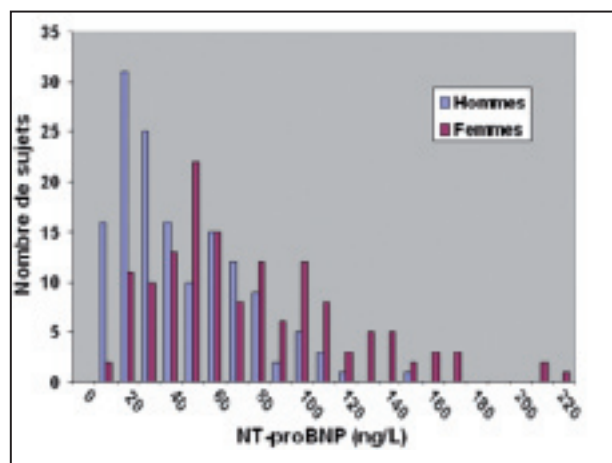


Figure 2 : Distribution des concentrations plasmatiques de NT-proBNP en fonction du sexe dans un échantillon de 294 sujets (18 – 65 ans) résidant en Province de Liège (6 sujets, présentant des valeurs échelonnées entre 273 et 1.037 ng/l n'ont pas été représentés sur ce graphique).

plus élevées que les hommes : 60,3 (40,2 - 95,4) ng/l vs 30,9 (17,6 - 58,2) ng/l, $p < 0,0001$. La distribution des concentrations plasmatiques de NT-proBNP dans la région liégeoise est donnée à la Fig. 2. Ces valeurs correspondent globalement à celles obtenues dans d'autres populations en Europe (16).

Dans la population liégeoise, les valeurs de NT-proBNP augmentent aussi avec l'âge, l'intervalle de référence étant supérieur chez les sujets de 50 ans ou plus (hommes : 10 - 156; femmes : 19 - 236 ng/l) par rapport aux sujets de moins de 50 ans (hommes : 5 - 103; femmes: 12 - 214 ng/l). Ce sont ces valeurs, adaptées en fonction du sexe et de l'âge des patients qui figurent désormais sur les protocoles de laboratoire de Biologie clinique du CHU de Liège.

Peut-on pour autant affirmer qu'il existe un intérêt à mesurer les taux des peptides natriurétiques dans la population générale ? En se basant sur les valeurs obtenues chez plus de 8.000 sujets participant à l'étude PREVENT (17) suivis pendant une période moyenne de 7,5 ans, dont le taux basal médian de NT-proBNP était de 37,7 ng/l (intervalle interquartile 16,8 - 73,8 ng/l), Lissen et al. ont montré que chaque doublement des valeurs de NT-proBNP était significativement associé à un accroissement de 22 % du risque de mortalité, toutes causes de décès confondues, et à un accroissement du risque de développer une complication cardiovasculaire de 16 %.

Dans une étude récente (18), une autre équipe danoise a aussi tenté de définir, en matière de soins primaires, des seuils de NT-proBNP d'intérêt pronostique concernant le risque de décès ou l'hospitalisation pour cause cardiovasculaire, mais en s'adressant, cette fois, à une cohorte de patients présentant une suspicion d'insuffisance cardiaque. Ces patients ont été suivis pendant 3 ans, le groupe étudié étant subdivisé en déciles sur la base des taux initiaux de NT-proBNP (Fig. 3). Les auteurs ont constaté qu'à partir du septième décile (229 - 363 ng/l), le taux de mortalité, toutes causes de décès confondues, augmentait nettement (80 % d'accroissement par rapport aux patients ayant les taux les plus bas). Le risque de mortalité s'accroît de façon beaucoup plus importante encore dans les trois déciles supérieurs. Selon les auteurs, ces patients devraient être considérés comme prioritaires pour un examen échocardiographique de confirmation.

Si on applique aux sujets de la région liégeoise participant à l'étude NESCAV, les mêmes seuils que ceux de la précédente étude, on constate que

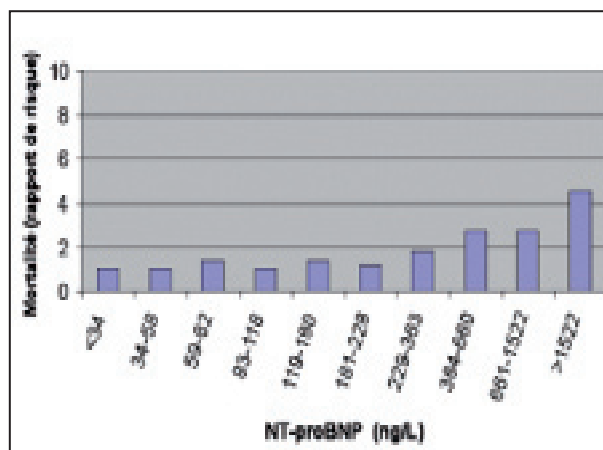


Figure 3. Relation entre concentrations plasmatiques de NT-proBNP (réparties en déciles) et mortalité à 3 ans (toutes causes de décès confondues) chez des patients (n = 5.875) avec suspicion d'insuffisance cardiaque (figure adaptée à partir de la référence 18).

