

COMMENT J'EXPLORE ...

BIOMARQUEURS POUR UNE DÉTECTION PRÉCOCE DES PERSONNES À RISQUE DE MALADIE RÉNALE OU CARDIOVASCULAIRE

SCHÉEN AJ (1), DELANAYE P (2, 3), JOURET F (2), LANCELLOTTI P (4), CAVALIER E (5)

RÉSUMÉ : La maladie rénale chronique (MRC), l'insuffisance cardiaque (IC) et la maladie cardiovasculaire athéromateuse (MCVA) sont des pathologies qui peuvent évoluer longtemps de façon silencieuse et, par conséquent, qui sont largement sous-diagnostiquées dans la pratique clinique. L'utilisation de biomarqueurs pourrait aider à dépister les patients déjà atteints par des pathologies à un stade précoce ou à risque accru d'y être exposés dans un futur proche. Le but de cet article est de discuter l'intérêt du dosage de l'albuminurie, du peptide natriurétique (BNP/proBNP) et de la troponine ultrasensible ainsi que de la lipoprotéine(a) dans l'aide au diagnostic et au pronostic des patients à risque de présenter, respectivement, une MRC, une IC ou une MCVA. Le recours à ces marqueurs de risque est encore insuffisant en clinique alors que des médicaments sont maintenant disponibles - ou vont bientôt l'être pour la lipoprotéine (a) - qui permettent de minimiser le risque et d'améliorer le pronostic. C'est notamment le cas des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (gliflozines) pour ce qui concerne la MRC et l'IC.

MOTS-CLÉS : *Insuffisance cardiaque - Lipoprotéine (a) - Maladie rénale - Maladie cardiovasculaire - Albuminurie - Peptide natriurétique*

BIOMARKERS FOR AN EARLY DETECTION OF PATIENTS AT RISK OF RENAL OR CARDIOVASCULAR DISEASE

SUMMARY : Chronic kidney disease (CKD), heart failure (HF) and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) are pathologies that may remain silent for a long time and thus are largely underdiagnosed in clinical practice. The use of biomarkers may help detect people already suffering from these diseases at an early stage or at increased risk to develop them in a near future. The aim of this article is to discuss the place of the assays of albuminuria, natriuretic peptide (BNP/proBNP) and high-sensitivity troponin as well as lipoprotein(a) to help in the diagnosis and prognosis assessment of individuals at risk of presenting or developing a CKD, HF or ASCVD. The use of these biomarkers remains too low in clinical practice whereas medications are now available (or will come very soon as for lipoprotein (a) – which allow minimizing the risk and improving the overall prognosis. Notably, it is the case with sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (gliflozins) as far as CKD and HF are concerned.

KEYWORDS : *Cardiovascular disease - Heart failure - Kidney disease - Lipoprotein (a) - Albuminuria - Natriuretic peptide*

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (CV), en ce compris l'insuffisance cardiaque (IC) et la maladie rénale chronique (MRC) représentent des pathologies extrêmement fréquentes dans la population générale, et encore davantage dans certains groupes plus à risque comme les personnes avec un diabète (notamment de type 2), une hypertension artérielle ou même avec une obésité clinique sans diabète mais présentant souvent ce qu'il est convenu d'appeler un «syndrome métabolique». Certaines de ces pathologies sont paucisymptomatiques, voire complètement silencieuses. Elles évoluent à

bas bruit pour finalement conduire à des complications patentes sévères, hypothéquant à la fois la qualité de la vie et le pronostic vital. Il est donc essentiel, d'un point de vue de santé publique, de pouvoir dépister suffisamment tôt des anomalies indicatives d'un mauvais pronostic. Ceci est d'autant plus important que l'on dispose maintenant de certains médicaments susceptibles de freiner l'évolution délétère des personnes à risque et que d'autres molécules sont en phase finale de développement.

