

# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques®

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES  
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE  
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL'S,  
UNIVERSITÉ DE TORONTO

## L'insuffisance cardiaque en tant que syndrome neuroendocrinien : Le rôle des peptides natriurétiques dans le diagnostic, le pronostic et le traitement

Par RAYMOND YAN, M.D. et GORDON MOE, M.D.

La reconnaissance accrue que l'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome neuroendocrinien a permis de faire des progrès remarquables dans son traitement, y compris dans le développement de nombreuses thérapies médicales contemporaines ayant des propriétés neurohormonales-modulatrices favorables qui réduisent la mortalité et la morbidité. Le rôle pathophysiologique et clinique du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système adrénergique sympathique a été évalué de façon approfondie<sup>1,2</sup>. Au cours de la dernière décennie, la recherche sur les peptides natriurétiques, dont certains peuvent être mesurés par des dosages biologiques commercialisés, s'est intensifiée. Des études préliminaires chez l'être humain ont montré que l'utilisation du dosage des peptides natriurétiques dans la pratique clinique augmente la possibilité d'établir un diagnostic précoce et un pronostic précis et d'individualiser le traitement chez les patients atteints d'IC ayant une fonction systolique préservée ou altérée. Bien qu'il soit peu probable que le dosage des neurohormones remplace un jugement clinique éclairé, de nombreuses données indiquent qu'elles sont des biomarqueurs utiles, fournissant des informations indépendantes et complémentaires pour évaluer objectivement la fonction cardiaque et l'état clinique des patients, qui peuvent potentiellement améliorer les décisions cliniques et les soins administrés aux patients. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous examinons la physiologie des peptides natriurétiques et leur utilité clinique potentielle pour :

- établir le diagnostic de dysfonction systolique et diastolique du ventricule gauche et d'IC clinique ;
- fournir une aide dans la sélection et le dosage des traitements ;
- fournir des informations pronostiques chez les patients atteints d'IC décompensée et chronique.

### Synthèse et régulation

La famille des peptides natriurétiques est composée du peptide natriurétique auriculaire (ANP), du peptide natriurétique de type B (BNP) et de 3 autres peptides structurellement similaires : le peptide natriurétique de type C (CNP) isolé principalement dans le système nerveux central et l'endothélium, l'urodilatine (isolée dans les reins) et le dendroaspis (un peptide natriurétique d'une signification indéterminée actuellement)<sup>3,4</sup>. Étant donné leur origine cardiaque intrinsèque et leurs mécanismes régulateurs, l'ANP et le BNP ont une signification particulière dans les maladies cardiaques, y compris l'IC. Tous deux sont des molécules structurellement semblables avec le même noyau d'acides aminés qui sont synthétisées en réponse à l'étirement physiologique des myocytes, mais ils sont régulés à différents niveaux cellulaires et dans différentes structures cardiaques. L'ANP est principalement synthétisé dans l'oreillette en réponse à un stress accru de la paroi de l'oreillette et régulé par sa libération contrôlée à partir des granules de stockage qui peuvent également contenir des BNP préformés<sup>5</sup>. Le BNP est régulé au niveau de la transcription des gènes et est produit en salves, principalement par les cardiomyocytes des ventricules soumis à une surcharge de pression volémique et transmural<sup>6</sup>. Les

### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD  
Warren Cantor, MD  
Luigi Casella, MD  
Robert J. Chisholm, MD  
Chi-Ming Chow, MD  
Paul Dorian, MD  
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)  
Michael R. Freeman, MD  
Shaun Goodman, MD  
Anthony F. Graham, MD  
Robert J. Howard, MD  
Stuart Hutchison, MD  
Victoria Korley, MD  
Michael Kutryk, MD  
Anatoly Langer, MD  
Howard Leong-Poi, MD  
Iqwal Mangat, MD  
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)  
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)  
Thomas Parker, MD (chef)  
Trevor I. Robinson, MD  
Duncan J. Stewart, MD  
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael's  
30 Bond St.,  
Suite 7049, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur : (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, St. Michael's Hospital, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

