

LE DOSAGE RAPIDE DES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES CARDIAQUES

une nouvelle contribution au diagnostic, au suivi thérapeutique et au pronostic des affections cardio-vasculaires

P. BORGOENS (1), L. PIÉRARD (2)

RÉSUMÉ : La moitié seulement des diagnostics d'insuffisance cardiaque sont corrects. Les limites de la présentation clinique et des examens complémentaires sont rappelés dans cet article. Ces dernières années, le peptide natriurétique de type B s'est imposé comme un marqueur biologique de la dysfonction ventriculaire. Un dosage rapide et fiable de ce peptide est désormais disponible et son utilité clinique a fait l'objet de nombreuses études. Ainsi, le dosage du BNP, devrait trouver une place croissante dans le diagnostic et la prise en charge hospitalière ou ambulatoire de l'insuffisance cardiaque.

INTRODUCTION

L'intérêt porté ces dernières années à l'étude de la réponse neuroendocrinienne dans l'insuffisance cardiaque a permis de mettre en évidence la famille des peptides natriurétiques cardiaques, leurs caractéristiques et leur place dans la physiopathologie du syndrome. De nombreuses études ont permis de déterminer les valeurs diagnostiques et pronostiques de ces peptides dans les affections cardio-vasculaires.

Afin de mieux en mesurer l'importance, une définition de l'insuffisance cardiaque, des notions élémentaires d'épidémiologie ainsi que les bases et difficultés liées à son diagnostic doivent être brièvement rappelées.

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque reste, dans nos sociétés occidentales, un problème important et croissant de santé publique., en dépit de l'amélioration de la prévention, du diagnostic et du traitement des affections sous-jacentes.

Son impact en termes de cas, d'hospitalisation et de coût ne cesse d'augmenter (1-3).

L'augmentation du nombre de cas s'explique, d'une part, par l'amélioration de la survie chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu ou d'hypertension et par le vieillissement de la population, d'autre part.

La mortalité et la morbidité restent tout aussi élevées. Dans l'étude Framingham, le taux de survie à 5 ans ne dépassait pas 25 % pour les hommes et 38 % pour les femmes (4), et la mortalité est plus élevée chez les sujets âgés.

CIRCULATING NATRIURETIC PEPTIDES IN CARDIOVASCULAR DISEASES

SUMMARY : Only about half of the diagnoses of heart failure are correct. The limitations of clinical judgment and complementary investigations are described in this article. Recently, BNP was found to be a good biological marker of ventricular dysfunction. Rapid and reliable BNP measurement is now available and the clinical value of this peptide was examined in many studies. The role of BNP in the diagnosis and management of heart failure will be increasing.

KEYWORDS : *Atrial Natriuretic Peptide (ANP) - Brain Natriuretic Peptide (BNP) - C-type Natriuretic Peptide (CNP) - Urodilatin - Heart failure - Myocardial infarction*

1. UN DIAGNOSTIC DIFFICILE

Comme le démontrent de nombreuses études, le diagnostic de l'insuffisance cardiaque reste difficile. Ainsi la règle des moitiés (1) montre que seulement la moitié des cas d'insuffisance cardiaque sont diagnostiqués et que la moitié des diagnostics posés sont erronés. De plus, la moitié des patients insuffisants cardiaques sont traités de façon inadéquate. D'autres études montrent que seulement un tiers des diagnostics de décompensation cardiaque posés par un médecin généraliste préalablement à un programme d'investigation complémentaire sont confirmés (5, 6).

En effet, pour affirmer l'existence d'une insuffisance cardiaque, il faut rencontrer deux exigences : une symptomatologie compatible avec une insuffisance cardiaque, et l'évidence objective d'une dysfonction cardiaque au repos. Accessoirement, une réponse au traitement de la décompensation cardiaque entrepris confirme a posteriori le diagnostic (7). Celui-ci repose donc sur un jugement clinique basé sur une anamnèse et un examen clinique soignés ainsi que sur les résultats d'investigations appropriées.

a) Anamnèse et examen clinique

L'anamnèse peut se révéler difficile chez le patient âgé. Les signes cliniques, comme un bruit de galop ou l'élévation de la pression jugulaire, sont souvent difficiles à déceler pour un praticien peu expérimenté. Les signes et symptômes manquent de spécificité et de sensibilité.