Dans cet article, nous nous intéresserons à trois biomarqueurs, aisément accessibles à la pratique clinique, y compris en médecine de première ligne : l'albuminurie pour dépister une MRC débutante, le peptide natriurétique (BNP ou pro-BNP) et la troponine ultrasensible pour détecter une IC ainsi que la lipoprotéine (a) [Lp(a)] pour cibler les personnes à plus haut risque de maladie cardiovasculaire athéromateuse (MCVA) en sus du cholestérol LDL. La C-réactive protéine hautement sensible (hs-CRP) aurait pu être prise en compte également (1). Cependant, nous ne l'aborderons pas ici, essentiellement parce qu'il n'y a pas d'approche thérapeutique permettant

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Néphrologie, Dialyse, Hypertension et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(3) Service Néphrologie, Dialyse, Aphérèse, Hôpital Universitaire Carêmeau, Université de Montpellier, Nîmes, France.

(4) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

(5) Service de Chimie clinique, CHU Liège, Belgique.

spécifiquement de réduire les taux de ce paramètre, même si les statines peuvent y contribuer dans une certaine mesure.

ALBUMINURIE ET MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

La MRC représente un véritable problème de santé publique en raison de sa prévalence élevée, par ailleurs en augmentation, et de ses conséquences majeures pour l'individu et la société lorsqu'elle arrive à un stade avancé. La dépister tôt et mettre en œuvre rapidement les mesures nécessaires pour enrayer sa progression représentent des défis majeurs pour les praticiens (2-4).

Comme discuté dans un article récent de la revue (5), les dernières directives KDIGO («*Kidney Disease Improving Global Outcomes*») de 2024 prennent en compte à la fois le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et le rapport albumine sur créatinine urinaire (ACR) comme paramètres centraux pour le diagnostic et la classification de la MRC. La MRC est confirmée lorsque le DFGe passe en dessous de 60 mL/min/1,73 m² (même si cette définition reste débattue) ou lorsqu'une albuminurie persistante (ACR > 30 mg/g) est présente et ce, quel que soit le niveau de DFGe (pour l'albuminurie, point de débat !). Le DFGe est classé en cinq stades de G1 à G5 et l'albuminurie en trois stades ACR de A1 à A3 : A1 < 30 mg/g, A2 30-300 mg/g (ce stade correspondant à ce que l'on appelait la microalbuminurie, terminologie que l'on ne devrait plus utiliser selon les dernières recommandations) et A3 > 300 mg/g. Cette catégorisation informe sur le pronostic rénal des patients. Ainsi, un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73m² et/ou un ACR élevé (A2-A3) sont associés à des événements défavorables comme un surcroît de mortalité, notamment cardiovasculaire, ou une progression vers une maladie rénale avancée, nécessitant *in fine* le recours à la dialyse ou à la transplantation en cas de défaillance rénale. En l'absence de mesure de l'albuminurie (ou lorsque le dosage n'est pas remboursé, comme cela est malheureusement le cas pour le moment en Belgique, en dehors des patients diabétiques), le rapport protéines sur créatinine urinaire peut également être pris en compte (5).

Dès le stade A2 (et *a fortiori* au stade A3), et même si le DFGe reste normal, il convient de mettre en œuvre des stratégies de protection de la fonction rénale (2, 3). Outre la correction des facteurs de risque conventionnels (hyperglycémie, hypertension artérielle, dys-

lipidémies, ...) et l'optimisation des mesures hygiéno-diététiques (restriction sodée, activité physique régulière, arrêt du tabagisme, etc...) (4), des médicaments spécifiquement à visée rénale doivent être prescrits (2, 3). La place des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA) est reconnue de longue date. Plus récemment, en combinaison avec ces derniers, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines) sont devenus incontournables si l'on veut optimiser la néphroprotection (6). Il existe une complémentarité d'action entre ces deux classes pharmacologiques, comme discuté précédemment (7). Les mécanismes de néphroprotection des gliflozines sont de mieux en mieux connus et dépassent le simple rétablissement du rétrocontrôle tubuloglomérulaire (8). Cette classe pharmacologique a démontré ses effets de néphroprotection dans de nombreux essais cliniques contrôlés, d'abord dans la population diabétique de type 2 puis chez des patients avec une MRC non diabétique (9). C'est le cas dans le vaste essai clinique EMPA-Kidney avec l'empagliflozine *versus* placebo chez des patients déjà bien traités par des inhibiteurs du SRA, dont les résultats ont déjà été commentés dans la revue : réduction de 28 % du critère composite cardiorénal principal (progression de la MRC ou mortalité CV) et de 33 % du critère composite rénal incluant la progression vers la défaillance rénale (10).