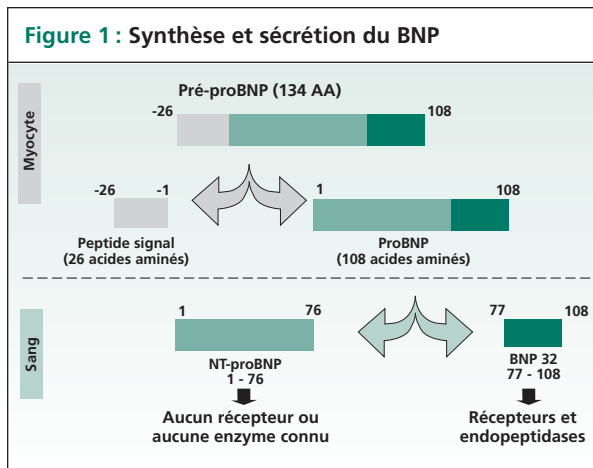


Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



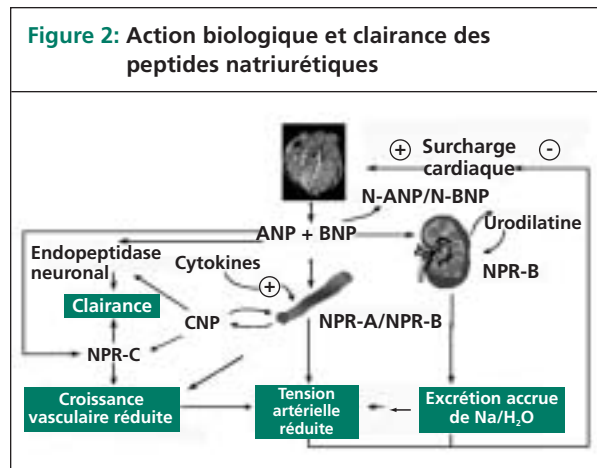


deux neurohormones sont initialement synthétisées sous forme de protéines précurseurs contenant un peptide signal (préprohormones) qui subissent une modification intracellulaire pour devenir des prohormones. Les prohormones sont ensuite segmentées en fragments N-terminal biochimiquement inactifs (NT-ANP et NT-BNP) et en hormones actives (ANP et BNP) lors de leur libération dans la circulation systémique (figure 1). Les effets biologiques de l'ANP et du BNP proviennent principalement du récepteur A du peptide natriurétique (NPR-A). Les deux peptides actifs sont éliminés par le récepteur de clairance (NPR-C) et inactivés par l'endopeptidase neutre (NEP, figure 2)<sup>7</sup>.

Bien que les peptides natriurétiques soient principalement régulés par la pression transmurale et l'étirement des myocytes, leur concentration plasmatique peut être élevée dans d'autres affections cardiaques et non cardiaques en dehors de l'IC, comprenant l'hypertension systémique et pulmonaire, les cardiomyopathies hypertrophiques et restrictives, l'embolie pulmonaire, les maladies pulmonaires obstructives chroniques, le cœur pulmonaire, l'infarctus du myocarde aigu, la cirrhose et l'insuffisance rénale<sup>8</sup>. Par conséquent, l'élévation des peptides natriurétiques n'est pas spécifique à la dysfonction ventriculaire gauche (VG) ou à l'IC et leur signification clinique doit être interprétée sur la base d'une évaluation clinique appropriée et d'autres variables confusionnelles.

### Effets physiologiques et relation avec les paramètres ventriculaires et les valeurs hémodynamiques

Les peptides natriurétiques exercent de multiples effets sur les tissus cardiaques et vasculaires qui empêchent le remodelage structurel et les modifications fonctionnelles indésirables dans l'IC évolutive<sup>9</sup>. En plus de causer le relâchement du muscle lisse de la paroi vasculaire avec une réduction du tonus veineux et artériel, réduisant ainsi la précharge et la postcharge, les peptides natriurétiques ont également des propriétés antiprolifératives et antifibrotiques dans le myocarde et le système vasculaire<sup>10</sup>. Les peptides natriurétiques antagonisent l'action de l'endothéline et de la vasopressine et les systèmes sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone,



RPR = récepteur du peptide natriurétique

qui entraînent une vasoconstriction pathologique, l'hypertrophie ventriculaire et un remodelage vasculaire défavorable<sup>11,12</sup>. L'action rénale des peptides natriurétiques comprend la natriurie et la diurèse associées en partie à l'augmentation du taux de filtration glomérulaire, à l'inhibition de l'excrétion de la rénine et à la réabsorption du sodium due à l'angiotensine II.