5 d'entre eux (3 femmes et 2 hommes), présentant des valeurs comprises entre 273 et 308 ng/l, se situent dans une zone de concentration où le risque augmente, alors qu'un sixième sujet, de sexe féminin, montre une valeur encore beaucoup plus élevée (1037 ng/l). Ces sujets représentent 2% de notre échantillon de la population liégeoise.

UTILISATION DES SEUILS DÉCISIONNELS

L'association existant entre les taux circulants des peptides natriurétiques et la sévérité de l'insuffisance cardiaque a contribué à recommander leur intégration au processus de dépistage de cette pathologie. BNP et NT-proBNP ont d'abord été recommandés pour leur valeur prédictive négative, un résultat négatif (c'est-à-dire inférieur à une limite basse choisie arbitrairement) rendant superflue la mise en œuvre de techniques plus spécifiques telles que l'échocardiographie (19).

Ces seuils décisionnels d'exclusion sont évidemment différents pour BNP et NT-proBNP. Pour BNP, les valeurs seuils recommandées sont habituellement de 100 ng/l, alors qu'elles sont de 300 à 400 ng/l pour NT-proBNP quel que soit l'âge. La valeur prédictive négative (VPN) des taux de NT-proBNP inférieurs à un seuil de 400 ng/l est élevée, la probabilité d'insuffisance cardiaque associée à ces concentrations étant inférieure à 2% (19).

Certains auteurs ont toutefois attiré l'attention sur le fait qu'un seuil décisionnel «inférieur» unique quel que soit l'âge du sujet pourrait entraîner une perte de sensibilité susceptible de manquer jusqu'à 25% de patients souffrant

d'insuffisance cardiaque chronique (20). Des seuils positionnés à des valeurs plus basses chez les sujets âgés de moins de 50 ans, et même de moins de 75 ans, permettraient de considérer la présence d'IC comme hautement improbable dans cette zone de concentration basse. Selon les valeurs de référence déterminées dans la population liégeoise, les seuils inférieurs pourraient être positionnés chez l'homme à 100 ng/l (< 50 ans), 150 ng/l (50-75 ans) et 300 ng/l (> 75 ans). Ces valeurs pourraient être respectivement de 150, 225 et 400 ng/l chez la femme.

L'accumulation des données sur les peptides natriurétiques a permis de proposer, dans un deuxième temps, des valeurs seuils au-delà desquelles la probabilité d'insuffisance cardiaque est élevée. Des seuils de 1.500 à 2.000 ng/l, au-delà desquels les taux de NT-proBNP suggèrent fortement la présence d'une IC ont été proposés (19). Notons cependant que les valeurs élevées des peptides natriurétiques peuvent avoir d'autres causes que l'IC, en particulier hypertrophie ventriculaire gauche, ischémie, tachycardie, surcharge ventriculaire droite, hypoxémie (notamment embolie pulmonaire), insuffisance rénale (eGFR <60 ml/min), sepsis, COPD, diabète et cirrhose.

La zone de concentration de NT-proBNP comprise entre les seuils «inférieur» et «supérieur» constitue une «zone grise» qui concerne les patients pour lesquels la probabilité d'IC peut être considérée comme modérée; un résultat situé dans la «zone grise» n'est pas un résultat «négatif» (21,22). L'accumulation de preuves concernant l'augmentation rapide du risque d'IC avec l'élévation des taux des peptides natriurétiques a cependant conduit à reconsidérer les valeurs seuils supérieures du NT-proBNP en les modulant en fonction de l'âge : 450 (<50 ans), 900 (50-75 ans) et 1.800 (> 75 ans) (23). Comme le montre la Fig. 4, cette modification a pour effet de réduire l'importance de la «zone grise» chez les patients les plus jeunes, et d'attirer plus rapidement l'attention des praticiens sur des valeurs indiquant un risque augmenté d'IC et pour lesquelles il est certainement prudent de proposer

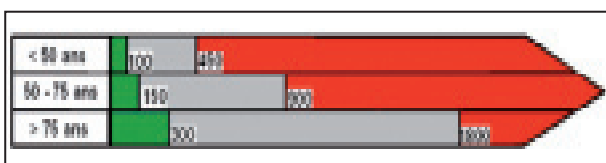


Figure 4. Positionnement des seuils décisionnels «inférieurs» et «supérieurs» pour les concentrations plasmatiques de NT-proBNP (ng/l) en fonction de l'âge chez l'homme (en vert : risque d'IC hautement improbable; en gris : risque d'IC modéré; en rouge : risque d'IC élevé).

aux patients des examens complémentaires. Précisons enfin que des valeurs supérieures à 5.000 ng/l sont considérées comme extrêmement péjoratives et associées à des taux de mortalité élevés (23, 24).