Au vu de l'ensemble de ces données, il est donc important que les cliniciens soient sensibilisés à mesurer l'albuminurie dans la population diabétique, au moins une fois par an, et la protéinurie chez les patients non diabétiques mais à risque de MRC (comme les personnes avec hypertension artérielle ou les patients avec des antécédents familiaux de MRC). La prescription est simple : une analyse d'urines sur un échantillon prélevé à n'importe quel moment de la journée, sur laquelle le médecin demandera la mesure de l'albumine ou des protéines totales, sans oublier la normalisation par rapport à la créatinine urinaire. Tout résultat anormal doit être confirmé, et, dans ce cas, un prélèvement sur les urines du matin est privilégié. L'interprétation des résultats peut être parfois un peu plus complexes et quelques pièges sont à éviter, comme cela a été discuté dans un article de la revue (11).

Le dosage de l'ACR est un outil de détection et de pronostic de la MRC fondamental en clinique. Il l'est d'autant plus que l'effet néphroprotecteur des médicaments, et notamment la combinaison inhibiteur SRA - iSGLT2 semble particulièrement bénéfique en cas d'albuminurie élevée (A2 et plus encore A3) (2).

(PRO-)BNP ET TROPONINE ULTRASENSIBLE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'IC représente une complication prévalente dans la population générale, en particulier âgée. En Belgique, la prévalence de l'IC chez les plus de 65 ans est estimée à environ 10 %. Elle apparaît d'autant plus tôt qu'il existe des facteurs de risque bien connus, comme une maladie coronaire, une hypertension artérielle, un diabète ou une obésité importante (12). Lorsqu'elle arrive à un stade avancé, elle est associée à une altération majeure de la qualité de la vie, avec des hospitalisations fréquentes, des coûts élevés et une surmortalité (13). Il est donc impérieux de dépister l'IC plus précocement avant qu'elle n'arrive à ce stade avancé très critique.

Le développement de biomarqueurs sensibles et spécifiques de l'IC est essentiel pour l'amélioration du diagnostic et du suivi, pour guider les décisions thérapeutiques, pour la stratification pronostique et l'élaboration de potentielles stratégies de dépistage. Parmi eux, les peptides natriurétiques dont le «B-type natriuretic peptide» (BNP), et le N-terminal proBNP (NT proBNP) sont largement utilisés et validés comme marqueurs de l'IC (14). Ils occupent une place centrale dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) pour le diagnostic de l'IC aiguë ou chronique (20). En Belgique, le dosage du BNP ou du NT-proBNP n'est actuellement pas remboursé par l'assurance obligatoire des soins de santé (INAMI), contrairement à la situation rencontrée dans les autres pays européens. Par conséquent, ce test est généralement à la charge du patient, ce qui contribue certainement à sa sous-utilisation en clinique actuellement. Ces peptides natriurétiques sont le reflet de la surcharge en pression et/ou en volume au sein des cavités cardiaques. Leur usage approprié et leur interprétation correcte requièrent, toutefois, la connaissance de leurs indications, spécificités et limitations, comme déjà discuté dans un article de la revue reprenant les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) sur le sujet (15). Selon ces recommandations, un dosage de BNP ou proBNP devrait être réalisé chez tout patient présentant des symptômes évocateurs d'IC *de novo* ou suspect de décompensation d'une IC connue. Les études montrent, en effet, que les peptides natriurétiques ont une haute précision diagnostique dans cette indication et ce, d'autant plus lorsqu'ils sont combinés à une échographie cardiaque transthoracique.

Chez les patients paucisymptomatiques présentant une symptomatologie non spécifique (dyspnée, oedème, fatigue), le dosage du BNP ou du pro-BNP peut s'avérer utile pour conforter ou infirmer le diagnostic. Ainsi, une valeur de BNP < 35 pg/ml rend peu probable le diagnostic tandis qu'une valeur > 150 pg/ml rend le diagnostic d'IC très probable. Entre les deux, il s'agit d'une zone grise où l'interprétation est plus malaisée. Les seuils correspondants pour le proBNP sont, respectivement, < 125 pg/ml et > 600 pg/ml (zone grise entre les deux) (15).