Le patient suspect d'insuffisance cardiaque doit donc, idéalement, être adressé à un cardiologue pour que la dysfonction cardiaque soit démontrée par une investigation complémentaire.

(1) Assistant en Médecine Interne, (2) Chargé de Cours, Chef de service de Cardiologie, CHU Sart Tilman.

b) Examens complémentaires

Classiquement, un bilan biologique, électrocardiographique, et une radiographie thoracique sont réalisés. La biologie peut orienter le clinicien vers une étiologie, un facteur déclenchant ou les conséquences de l'insuffisance cardiaque. L'électrocardiogramme est utile car sa valeur prédictive négative est supérieure à 90 % (8); sa valeur prédictive positive n'est, elle, que de 30 %. La radiographie thoracique présente surtout un intérêt dans le diagnostic différentiel des dyspnées. Les signes radiologiques en faveur d'une insuffisance cardiaque ont des valeurs prédictives limitées (8).

Le patient doit obligatoirement bénéficier d'un échocardiogramme Doppler transthoracique. Cet examen non invasif permet une évaluation fonctionnelle et dynamique du cœur. L'échocardiographie peut, dans une grande majorité de cas, diagnostiquer et quantifier la dysfonction ventriculaire, établir si celle-ci est systolique ou diastolique. L'examen permet d'obtenir une évaluation hémodynamique non invasive : volumes ventriculaires gauches, fraction d'éjection, niveau des pressions de remplissage et des pressions artérielles pulmonaires, débit cardiaque, volume systolique et volume de régurgitation mitrale fonctionnelle.

Cependant, cette technique présente certaines limitations. Elle est "opérateur-dépendant" ce qui en affecte la reproductibilité. Les patients âgés, obèses, emphysémateux sont souvent peu échogènes (7, 9). Enfin, il faut insister sur la complexité du diagnostic échographique d'une insuffisance cardiaque diastolique (10).

En bref, le diagnostic de l'insuffisance cardiaque repose actuellement sur une première suspicion clinique et les résultats de l'échocardiographie. Le dosage des peptides natriurétiques pourrait faciliter la prise en charge des patients.

LES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES CARDIAQUES

1. HISTORIQUE, NATURE, CARACTÉRISTIQUES PHYSIOPATHOLOGIQUES.

L'étude de la réponse neuroendocrinienne dans l'insuffisance cardiaque a mené à la découverte, en 1981, de l'Atrial Natriuretic Peptide (ANP) puis du Brain Natriuretic Peptide (BNP), isolé à partir du cerveau de porc, et, plus récemment du C-type Natriuretic Peptide (CNP) et de l'urodilatin.

Ces peptides possèdent une homologie de structure portant sur 11 des 17 aminoacides de leurs anneaux (11) Celle-ci leur permet d'inter-

agir avec les récepteurs NPR-A, NPR-B et NPR-C, tout en ayant des affinités particulières pour chaque récepteur. Les NPR-A et NPR-B sont couplés à des guanylates cyclases particulières entraînant la formation de GMP-c comme second messenger. Le NPR-C, appelé aussi récepteur de clairance, régule davantage la demi-vie plasmatique des peptides natriurétiques. De même, l'élimination et l'inactivation, notamment au niveau rénal et pulmonaire, de ces peptides sont assurées par le système des endopeptidases neutres (12).

Globalement, les peptides natriurétiques interviennent dans le système de contre-régulation à l'élévation de la pression artérielle et à l'expansion du volume plasmatique, comme dans les cas d'insuffisance cardiaque, rénale ou de cirrhose avec ascite (11). Le mécanisme principal est une inhibition directe des systèmes sympathique, rénine-angiotensine-aldostérone, vasopressine-arginine et endothéline, stimulés, de façon excessive et délétère et, d'autre part, une limitation de leurs actions par une activité natriurétique, diurétique, vasodilatatrice systémique et pulmonaire et antimitotique. Il en résulte une amélioration des conditions de charge, du débit cardiaque, de la fonction diastolique et une protection face à la fibrose, la prolifération et l'hypertrophie des parois cardio-vasculaires (11, 13, 14). Cependant, cette réponse bénéfique s'épuise au cours du temps. C'est le phénomène d'échappement aux peptides natriurétiques (15).