Malgré la physiologie favorable des peptides natriurétiques leur permettant de contrecarrer les troubles hémodynamiques et le remodelage ventriculaire dans l'IC, des concentrations plasmatiques endogènes plus élevées reflètent paradoxalement une décompensation hémodynamique sous-jacente plus sévère. Les taux plasmatiques de BNP sont corrélés avec la pression capillaire bloquée chez les patients atteints d'IC présentant une décompensation, et en réponse au traitement<sup>13</sup>. Des taux plasmatiques plus élevés de BNP et d'ANP (et de NT-ANP) ont également démontré une corrélation avec une dimension et un volume ventriculaires plus élevés ainsi qu'avec une fraction d'éjection plus faible chez les patients symptomatiques atteints d'IC systolique<sup>14</sup>. De plus, la modification du taux de ces peptides natriurétiques pendant le traitement reflète des changements concomitants dans le volume ventriculaire et la fraction d'éjection, indiquant que ces peptides natriurétiques peuvent servir de biomarqueurs de substitution potentiels de la fonction et du remodelage du VG<sup>15</sup>.

### Utilité pour diagnostiquer une dysfonction ventriculaire et une insuffisance cardiaque

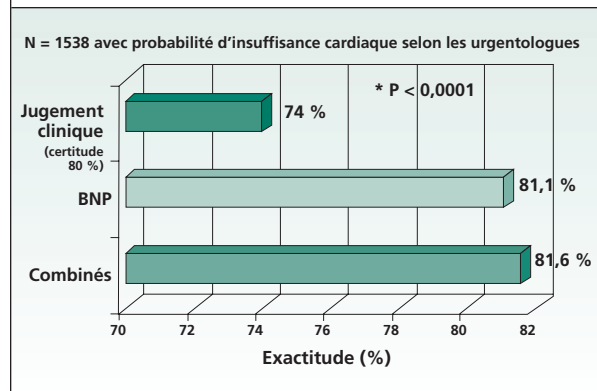
Le BNP a été examiné en tant que moyen de dépistage de la dysfonction systolique du VG dans de nombreuses études menées auprès de populations différentes, afin d'identifier les sujets à risque d'IC. L'étude Framingham, la plus importante étude signalée jusqu'à présent, a examiné la possibilité de diagnostiquer une dysfonction systolique sur la base des taux de BNP et de NT-BNP chez 3177 sujets stratifiés selon l'âge et la probabilité avant le test d'être atteints d'IC, définie par des critères cliniques<sup>10</sup>. La surface sous la courbe ROC indiquant la puissance discriminative du BNP était de 0,72 et 0,56 pour les hommes et les femmes, respectivement. La performance

diagnostique de ces dosages était supérieure pour les sujets masculins et était similaire pour le BNP et le NT-BNP. Avec une valeur limite diagnostique optimale (maximisant la sensibilité et la spécificité) pour les hommes de 21 pg/mL, le BNP avait une spécificité de 84 %, une sensibilité de 53 %, des valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) de 26 % et de 95 %, respectivement. À une valeur limite choisie de façon similaire de 34 pg/mL pour les femmes, la spécificité correspondante était de 89 %, la sensibilité de 26 %, la VPP de 6 % et la VPN de 98 %. Dans l'ensemble, la sensibilité médiocre du BNP ainsi que la faible prévalence de la dysfonction systolique dans la population générale indiquaient que le BNP avait une utilité limitée comme moyen de dépistage à grande échelle.