Cependant, au-delà des recommandations générales, il convient d'être attentif dans l'interprétation des concentrations de BNP/proBNP en fonction du contexte, des caractéristiques du patient (par exemple, âge avancé, insuffisance rénale, obésité surtout pour le proBNP) et de certains cas particuliers, comme discuté par ailleurs (15).

Un autre biomarqueur bien connu en cardiologie est la troponine ultra-sensible. Elle a surtout tiré sa notoriété dans le diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde, situation dans laquelle elle s'est avérée plus sensible et plus spécifique que la créatine phosphokinase (CPK). Ce biomarqueur témoigne alors d'une nécrose myocardique, et c'est l'évolution de sa cinétique lors de l'événement aigu qui oriente le diagnostic (16). Il peut cependant exister des «faux positifs» (17). Par ailleurs, il est apparu que la troponine pouvait également être utilisée dans le diagnostic et surtout le pronostic de l'IC. Dans une méta-analyse de données individuelles chez des patients avec IC chronique, il a été montré que la troponine hautement sensible est un prédicteur robuste et indépendant de la mortalité toute cause et de la mortalité CV ainsi que du risque d'hospitalisations pour toutes causes CV (18). Au vu de ces résultats, ce biomarqueur s'impose comme un outil robuste et additionnel pour la stratification du risque chez les patients avec IC. Son utilisation est désormais recommandée dans les lignes directrices, en particulier chez les patients présentant une IC à fraction d'éjection préservée (HFpEF) (19). Si la troponine peut être considérée comme un facteur pronostique à travers tout le spectre de l'IC, il n'est pas encore évident de décider si le dosage de ce biomarqueur peut aider à la prévention de l'IC ou encore guider les différents traitements ou interventions chez les patients présentant déjà une IC (20).

Si l'IC à fraction d'éjection réduite (HFrEF) est généralement rencontrée après un (ou plusieurs) infarctus du myocarde, c'est l'IC à fraction d'éjection préservée (HFpEF) qui domine dans la population avec diabète de

type 2 ou avec obésité clinique sévère (environ 75 % des cas d'IC dans ces groupes de patients). Cette dernière est très fréquemment sous-diagnostiquée dans ces populations. Pourtant, elle est également associée à une perte de qualité de vie, à une incidence accrue d'hospitalisations et à un risque de mortalité prématurée. Alors que l'on ne disposait pas de médicaments ayant démontré une amélioration évidente du pronostic chez les patients avec HFpEF, les iSGLT2 (gliflozines) ont apporté la preuve de leur efficacité dans cette indication (21), tout comme ils l'avaient préalablement déjà montré chez les patients avec HFrEF (22, 23). Leurs bénéfices dans la réduction des hospitalisations et de la mortalité CV les positionnent désormais comme traitements de première intention, selon les lignes directrices européennes. C'est particulièrement le cas pour l'empagliflozine, dont les bénéfices ont été démontrés dans les études EMPEROR-Reduced (24) et EMPEROR-Preserved (25). Dans ces deux essais, le critère de jugement primaire combinant les hospitalisations pour IC et la mortalité CV a été significativement diminué, respectivement de 25 % et de 21 % (chaque fois $P < 0,001$).

Ainsi, les gliflozines occupent une place de plus en plus importante, non seulement en diabétologie et en néphrologie, mais également en cardiologie dans la prévention et le traitement de l'IC. Dès lors, ils sont utilisés de façon croissante dans de nombreuses disciplines médicales, dont la médecine générale (26) et devraient l'être chez tout patient avec une IC confirmée par un taux de BNP/proBNP élevé. Une approche multidisciplinaire impliquant cardiologues, médecins généralistes et infirmiers spécialisés est essentielle pour optimiser la prise en charge des patients présentant une insuffisance cardiaque.