Chaque peptide natriurétique présente certaines caractéristiques.

L'ANP, comme le BNP, est synthétisé à partir d'un propeptide et ce, concomitamment à une forme N-terminale. Comme son nom l'indique, l'ANP est principalement d'origine auriculaire, même si, en cas de stimulation pathologique, il peut également provenir des myocytes ventriculaires. Sa production et son relargage plasmatique sont stimulés par la distension atriale. Sa libération, suite aux modifications hémodynamiques, est précoce car elle se fait à partir d'une accumulation intracellulaire préalable. Sa demi-vie est plus courte que celles de sa forme N-terminale et du BNP. La concentration plasmatique de l'ANP est donc très influencée par des événements de courte durée, ce qui en affecte sa stabilité et sa reproductibilité (16). L'activité endocrinienne de l'ANP, par interaction au NPR-A, est similaire à celles du BNP et de leurs formes N-terminales. Elle consiste en une amélioration de la compliance ventriculaire, une vasodilatation, un effet antimitotique, une inhibition des systèmes orthosympathique et RAA, mais, surtout, en une puissante activité natriurétique. Celle-ci est due à une majoration du débit

plasmatique rénal et de la filtration glomérulaire, ainsi qu'à une action tubulaire et à une inhibition de la biosynthèse d'aldostérone (11, 15).

Le BNP, malgré son nom, a presque exclusivement une origine ventriculaire. Une élévation des pressions télédiastoliques et du volume ventriculaire stimule sa production. L'absence d'accumulation intracellulaire et la demi-vie plus longue du BNP lui procurent une meilleure stabilité hémodynamique que celles de l'ANP et du NTproANP. La stabilité du NTproBNP semble encore supérieure (16, 17).

Le CNP a une origine endothéliale, cérébrale, rénale, pulmonaire et cardiaque. Sa concentration plasmatique est peu influencée par la surcharge cardiaque mais, davantage, par le stress endothélial. Son interaction préférentielle au NPR-B engendre une vasodilatation, une diminution de l'aldostérone et un effet antiprolifératif sur la musculature lisse vasculaire mais, en aucun cas, une action natriurétique (12).

Enfin, l'urodilatin, fabriqué à partir du proANP au niveau rénal et sécrété dans l'urine est un facteur paracrine impliqué dans la régulation locale d'excrétion d'eau et électrolytes, en modifiant leur réabsorption au niveau des tubes collecteurs (11).

2. UTILITÉ CLINIQUE DES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES.

L'origine cardiaque, la place occupée dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque et l'activité biologique des peptides natriurétiques ont suscité un intérêt clinique croissant. L'étude de leurs concentrations dans différentes affections cardio-vasculaires et pulmonaires, a amené à considérer ces peptides comme de véritables marqueurs biologiques de la dysfonction ventriculaire. Ainsi, de nombreuses études ont démontré leur rôle dans le diagnostic, le pronostic, et le suivi thérapeutique de multiples affections cardiovasculaires.

De plus, depuis peu, une analyse fiable, standardisée et reproductible du BNP, supérieure aux autres peptides, est disponible. En effet, le TRIAGE, BNP TEST (biosite), appareil portable et complètement automatique permet, en 15 minutes, à partir de 2cc de sang ou de plasma, un dosage du BNP et même des enzymes cardiaques. La mesure du BNP est ainsi amenée à se répandre en pratique hospitalière et générale et il convient donc d'en indiquer l'utilité.

a) Utilité diagnostique

De nombreuses études ont recherché la place du dosage du BNP dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque, que celle-ci se présente sous une forme aiguë, le plus souvent alors par une dyspnée aiguë ou, sous une forme chronique symptomatique ou asymptomatique.