La dysfonction diastolique est une cause importante d'IC, représentant jusqu'à 50 % de tous les cas<sup>17,18</sup>. Il est très important sur le plan clinique et de la recherche de pouvoir identifier et quantifier la dysfonction diastolique de façon précise, reproductible et simple. Parmi les sujets ayant une fonction systolique et une dimension ventriculaire normales, ceux ayant une fonction diastolique anormale, déterminée par l'échocardiographie-Doppler 2-D, présentaient des concentrations plasmatiques moyennes de BNP plus élevées (286 pg/mL vs 33 pg/mL)<sup>19</sup>. De plus, on a noté une augmentation progressive des concentrations plasmatiques moyennes de BNP associée au degré de dysfonction diastolique, de 202 pg/mL chez ceux présentant une altération de la relaxation à 408 pg/mL chez ceux présentant un remplissage restrictif. La surface sous la courbe ROC pour que le BNP permettant de détecter une anomalie diastolique était de 0,91. Avec une valeur limite du BNP de 62 pg/mL, la sensibilité était de 85 %, la spécificité était de 83 % et la précision diagnostique globale était de 84 % pour la dysfonction diastolique. Bien que les concentrations de BNP ne permettent pas de distinguer de façon fiable une dysfonction systolique et diastolique, étant donné que toutes deux entraînent une élévation du BNP, un faible taux de BNP en l'absence de dysfonction systolique permet d'exclure une anomalie du remplissage diastolique cliniquement significative, et une investigation échocardiographique peut donc s'avérer inutile. Cependant, dans une étude plus importante regroupant 2042 résidents du comté d'Olmsted choisis au hasard, la performance diagnostique du BNP signalée comme la surface sous la courbe ROC, pour identifier une dysfonction diastolique n'était que de 0,52 à 0,68, indiquant que le dosage du BNP est un test de dépistage sous-optimal pour la dysfonction ventriculaire préclinique<sup>20</sup>. D'autres investigations devront être faites pour déterminer si le BNP est un marqueur diagnostique potentiel et de substitution de la dysfonction diastolique.

L'établissement du diagnostic clinique d'IC peut être difficile, car les principaux symptômes (p. ex. la dyspnée) sont souvent non spécifiques. L'utilité diagnostique dans un contexte de soins aigus a été évaluée dans la *prospective Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study* qui regroupait 1586 participants se présentant aux urgences pour cause de

**Figure 3 : Précision diagnostique relative dans l'étude sur le BNP**



dyspnée indifférenciée<sup>21</sup>. Le dosage du BNP seul avait une sensibilité de 90 % et une spécificité de 73 % pour l'insuffisance cardiaque. Lorsqu'il était complété d'un jugement clinique, défini comme une certitude d'IC > 80 % par le médecin, la précision diagnostique globale était améliorée de 74 % à 81 % (figure 3). Le dosage du BNP avait la valeur diagnostique la plus élevée avec une précision diagnostique indépendante de 74 % parmi les sujets dont la probabilité clinique d'insuffisance cardiaque était moyenne. L'utilité du dosage du BNP dans ce contexte clinique était optimale lorsqu'il était complété par l'établissement précis des antécédents, un examen physique et des tests objectifs conventionnels, comme le montre la valeur de la surface sous la courbe ROC améliorée de 0,93, comparativement aux valeurs de 0,86 et de 0,90 obtenues sur la base du jugement clinique et du dosage du BNP seul, respectivement. Une telle approche s'est avérée rentable, étant donné qu'elle réduit la nécessité d'hospitalisation, les admissions en soins intensifs, le temps jusqu'à la sortie de l'hôpital et le coût du traitement<sup>22</sup>.

### Prédiction de la réponse thérapeutique et dosage des traitements

Les traitements de l'IC fondés sur des preuves scientifiques ont été élaborés principalement sur la base d'études cliniques dont les résultats sont applicables dans l'ensemble à la population à l'étude. Chez les patients qui présentent des similitudes sur le plan clinique et phénotypique, l'activation neurohormonale peut être extrêmement variable et donc, leur réponse aux traitements ayant des propriétés de modulation neurohormonale peut également être différente. L'approche contemporaine adoptée pour le traitement de l'IC vise souvent à reproduire les stratégies thérapeutiques utilisées dans les études cliniques et ne fournit pas les moyens d'individualiser les traitements pour chaque patient.

Dans l'étude CONSENSUS, l'énalapril a réduit la mortalité à 6 mois parmi les patients atteints d'IC de classe IV de la New York Heart Association (NYHA), mais uniquement parmi ceux dont les concentrations de neurohormones avant le traitement (y compris l'ANP) étaient au-dessus de la