En conclusion, même si on peut considérer qu'il existe un continuum du risque d'IC à partir de valeurs relativement basses de NT-proBNP, on peut considérer que ce risque reste très faible pour des valeurs < 100 ng/l chez les hommes de moins de 50 ans, < 150 ng/l entre 50 et 75 ans et < 300 ng/l au-delà de 75 ans. Ces valeurs sont à multiplier par un facteur 1,5 pour les femmes. Si on choisit de travailler avec un seuil unique quel que soit l'âge et le sexe du sujet, des valeurs seuils de l'ordre de 300 à 400 ng/l sont généralement recommandées, bien qu'un certain risque soit déjà associé à de telles valeurs chez les sujets les plus jeunes. Les valeurs communément admises comme indiquant une forte probabilité d'IC, sont, elles, nettement supérieures, c'est-à-dire de l'ordre de 1.800 à 2.000 ng/l. Il est cependant pertinent de moduler ces valeurs en fonction de l'âge de façon à réduire l'importance de la «zone grise». A cet effet, des valeurs de 450, 900 et 1.800 ng/l peuvent être proposées pour les classes d'âge précitées afin de permettre une meilleure stratification du risque d'IC.

BIBLIOGRAPHIE

- Martinez-Rumayor A, Richards M, Burnett J, et al.— Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol*, 2008, **101**, 3A-8A.
- Hall C.— NT-ProBNP : the mechanism behind the marker. *J Card Fail*, 2005, **11**, 81-83.
- Mantymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, et al.— Atrial stretch induce rapid increase in brain natriuretic but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro. *Endocrinology*, 1993, **133**, 1470-1473.
- Pankow K, Wang Y, Gembardt F, et al.— Successive action of meprin A and neprilysin catabolizes B-type natriuretic peptide. *Circ Res*, 2007, **101**, 875-882.
- Seferian KR, Tamm NN, Semenov AG, et al.— The brain natriuretic peptide (BNP) precursor is the major immunoreactive from BNP in patients with heart failure. *Clin Chem*, 2007, **53**, 866-873.
- Liang F, O'Rear J, Schellenberger U, et al.— Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type Natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49**, 1071-1078.
- Kroll MH, Twomey PJ.— Using the single-compartment ratio model to calculate half-life, NT-proBNP as an example. *Clin Chim Acta*, 2007, **380**, 197-200.
- Redfield M, Rodeheffer R, Jacobsen S, et al.— Plasma brain natriuretic peptide concentration : impact of age and gender. *JACC*, 2002, **40**, 976-982.
- Das S, Drazner M, Dries D, et al.— Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides. Results from the Dallas heart study. *Circulation*, 2005, **112**, 2163-2168.

10. Horwich T, Hamilton M, Fonarow G.— B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **47**, 85-90.
11. DeFilippi C, van Kimmenade R, Pinto Y.— Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol*, 2008, **101**, 82A-88A.
12. deFilippi C, Christenson R.— B-type natriuretic peptide (BNP)/Nt-proBNP and renal function : is the controversy over? *Clin Chem*, 2009, **55**, 1271-1273.
13. Goetze JP, Gore A, Moller CH.— Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J*, 2004, **18**, 1928-1930.
14. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, et al.— N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**, 437-445.
15. Christenson RH, Azzazy HM, Duh S.H.— Stability of B-type natriuretic peptide (BNP) in whole blood and plasma stored under different conditions when measured with the Biosite Triage or Beckman-Coulter Access systems. *Clin Chim Acta*, 2007, **384**, 176-178.
16. Fragopoulou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al.— N-Terminal ProBNP distribution and correlations with biological characteristics in apparently healthy greek population : ATTICA study. *Epidemiology*, 2010, **61**, 397-404.
17. Linssen G, Bakker S, Voors A, et al.— N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J*, 2010, **31**, 120-127.
18. Rosenberg J, Schou M, Gustafsson F, et al.— Prognostic threshold levels of NT-proBNP testing in primary care. *Eur Heart J*, 2009, **30**, 66-73.
19. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al.— ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J*, 2008, **29**, 2388-2442.
20. Hildebrandt P, Collinson P O, Doughty R N, et al.— Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J*, 2010, **31**, 1881-1889.
21. van Kimmenade R R J, Pinto Y M, Bayes-Genis A, et al.— Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol*, 2006, **98**, 386-390.
22. van Kimmenade R R J, Pinto Y M, Januzzi J L.— Importance and interpretation of intermediate (gray zone) amino-terminal Pro-B-Type natriuretic peptide concentrations. *Am J Cardiol*, 2008, **101**, 39A-42A.
23. Januzzi J L, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al.— NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure : an international pooled analysis of 1256 patients. *Eur Heart J*, 2006, **27**, 330-337.
24. Murtagh G, Canniffe C, Mahgoub M, et al.— Introduction of an NT-proBNP assay to an acute admission unit – a 2-year audit. *Europ J Int Med*, 2009, **20**, 58-62.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr J.P. Chapelle, Service de Chimie Médicale, CHU
de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : jp.chapelle@chu.ulg.ac.be