L'insuffisance cardiaque aiguë, un épisode de dyspnée aiguë.— Récemment, sont parus les résultats d'une étude prospective, multicentrique, portant sur une population mixte de 1586 patients admis dans des départements d'urgence, pour une dyspnée aiguë (9, 18). Elle visait à établir une relation entre les concentrations de BNP obtenues par le TRIAGE, BNP TEST (biosite) et la présence d'une insuffisance cardiaque congestive ainsi qu'à démontrer le bénéfice diagnostique d'un dosage rapide du BNP dans un département d'urgence.

Les diagnostics étaient posés, dans un premier temps, par des cliniciens sur base de la clinique et des résultats des examens disponibles, puis étaient revus et confirmés par deux cardiologues indépendants, sans qu'aucun des médecins n'ait connaissance des concentrations de BNP. Les résultats de l'étude montrent que les valeurs de BNP étaient significativement différentes, selon que l'insuffisance cardiaque était présente et responsable, présente mais non responsable ou non présente et non responsable de la dyspnée. Le niveau de BNP était corrélé significativement à la classification N.Y.H.A. De plus, l'étude démontre qu'isolément la concentration du BNP est l'indicateur le plus précis de l'absence ou de la présence d'une insuffisance cardiaque responsable de la dyspnée et que sa valeur est supérieure à celle d'un jugement clinique, même porté avec une grande probabilité d'exactitude par le clinicien. De plus l'addition d'un dosage du BNP au jugement clinique améliore significativement la précision du diagnostic.

Pour cette étude, la valeur seuil à utiliser pour différencier une insuffisance cardiaque congestive d'une autre cause de dyspnée est de 100 pg/ml. Celle-ci a une sensibilité de 90%, une spécificité de 76%, une précision de 83%, des valeurs prédictives positive de 79% et négative de 89%.

Ces résultats confortent ceux obtenus par Dao et coll. sur 250 patients masculins. Une valeur seuil de BNP à 80pg/ml a une sensibilité de 98 %, une spécificité de 92 %, une valeur prédictive positive de 90 % et négative de 98 %, la précision étant de 95 % (19). Davis et coll. ont observé que, chez 52 patients admis pour dyspnée aiguë, la concentration du BNP, pour une valeur seuil de 22 pmol/l (= 76.8 pg/ml), reflétait mieux le diagnostic final d'insuffisance cardiaque congestive que la fraction d'éjection (20).

Morrison et coll. (21), sur un échantillon de 321 patients admis dans un département d'urgence, ont trouvé des résultats comparables aux précédents travaux pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque mais apportent des données intéressantes en ce qui concerne les autres étiologies. Les concentrations du BNP se révèlent plus

élevées en cas d'embolie pulmonaire, de néoplasie pulmonaire ou de tuberculose pulmonaire que dans les autres pathologies pulmonaires. La valeur élevée retrouvée pour une pathologie embolique est probablement à mettre en relation avec l'hypertension artérielle pulmonaire qu'elle provoque. Celle-ci conduit à une surcharge ventriculaire droite associée à une élévation du BNP (22). Les valeurs obtenues en cas de surcharge ventriculaire droite sont cependant inférieures à celles obtenues en cas de dysfonction ventriculaire gauche. Ainsi, les patients subissant une aggravation de leur cœur pulmonaire chronique ont des valeurs de BNP entre 300 pg/ml et 600 pg/ml. Ceci diminue la valeur prédictive positive du BNP mais pas sa valeur prédictive négative.

Même si la valeur seuil à adopter diffère selon les études, notamment en raison du type de population choisie, on peut dire que, ajouté aux informations cliniques, le dosage rapide du BNP, dans un département d'urgence, est utile pour établir ou exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque chez les patients présentant une dyspnée aiguë. Si le dosage du BNP ne peut remplacer l'examen échographique, il permet par sa disponibilité, sa facilité, sa valeur diagnostique et notamment sa valeur prédictive négative élevée, d'adresser, avec discernement, les patients à l'échographiste afin de confirmer le diagnostic et l'étiologie de l'insuffisance cardiaque.