moyenne du groupe<sup>23</sup>. Comme le signale l'*Australia-New Zealand Heart Failure Group*, un bêta-bloquant non sélectif, le carvedilol, a réduit le risque relatif de mortalité et d'hospitalisation de 26 % parmi les sujets atteints d'IC de la classe III-IV de la NYHA secondaire à une cardiopathie ischémique. Cependant, on a noté des interactions thérapeutiques importantes avec les concentrations de BNP et de norépinéphrine avant le traitement, indépendamment des caractéristiques cliniques des patients. Des concentrations plasmatiques de norépinéphrine plus élevées, bien que prédictives d'un moins bon pronostic, étaient associées à une efficacité réduite du carvedilol. Par opposition, des concentrations élevées d'ANP et de BNP avant le traitement, bien qu'étant associées à un risque plus élevé de mortalité et d'hospitalisation, étaient également prédictives d'un effet bénéfique accru du carvedilol. Chez les sujets dont les concentrations de BNP étaient au-dessus de la moyenne et les concentrations de norépinéphrine étaient au-dessous de la moyenne, les effets bénéfiques du carvedilol ont été les plus marqués, c'est-à-dire que la réduction de la mortalité et de la morbidité était la plus élevée<sup>24</sup>. Bien que non concluantes, ces observations provenant d'analyses ultérieures d'études randomisées et contrôlées soulèvent l'hypothèse intéressante que le profil neurohormonal complet d'un patient peut permettre de prédire la réponse thérapeutique et facilite l'individualisation des traitements médicaux, afin d'optimiser les résultats.

Quant aux autres maladies chroniques, les principaux objectifs du traitement de l'IC est d'améliorer les symptômes et le pronostic. On utilise fréquemment les modifications de la tolérance à l'effort rapportées par le patient, du poids corporel et des évaluations subjectives de l'œdème pour mesurer la sévérité des symptômes et la réponse clinique au traitement. La pratique contemporaine pour optimiser le pronostic consiste notamment à utiliser lorsque cela est possible les régimes thérapeutiques aux doses administrées dans les études cliniques, selon la tolérance des patients. En réalité, les patients ne peuvent pas tous tolérer tous les médicaments prescrits sur la base de preuves scientifiques aux doses cibles, bien qu'il n'existe actuellement pas d'autres paramètres spécifiques ou validés pouvant être utilisés pour ajuster les traitements en vue d'optimiser l'état clinique du patient ou le pronostic. Les peptides natriurétiques sont des candidats prometteurs, étant donné qu'ils jouent un rôle essentiel dans la pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque et sont corrélés avec les paramètres hémodynamiques, l'état du patient et le pronostic.

Actuellement, deux études évaluent spécifiquement l'utilisation clinique des peptides natriurétiques dans la surveillance et l'individualisation des traitements médicaux chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Dans une étude pilote menée auprès de patients atteints d'IC légère à modérée, les patients ont été assignés au

hasard à un inhibiteur de l'ECA dont la dose était augmentée progressivement, afin d'obtenir des concentrations prédéterminées de BNP dans une gamme normale ou à une approche empirique. L'approche fondée sur les concentrations de BNP a permis d'obtenir une réduction significativement plus élevée de la fréquence cardiaque et des concentrations plasmatiques de BNP avec une inhibition plus prononcée du système rénine-angiotensine-aldostérone, indiquant des effets hémodynamiques et neurohormonaux plus favorables<sup>25</sup>.

Une étude ultérieure menée auprès de patients présentant une dysfonction systolique et une IC de la classe II-IV de la NYHA a comparé les résultats cliniques obtenus avec une pharmacothérapie à des doses progressives guidées par les concentrations plasmatiques de NT-proBNP et avec un traitement empirique fondé sur des études et dicté par l'expérience clinique. L'approche fondée sur les concentrations de NT-proBNP a permis de réduire le nombre total d'événements cardiovasculaires, y compris les décès d'origine cardiovasculaire, les hospitalisations et les nouveaux épisodes d'insuffisance cardiaque. Ces résultats ont été obtenus grâce à des doses plus élevées d'inhibiteurs de l'ECA et de diurétiques de l'anse et à l'utilisation de façon plus générale de la spironolactone<sup>26</sup>. La supériorité de l'approche guidée par les concentrations de BNP peut représenter une stratégie plus préventive avec l'augmentation des doses de médicament à titre préventif parmi les patients présentant une décompensation subclinique, identifiée par des taux anormaux de NT-proBNP. Étant donné la complexité croissante des traitements médicaux pour l'IC avec des agents nouveaux, il est impératif d'établir des moyens validés d'optimiser les multiples stratégies neurohormonales. L'approche neurohormonale est une option prometteuse nécessitant d'autres investigations.