LIPOPROTÉINE(A) ET RISQUE ATHÉROMATEUX

La Lp(a) est une glycoprotéine synthétisée dans le foie, formée d'une molécule apparentée au LDL associée à une molécule d'apolipoprotéine (a). Comme la particule LDL, la Lp(a) est constituée d'une partie lipidique riche en esters de cholestérol et d'une partie protéique, l'apolipoprotéine B100 (apo B100) liée de façon covalente par un pont disulfure à l'Apo(a). L'Apo(a) possède une structure similaire au plasminogène, ce qui confère à la Lp(a) des propriétés prothrombotiques et antifibrinolytiques. La Lp(a) a un diamètre < 70 nm, ce qui fait qu'elle peut

passer librement à travers la barrière endothéliale, comme la particule LDL («small-dense LDL»), et ainsi promouvoir l'athéromasie dans la paroi artérielle (27, 28). De plus, la Lp(a) est un vecteur majeur de phospholipides oxydés, qui contribuent à l'inflammation vasculaire et à la progression de l'athérosclérose.

La concentration plasmatique de la Lp(a) est génétiquement déterminée, principalement en lien avec un polymorphisme de masse (29). Cette variabilité est principalement liée au nombre de répétitions du domaine kringle IV type 2 du gène LPA. Une concentration élevée de Lp(a) ne varie pas ou guère malgré des mesures hygiéno-diététiques bien conduites ou la prescription des médicaments hypolipémiants disponibles actuellement (30). Comme la Lp(a) est génétiquement déterminée, il n'est pas utile de répéter son dosage : un seul est recommandé et suffit à apprécier le niveau de risque du patient (ce dosage n'est actuellement pas remboursé en Belgique). L'élévation est présente dès la naissance si bien que l'individu est confronté à ce facteur de risque CV tout au long de sa vie.

De plus en plus d'études génétiques et épidémiologiques démontrent que la Lp(a) est un facteur de risque de MCVA indépendant. Des concentrations élevées de Lp(a) sont associées à la sévérité de la maladie coronarienne, à un risque de récurrence après des manœuvres de revascularisation et à un risque accru de calcifications de la valve aortique, avec secondairement une sténose progressive (27-29, 31). La Lp(a) favorise la calcification valvulaire par l'apport de phospholipides oxydés et l'activation de voies inflammatoires et ostéogéniques dans la valve aortique.

Au vu de la distribution asymétrique de la Lp(a) ($1 \text{ mg/dL} \approx 2,5 \text{ nmol/L}$, selon les standards de conversion internationaux) dans la population, il est estimé que deux tiers de la population générale ont un risque CV faible si l'on prend en compte le seul paramètre Lp(a) ($< 30 \text{ mg/dL}$), mais qu'une personne sur 5 a des concentrations de Lp(a) associées à un risque CV modérément augmenté (entre 30 - 50 à 100 mg/dL) et qu'une personne sur 20 a des valeurs de Lp(a) $> 100 \text{ mg/dL}$ ($\approx 250 \text{ nmol/L}$) lui conférant un risque élevé (environ doublé) ou très élevé (27-29, 31). Les personnes avec une concentration de Lp(a) $> 180 \text{ mg/dL}$ ($> 430 \text{ nmol/L}$) pourraient avoir, au cours de leur vie, un risque de MCVA équivalent au risque lié à une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (32). Pourtant, des études récentes ont montré que le dosage de la Lp(a) est très peu réalisé en pratique clinique dans la

population (pour des raisons de méconnaissance ou de coût à charge du patient), alors qu'il existe plusieurs bonnes raisons de l'effectuer, d'autant plus qu'un seul dosage suffit pour caractériser un individu (33).

Selon les recommandations de la Société Européenne d'Athérosclérose (28), le dosage de la Lp(a) doit particulièrement être envisagé chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale, ou avec MCVA prématurée ou récurrente malgré une prévention optimale des autres facteurs de risque CV, chez ceux atteints de sténose valvulaire aortique et chez les individus qui ont des antécédents familiaux de MCVA prématurée (28). Si une concentration élevée est découverte chez une personne, il est important de procéder à un dépistage familial, au moins chez les apparentés du premier degré, au vu de la composante génétique majeure.