L'insuffisance cardiaque chronique.— Si la difficulté d'un diagnostic d'insuffisance cardiaque lors d'une présentation aiguë est bien réelle, elle l'est encore davantage dans une présentation chronique, d'apparition progressive, souvent associée à d'autres maladies. Chez les patients âgés de plus de 45 ans, 3 % présentent une dysfonction ventriculaire, asymptomatique dans 50 % des cas. Dépister et diagnostiquer ces dysfonctions ventriculaires est nécessaire, compte tenu des bénéfices thérapeutiques démontrés (23).

L'utilisation du BNP paraît séduisante pour identifier la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique, qu'elle soit systolique ou diastolique (24). Ce marquage de la dysfonction ventriculaire se confirme en cas de cardiopathies ischémiques chroniques où une augmentation du taux de BNP n'est constatée qu'en cas de dysfonction associée (25).

Mc Donagh et coll. (26), ont étudié la place du BNP dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque dans une population de 1.252 individus. Une élévation significative des concentrations des peptides natriurétiques a été observée en cas de dysfonction systolique symptomatique ou asymptomatique. La valeur seuil de BNP de 17.9 pg/ml, a une sensibilité de 77 %, 87 % de spécificité, 97.5 % de valeur prédictive négative

et 16 % de valeur prédictive positive, pour le dépistage d'une dysfonction systolique dans l'ensemble de la population. Chez les patients âgés de plus de 55 ans, la sensibilité est de 92 %, la spécificité de 72 %, les valeurs prédictives négative et positive de 99.5 % et de 18 %. La sensibilité augmente encore dans la population de plus de 55 ans, atteinte de cardiopathie ischémique. Cependant, le BNP n'étant pas mesuré par le TRIAGE, BNP TEST (biosite), les concentrations obtenues sont donc difficilement comparables à celles d'autres études.

On peut donc conclure que la mesure du BNP est une méthode utile, en termes de coût et d'efficacité, pour dépister la dysfonction systolique symptomatique ou asymptomatique dans une population générale, mais surtout dans une population à haut risque, c'est à dire âgée de plus de 55 ans ou atteinte d'une cardiopathie ischémique.

c) Utilité pronostique dans l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde.

L'insuffisance cardiaque.— La valeur pronostique des peptides natriurétiques a fait l'objet de nombreuses études. Selon Tsutamoto et coll. (27), le taux de survie à 2 ans est de 40 % chez les individus dont la concentration de BNP est supérieure à 73 pg/ml tandis qu'il est de 90 % chez ceux dont la concentration est inférieure à cette valeur.

Servais et coll. (25) ont identifié un groupe à haut risque de mortalité à 2 ans, pour une concentration de BNP supérieure à 106 pg/ml et une classe N.Y.H.A. de III à IV. La concentration de BNP dans l'insuffisance cardiaque est donc un élément prédictif indépendant de mortalité dont la valeur est supérieure à celle de la classification N.Y.H.A. (27).

L'infarctus du myocarde.— L'élévation des peptides natriurétiques dans l'infarctus myocardique est en rapport avec des modifications hémodynamiques, mais également avec un relargage direct à partir de la zone myocardique nécrosée. Ainsi, un pic de BNP est observé 16 h après le début de l'infarctus (11). Une augmentation ultérieure du BNP signe alors la présence d'une dysfonction ventriculaire ou l'extension de la zone infarctée (28). Dans ce cas on parle de réponse biphasique.

Partant du principe que la concentration du BNP reflète à la fois l'étendue de la zone infarctée et son impact sur la fonction ventriculaire, plusieurs études ont été réalisées afin de déterminer la valeur pronostique du BNP en termes d'insuffisance cardiaque et de mortalité postinfarctus (29, 30).

Richards et coll. (29) dans une étude prospective sur 220 patients admis pour infarctus du myo-

carde, ont comparé la concentration du BNP, mesurée 1 à 4 jours après l'infarctus, à la fraction d'éjection ventriculaire gauche au même moment et 3 à 5 mois plus tard. Un suivi de 14 mois a été effectué. Il existe une corrélation significative entre la concentration de BNP, mesurée au jour 1 à 4, et la fraction d'éjection précoce et à 3 à 5 mois. Une valeur de BNP inférieure à 20 pmol/l (= 69 pg/ml) exclut à 100 % une fraction d'éjection inférieure à 40 % à 3 ou 5 mois, mais la valeur prédictive positive d'une valeur supérieure de BNP est limitée. En ce qui concerne la mortalité, seulement 3 décès de patients sur les 26 dénombrés durant les 14 mois de suivi avaient une concentration précoce de BNP inférieure à 93 pg/ml et aucun décès, dans les quatre premiers mois n'était à déplorer dans ce groupe.