### Les peptides natriurétiques en tant que marqueurs diagnostiques

La valeur pronostique des peptides natriurétiques a été constamment démontrée dans de nombreuses études bien conçues menées auprès de patients atteints d'IC chronique stable et présentant une décompensation aiguë.

Malgré les progrès réalisés dans les traitements, les taux de mortalité hospitalière et de réhospitalisation dues à une IC décompensée demeurent élevés. Cette situation peut provenir en partie de l'absence d'indicateurs fiables de l'efficacité du traitement ou du risque imminent d'événements indésirables à court terme. Parmi les patients hospitalisés pour une IC décompensée traités de façon standard avec des diurétiques et des vasodilatateurs, les taux de BNP à l'admission, à la sortie de l'hôpital et la modification de ces taux pendant l'hospitalisation étaient des prédicteurs significatifs de la mortalité et de la réhospitalisation dans un délai de 30 jours<sup>27</sup>. Seulement

16 % des patients dont les taux de BNP avaient baissé durant leur hospitalisation ont présenté ultérieurement un événement cardiaque, comparativement à 52 % de ceux dont les taux de BNP n'ont pas diminué avec le traitement. L'amélioration clinique définie par la modification de la classe de la NYHA n'avait pas de valeur prédictive.

Ces résultats étaient appuyés par une étude plus importante évaluant l'utilité des dosages en série du BNP et leur signification pronostique indépendante pour la mortalité et la réhospitalisation jusqu'à 6 mois<sup>28</sup>. Les concentrations de BNP à la sortie de l'hôpital lorsque l'on jugeait que le patient était cliniquement stable étaient un prédicteur indépendant d'un événement après ajustement en fonction des caractéristiques cliniques des patients, des paramètres échocardiographiques et du traitement à l'hôpital avec des agents inotropes. De plus, le risque d'événements indésirables a augmenté par paliers de paire avec l'augmentation des concentrations de BNP avant la sortie de l'hôpital. Ces observations indiquent que les patients hospitalisés pour une IC peuvent sortir de l'hôpital sans que leur état ait été stabilisé de façon adéquate malgré une impression clinique du contraire et que les taux de BNP peuvent compléter le jugement clinique pour déterminer le moment opportun et le bien fondé de la sortie du patient de l'hôpital.

Parmi les patients atteints d'IC chronique stable, des concentrations plus élevées de BNP ont été associées à une mortalité toutes causes et cardiovasculaire accrue indépendamment des facteurs pronostiques cliniques validés, comprenant l'âge, la classe de la NYHA, la fraction d'éjection du VG et des antécédents d'infarctus du myocarde<sup>24-29</sup>. Des données récentes suggèrent que le BNP est un prédicteur indépendant de la mort subite chez les patients dont la FE est < 35 % et atteints d'IC, et peut servir de simple biomarqueur pour sélectionner les patients qui pourraient bénéficier le plus d'un défibrillateur implantable<sup>30</sup>.

La signification pronostique relative des diverses neurohormones activées dans l'IC n'a été évaluée que récemment. Sur la base des données provenant de 4300 patients symptomatiques et stables atteints d'IC randomisés dans l'étude Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure-Trial*), la concentration initiale de BNP était supérieure à celle d'autres neurohormones comprenant la norépinéphrine, l'activité de la rénine, l'aldostérone et l'endothéline pour prédire la mortalité et la morbidité après ajustement des paramètres cliniques et échocardiographiques<sup>31</sup>. Cependant, l'ANP, qui peut être élevée dans l'insuffisance cardiaque indépendamment du BNP, n'a pas été inclus dans l'analyse comparative. Ces résultats confirment que les concentrations de BNP sont une variable pronostique importante.

La validité des peptides natriurétiques en tant que marqueurs de substitution du risque d'IC est appuyée

également par des études démontrant la relation constante entre la modification du taux de ces neurohormones et la modification du risque d'événements cliniques indésirables subséquents. La modification du taux de BNP et de norépinéphrine sur une période de 8 mois parmi les patients de l'étude Val-HeFT a permis de prédire des modifications correspondantes du taux subséquent de la mortalité toutes causes et du premier événement morbide, bien qu'ils n'aient pas été ajustés en fonction d'autres caractéristiques des patients ayant une signification pronostique connue. Dans l'étude RESOLVD (*Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction*)<sup>33</sup>, la signification pronostique des modifications temporelles de diverses neurohormones a été évaluée et comparée après ajustement en fonction de variables pronostiques cliniques connues. Des concentrations accrues de NT-ANP et de norépinéphrine sur une période de 16 semaines permettaient de prédire indépendamment un risque accru à court terme de mortalité et d'hospitalisation pour IC au cours des 6 mois suivants<sup>34</sup>. Ces observations appuient l'utilisation potentielle des dosages des peptides natriurétiques en série pour stratifier les risques chez les patients atteints d'IC chronique. D'autres études devraient déterminer si ces informations peuvent guider le traitement pour améliorer les résultats cliniques.