Le dosage de la Lp(a) est peu fréquemment réalisé dans la pratique, notamment parce que le clinicien ne sait pas comment interpréter les résultats et, surtout, que faire en cas de valeur élevée, voire très élevée, en l'absence de moyens actuellement disponibles pour la faire diminuer drastiquement (33). Plusieurs agents prometteurs sont en train d'être développés par l'industrie pharmaceutique ciblant spécifiquement la Lp(a) : il s'agit soit d'oligonucléotides anti-sens, soit de petits ARN interférents, qui ont démontré une diminution importante et significative des concentrations de Lp(a) dans des essais cliniques de phase 2 (30, 34, 35). Parmi ces agents, le pélacarsen (oligonucléotide antisens : programme HORIZON) (36) et l'olpasiran (ARN interférent : programme OCEAN) sont actuellement les plus avancés en développement clinique (études de phase 3 en cours chez des patients avec MCVA et concentration élevée de Lp(a)) (34).

En attendant que le praticien dispose de ces nouvelles opportunités thérapeutiques pour réduire les concentrations plasmatiques de Lp(a), la mesure de la Lp(a) peut servir à repositionner le patient dans la catégorie de risque CV (37). Ainsi, une personne qui présente un risque CV élevé mais qui possède par ailleurs une concentration élevée de Lp(a) (> 50 mg/dL et *a fortiori* > 100 mg/dL) pourrait être reclassée en catégorie à risque CV très élevé. Dans les mêmes conditions, un patient à risque CV modéré pourrait être reclassifié à risque élevé (28). Ces changements imposeraient donc une réévaluation des cibles de LDL-c (par exemple, abaisser la cible de < 70 mg/dl à < 55 mg/dl ou de < 100 mg/dl à < 70 mg/dl), ce qui pourrait (devrait) conduire à une intensification du traitement hypocholestérolémiant (28, 32). Tant

qu'à présent, la prise en compte de la Lp(a) n'est pas encore officiellement reprise dans les algorithmes décisionnels décrits dans les dernières recommandations de 2019 des sociétés européennes et américaines, mais on dispose déjà de prises de position d'experts (38, 39) La reconnaissance de la Lp(a) comme cible thérapeutique et biomarqueur de risque CV devrait être renforcée dans les prochaines mises à jour des recommandations internationales.

CONCLUSION

L'utilisation judicieuse de biomarqueurs permet de détecter des maladies silencieuses ou paucisymptomatiques à un stade débutant, de repérer des personnes à haut risque de développer semblables pathologies et de mieux évaluer le pronostic de ces patients. Le clinicien est invité à mesurer ces biomarqueurs chez les personnes potentiellement à risque au vu de leur histoire familiale ou personnelle. Si la présence de ces biomarqueurs est objectivée au-dessus des normes, des stratégies thérapeutiques doivent être mises en œuvre d'emblée de façon à freiner la progression de la maladie sous-jacente et à améliorer le pronostic global du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:2129-38.
2. Delanaye P, Paquot N, Jouret F, Scheen AJ. Prise en charge de la maladie rénale chronique. *Rev Med Liege* 2025;**80**:376-80.
3. Delanaye P, Scheen AJ. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2019;**20**:277-94.
4. Merckx G, Somja M, Makalou G, et al. Prévention non médicamenteuse de la maladie rénale chronique. *Rev Med Liege* 2024;**79**:411-7.
5. Delanaye P, Jouret F, Cavalier E. Évaluation de la maladie rénale chronique. *Rev Med Liege* 2025;**80**:369-75.
6. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique : des essais cliniques aux recommandations et perspectives en pratique clinique. *Rev Med Liege* 2021;**76**:186-94.
7. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 et bloqueurs du système rénine-angiotensine. Similitudes, différences et complémentarité. *Rev Med Liege* 2022;**77**:18-24.
8. Scheen AJ, Delanaye P. Understanding the protective effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2022;**17**:35-46.
9. Nuffield Department of Population Health Renal Studies G, Consortium SiM-AC-RT. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;**400**:1788-801.