Un dosage de BNP, dans la phase subaiguë d'un infarctus du myocarde, prédit de façon indépendante la dysfonction ventriculaire, l'insuffisance cardiaque et la mortalité dans les mois qui suivent l'épisode aigu. Cependant, celui-ci ne prédit pas la récurrence ischémique.

c) Utilité dans la mise au point thérapeutique de l'insuffisance cardiaque

Classiquement, la mise au point thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque repose sur l'analyse de l'évolution symptomatique du patient. L'utilisation d'échographies ou de mesures hémodynamiques invasives afin d'en évaluer l'efficacité, reste limitée.

Van Cheng et coll. (31), démontrent que l'analyse de l'évolution du BNP au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque est supérieure à celle de la classification N.Y.H.A. pour déterminer l'efficacité du traitement. Il suggère que le BNP, reflet de la dysfonction ventriculaire, pourrait aider à guider et à ajuster la thérapeutique médicamenteuse.

d) Limitation à l'utilisation clinique des peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques ne peuvent être substitués à l'échocardiographie car ils ne donnent pas d'informations morphologiques, étiologiques, et parce que leur valeur prédictive positive est limitée.

Officiellement, selon le fabricant du TRIAGE, BNP TEST (biosite), la valeur seuil pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque congestive est de 100pg/ml. Cependant, celle-ci varie, selon les études notamment parce que toutes n'utilisent pas le TRIAGE, BNP TEST.

Des maladies autres que l'insuffisance cardiaque peuvent s'accompagner d'un taux élevé de BNP (12). C'est le cas ainsi dans les maladies

oedémateuses telles que la cirrhose avec ascite, le syndrome de Cushing et l'hyperaldostérinisme primaire.

L'hypertension artérielle provoque une légère augmentation du BNP, mais plus significative si elle est associée à des complications cardiaque ou rénale. Signalons qu'une élévation de BNP est associée à l'hypertrophie ventriculaire avec ou sans dysfonction cardiaque associée (28).

L'insuffisance rénale est la seule circonstance où les valeurs de BNP peuvent être significativement élevées. Ceci s'explique par l'expansion des fluides corporels, une diminution de la clearance de ces peptides et par la présence fréquente d'une insuffisance cardiaque associée. En cas d'hémodialyse, les peptides sont diminués mais sans relation avec la quantité de liquide retiré.

CONCLUSION

Malgré son incidence croissante, l'insuffisance cardiaque reste un diagnostic difficile. Celui-ci repose sur une présentation clinique peu spécifique et sur la mise en évidence d'une dysfonction cardiaque, le plus souvent par une échographie cardiaque. Cet examen est trop peu souvent demandé; sa fiabilité reste discutée dans l'insuffisance cardiaque diastolique. Le dosage du BNP peut être considéré comme un marqueur biologique de la dysfonction ventriculaire. De plus, un appareil portable et automatisé permet un dosage rapide, fiable, standardisé et reproductible du BNP.

Des études récentes démontrent la valeur diagnostique du BNP, supérieure à celle du jugement clinique basé sur les examens classiquement disponibles, chez les patients admis aux urgences pour une dyspnée aiguë. D'autres travaux établissent son utilité dans le dépistage d'une dysfonction cardiaque symptomatique ou asymptomatique. Le BNP ne doit jamais être substitué à l'échocardiographie mais permet une meilleure sélection des patients devant en bénéficier.

Le dosage du BNP a également une valeur pronostique dans l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde.

À l'avenir, l'analyse de l'évolution des concentrations du BNP pourra, probablement aider à optimiser le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Malgré certaines limitations à son utilisation, comme dans l'insuffisance rénale, le dosage rapide du BNP devrait trouver une place croissante en médecine hospitalière et générale afin d'améliorer la prise en charge des patients suspects ou atteints d'insuffisance cardiaque.