## Conclusion

Il existe de plus en plus de données indiquant que les peptides natriurétiques sont des marqueurs diagnostiques et pronostiques de l'IC potentiellement utiles qui peuvent guider la sélection et le dosage des traitements fondés sur des preuves scientifiques. Bien que le dosage des peptides natriurétiques fournisse des informations complémentaires d'une perspective pathophysiologique unique, l'efficacité de l'intégration de ces informations à l'approche clinique globale pour traiter l'IC et améliorer le pronostic reste à déterminer.

---

**Raymond Yan, M.D.** est stagiaire en cardiologie à l'hôpital St. Michael, Toronto, Ontario.

---

## Références clés

1. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-823.
2. Benedict CR, Shelton B, Johnstone D, et al, for the SOLVD Investigators. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1996; 94:1914-1922.
3. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-328.
4. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: A review. *Clin Chem* 2004;50:33-50.
5. Pucci A, Wharton J, Arbustini E, et al. Localization of brain and atrial natriuretic peptide in human and porcine heart. *Int J Cardiol* 1992;34:237-247.

6. Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558-1964.
7. Sonnenberg JL, Sakane Y, Jeng AY, et al. Identification of protease as the major atrial natriuretic factor degrading enzyme in the rat kidney. *Peptides* 1988;9:173-180.
8. De Lempis JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362(9380):316-324.
9. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990;86:1690-1697.
10. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995;25:227-234.
11. Floras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990;81:1860-1873.
12. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 1985;76:1807-1811.
13. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: A Pilot Study. *J Cardiac Failure* 2001;7(1):21-29.
14. Groenning B, Nilsson JC, Sondergaard L, et al. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimension by multiple neurohumoral plasma concentrations. *Eur J Heart Failure* 2001;3:699-708.
15. Yan R, Afzal R, McKelvie RS. Neurohumoral changes as markers of progressive left ventricular remodeling in systolic heart failure: results of the neurohumoral substudy of the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):141A.
16. Ramachandran SV, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *JAMA* 2002;288:1252-1259.
17. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387-93.
18. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289(2):194-202.
19. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction – Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
20. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation* 2004;109(25):3176-3181.
21. 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.
22. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647-654.
23. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990;82:1730-1736.
24. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;99:786-792.
25. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999;138:1126-1132.
26. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentration. *Lancet* 2000;355:1126-1130.
27. Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcome in patients admitted for decompensated heart failure: A pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-391.
28. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. PredischARGE B-type natriuretic assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:635-641.
29. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:436-442.
30. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-2397.
31. Latini R, Mason S, Anand I, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004;25:292-299.
32. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278-1283.
33. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure – Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999;100:1056-1064.
34. Yan R, Afzal R, McKelvie RS. Increasing atrial natriuretic peptide over time independently predicts higher short-term mortality and morbidity in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(5) Suppl 1:A172

## Réunions scientifiques à venir

7 au 10 novembre 2004

### Conférence scientifique 2004 de l'American Heart Association

Nouvelle-Orléans, Louisiane

Renseignements : AHA

Tél. : 214 706-1543

Fax : 214 706-5262

Courriel : sessions@heart.org

10 au 12 décembre 2004

### 37<sup>e</sup> symposium annuel sur les maladies cardiovasculaires à New York Major Topics in Cardiology Today

New York, New York

Renseignements : American College of Cardiology Foundation

Tél. : 800 253-4636, poste 694

Fax : 301 897-9745

Courriel : resource@ace.org

30 janvier au 2 février 2005

### Symposium d'hiver de la Société canadienne de cardiologie

Whistler, Colombie-Britannique

Renseignements : Site web : www.ccs.ca

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

# Novartis Pharma Canada Inc.

© 2004 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. *Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.