10. Delanaye P, Scheen AJ. EMPA-KIDNEY : l'empagliflozine dans la maladie rénale chronique. *Rev Med Liege* 2023;**78**:24-8.
11. Resimont G, Gadisseur R, Lutteri L, et al. Comment j'explore... une protéinurie. *Rev Med Liege* 2018;**73**:519-25.
12. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2023;**118**:3272-87.
13. Nguyen-Trung ML, Ancion A, Ribeiro Coelho S, et al. L'insuffisance cardiaque avancée : quelles perspectives pour le patient ? *Rev Med Liege* 2024;**79**:559-66.
14. Teixeira J, M. G, Nellesen E, et al. BNP et NT-proBNP : valeurs de référence et seuils décisionnels. *Rev Med Liege* 2012;**67**:38-43.
15. Nguyen Trung ML, Tridetti J, Ancion A, et al. Peptides natriuretiques dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2020;**75**:644-8.
16. Janssen M, Ladang A, Gadisseur R, et al. Recommandations cliniques concernant les protocoles de biologie clinique : application à la chimie clinique. *Rev Med Liege* 2025;**80**:296-300.
17. Berisha T, Postolache A, Vrancken L, et al. About a «false-positive» case of elevated troponin levels: differential diagnosis. *Acta Cardiol* 2025;Feb 10:1-3. doi: 10.1080/00015385.2025.2462438.
18. Aimo A, Januzzi JL, Jr., Vergaro G, et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure: an individual patient data meta-analysis. *Circulation* 2018;**137**:286-97.
19. Sayer G, Uriel N. Troponin assessment in heart failure with preserved ejection fraction: time to get with the guidelines. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:125-6.
20. Agdashian D, Daniels LB. What is the clinical utility of cardiac troponins in heart failure? Are they modifiable beyond their prognostic value? *Curr Heart Fail Rep* 2023;**20**:33-43.
21. Trokart R, Tridetti J, Melissopoulou M, et al. L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF). Quoi de neuf ? *Rev Med Liege* 2022;**77**:593-602.
22. Scheen AJ, Lancellotti P. Inhibiteurs des SGLT2 : nouvelle option pour prévenir ou traiter l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2021;**76**:248-55.
23. Ribeiro Coelho S, Ancion A, Nguyen-Trung ML, et al. Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite. *Rev Med Liege* 2023;**78**:496-502.
24. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;**383**:1413-24.
25. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;**385**:1451-61.
26. Scheen AJ, Lancellotti P, Delanaye P, et al. Inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) : aux confins de la diabétologie, la cardiologie, la néphrologie et... la médecine générale. *Rev Med Liege* 2023;**78**:476-83.
27. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016;**57**:1953-75.
28. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022;**43**:3925-46.
29. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022;**42**:e48-e60.
30. Sinha M, Maged R, Tarar P, et al. Efficacy of traditional anti-lipidemic drugs in lowering lipoprotein(a) levels: a systematic review. *Cureus* 2024;**16**:e69824.
31. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet* 2024;**404**:1255-64.
32. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;**41**:111-88.
33. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Eight reasons why lipoprotein(a) should be measured in everyone at least once in a lifetime. *Eur Heart J* 2024;**45**:2692-4.
34. Greco A, Finocchiaro S, Spagnolo M, et al. Lipoprotein(a) as a pharmacological target: premises, promises, and prospects. *Circulation* 2025;**151**:400-15.
35. Nissen SE, Ni W, Shen X, et al. Lepodisiran - A long-duration small interfering RNA targeting lipoprotein(a). *N Engl J Med* 2025;**392**:1673-83.
36. Cho L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, et al. Design and rationale of Lp(a)HORIZON trial: assessing the effect of lipoprotein(a) lowering with pelacarsen on major cardiovascular events in patients with CVD and elevated Lp(a). *Am Heart J* 2025;**287**:1-9.
37. Wallemacq C, Scheen AJ. Actualisation des recommandations européennes pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie. *Rev Med Liege* 2025;**80**:422-7.
38. Wilson DP, Koschinsky ML, Moriarty PM. Expert position statements: comparison of recommendations for the care of adults and youth with elevated lipoprotein(a). *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021;**28**:159-73.
39. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG. Consensus and guidelines on lipoprotein(a) - seeing the forest through the trees. *Curr Opin Lipidol* 2022;**33**:342-52.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be