RÉFÉRENCES

1. Sharpe N, Doughty R.— Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet*, 1998, **352** (suppl 1), 3-7.
2. Braunwald, Zipes, Libby, et al.— Heart disease, a textbook of cardiovascular medicine, 5th ed, Saunders Co, 2001, 534-658.
3. Trochu JN, Bouhour JB.— L'insuffisance cardiaque de l'adulte. *Rev Praticien*, 2002, **52**, 99-112.
4. Hokkl, Anderson, Kannel et al.— Survival after onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation*, 1993, **88**, 107-11.
5. Svendstrup Nielsen L, Svanegaard J, Wiggers P, et al.— The yield of a diagnostic hospital dyspnoea clinic for the primary health care section. *J Intern Med*, 2001, **250**, 422-428.
6. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al.— Value of natriuretic peptides in assesment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*, 1997, **350**, 1347-1351
7. Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology: Remme WJ, Swedberg K.— Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2001, **22**, 1527-1560.
8. Charanjit, Rihal, Kathryn B., et al.— The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol*, 1995, **75**, 220-223.
9. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al.— Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New Engl J Med*, 2002, **347**, 161-167.
10. Cohen Solal A, Salengro E, Garçon Ph, et al.— L'insuffisance cardiaque diastolique : signes et diagnostic. *Presse Méd*, 2000, **29**, 1889-1893.
11. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B, et al.— The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med*, 2001, **39**, 571-588.
12. Wilkins MR, Redondo J, Brown LA.— The natriuretic peptide family. *Lancet*, 1997, **349**, 1307-1310.
13. Baughman KL.— B-type natriuretic peptide, A window to the heart. *New Engl J Med*, **347**, 158-159.
14. Burnet JC Jr.— Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J Hypertens*, 1999, **17** (suppl. 1), s 37-s 43.
15. Haloui M, Arnal JF, Pham I, et al.— Compartimentation fonctionnelle de l'action endocrine des peptides natriurétiques cardiaques. *Ann Endocrinol*, 2000, **61**, 32-40.
16. Wijbenga JAM, Balk AH, Boomsma F, et al.— Cardiac peptides differ in their response to exercise. *Europ Heart J*, 1999, **20**, 1424-1428.
17. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, et al.— Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension*, 2000, **36**, 355-359.
18. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al.— B-Type Natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure. *Circulation*, 2002, **106**, 416-422.
19. Quyen Dao, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al.— Utility of B-Natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **37**, 379-385.
20. Davis M, Espiner E, Richards G, et al.— Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet*, 1994, **343**, 440-444.
21. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al.— Utility of a rapid B-Natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnoea. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39**, 202-209.
22. Nagaya, Nishikimi T, Okano Y, et al.— Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extend of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31**, 202-208.
23. The SOLVD investigators.— Effects of enalapril on mortality and the developpement of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *New Engl J Med*, 1992, **327**, 685-691.
24. Maisel A, Koon J, Krishnaswamy P, et al.— Utility of B-Natriuretic peptide as a rapid point of care test for screening patients undergoing echography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J*, 2001, **141**, 367-374.
25. Servais PL, Donckier JE, Robert A, et al.— Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure: influences of left ventricular dysfunction and coronary artery disease on cardiac hormonal activation. *Eur J Clin Invest*, 1998, **28**, 636-642.
26. Mcdonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al.— Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet*, 1998, **351**, 9-13.
27. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al.— Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide systeme in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*, 1997, **96**, 509-516.
28. Sagnella G. A. Measurement and signifiance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clin Sci*, 1998, **95**, 519-529.
29. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al.— Neuroendocrine production of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. *Heart*, 1998, **81**, 114-120.
30. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al.— Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infraction: comparaison with plasma atrial natriuretic and N-Terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation*, 1996, **93**, 1963-1969.
31. Van Cheng, Kazanagra R, Garcia A, et al.- A rapid bedside test for B-Type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **37**, 386-391.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. L. Piérard, Service de Cardiologie, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.