

INTÉRÊT DU DOSAGE DU «BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE» (BNP) APRÈS RESYNCHRONISATION CARDIAQUE

M. MARTIN Y PORRAS (1), E. HOFFER (2), J. BOLAND (2), V. LENOM (3), J.L. PETERS (2)

RÉSUMÉ : La Resynchronisation Cardiaque (RC) provoque chez la plupart des patients répondeurs une diminution précoce et soutenue du taux de peptide natriurétique de type B (BNP). L'évolution de ce taux à 6 mois, ainsi que sa variation relative dans le même délai, permettent d'identifier les patients susceptibles de tirer un bénéfice de la RC. Ces dosages pourraient constituer un outil pour l'optimisation du traitement de cette population particulièrement fragile.

MOTS-CLÉS : *Thérapie de resynchronisation - BNP*

INTRODUCTION

Les peptides natriurétiques de type B (Nt pro-BNP et BNP) sont des hormones synthétisées et stockées dans les cardiomyocytes ventriculaires. Leur synthèse est stimulée par la distension secondaire à une surcharge en volume ou en pression, mais également par l'hypoxie et par divers stimuli hormonaux. Dans la circulation, leur précurseur (pro-BNP) se clive en BNP (Brain Natriuretic Peptide), fragment actif, et en Nt pro-BNP (N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide), inactif. Par son effet antagoniste du système rénine-angiotensine-aldostérone, diurétique et vasodilatateur périphérique, le BNP diminue la pression de remplissage ventriculaire gauche (1). Dans l'insuffisance cardiaque, des concentrations élevées sont retrouvées dès la phase asymptomatique de la maladie, permettant de proposer le BNP comme marqueur biologique de la dysfonction systolique ou diastolique (2). Les patients porteurs d'un pacemaker resynchronisant sont en insuffisance cardiaque (IC) sévère et nécessitent une surveillance régulière. Partant de l'hypothèse physiopathologique que la concentration plasmatique du BNP est un reflet fiable du degré de sévérité de l'IC (3), il nous paraissait intéressant de l'analyser chez ces patients.

MÉTHODE

PROTOCOLE DE L'ÉTUDE

Une évaluation subjective (classification NYHA, questionnaire de qualité de vie) et objective (échocardiographie, Test De Marche (TDM), ergospirométrie, évaluation hormonale)

INTEREST OF BNP VALUE AFTER CARDIAC RESYNCHRONISATION THERAPY

SUMMARY : Cardiac resynchronisation therapy (CRT) induces, among responders, an early but sustained decrease of BNP levels. The changes of this parameter at 6 months, as well as its relative variations over the same time period, allow identification of the patients susceptible to benefit from CRT. Measurements of BNP levels might offer a useful tool for treatment optimisation in this particularly frail group of patients.

KEYWORDS : *Resynchronisation therapy - BNP*

est effectuée avant l'implantation et ensuite tous les 6 mois.

Après 1 an, nous divisons la population en 2 groupes : les répondeurs et les non-répondeurs. Notre définition du patient non-répondeur à la RC est basée sur des critères cliniques. Un «non-répondeur» est un patient qui ne présente pas d'amélioration de sa classe fonctionnelle (NYHA) dans l'année qui suit l'implantation. S'il est hospitalisé pour insuffisance cardiaque, greffé en urgence, ou décède d'IC, il entre également dans cette catégorie.

EVOLUTION HORMONALE

Chez un patient au repos (depuis 30 minutes), un prélèvement veineux est effectué dans un tube EDTA (Ethylene-Diamine-Tetra-Acetic acid) au niveau d'une veine du bras. Dans un délai de dix minutes, une analyse est effectuée selon une technique d'immunofluorescence. Le taux de BNP en pg/ml est obtenu dans les 15 minutes. Le kit de dosage est le système Triage® MeterPlus, commercialisé par Biosite® (Test Triage®BNP).

PROCÉDURE D'IMPLANTATION

Les 3 électrodes sont introduites par voie veineuse sous-clavière. La première est positionnée dans l'auricule droite. La seconde est placée, si possible, au niveau du septum inter-ventriculaire moyen (ou bas). La troisième est guidée dans le sinus coronaire jusqu'au niveau d'une branche postéro-latérale ou latérale. Les boîtiers ont, en outre, une fonction de défibrillation chez 17 patients.

Deux sujets ont présenté des complications. Chez l'un, le sinus coronaire, trop grêle, ne se prêtait pas à l'introduction du guide et la sonde a dû être placée au niveau de l'épicarde. Chez

(1) Assistante, Université de Liège, (2) Cardiologue, CHR Citadelle, Liège, (3) Cardiologue, Centre hospitalier du Bois de l'Abbaye et de Hesbaye, Seraing.

l'autre, l'électrode a été déplacée en retirant l'introducteur et la procédure a été recommencée avec succès. Le taux de succès est dès lors élevé.

ANALYSE STATISTIQUE

Concernant les variables numériques, les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ écart-type. La comparaison des deux groupes (répondeurs/non-répondeurs) est effectuée à l'aide du test exact de Fisher pour les variables binaires et par le test de Mann & Whitney pour les variables numériques. Pour tous ces tests, une probabilité de dépassement a été considérée comme significative lorsqu'elle est inférieure à 0,05. Les conclusions de cette comparaison des deux groupes ont été vérifiées à l'aide de régressions logistiques de la

variable «répondeur» sur chacune des variables. Pour évaluer la valeur prédictive de la variation (exprimée en pourcentage) du taux de BNP entre 0 et 6 mois, une courbe de ROC (Receiver Operating Characteristic) a été établie. L'aire sous la courbe de ROC a été calculée.

RÉSULTATS

POPULATION

Quarante-quatre patients (77% d'hommes) avec une moyenne d'âge de 70 ± 12 ans en IC symptomatique malgré un traitement médical optimal depuis 3 mois, ont bénéficié de l'implantation d'un pacemaker resynchronisant entre février 2003 et mars 2007.

TABEAU I. CARACTÉRISTIQUES DE BASE À L'IMPLANTATION DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION ÉTUDIÉE (N), DE LA POPULATION DES RÉPONDEURS (N1) ET DE CELLE DES NON-RÉPONDEURS (N2)

Caractéristiques	N	M $\pm$ S	N1	M1 $\pm$ S1	N2	M2 $\pm$ S2	p F	p-Value (M&W)
Age (années)	44	70 $\pm$ 12	34	70 $\pm$ 10	10	69 $\pm$ 17		0,84
Sexe (% de masculin)	44	77	34	76	10	80	0,99	
Cardiopathie ischémique (%)	44	50	34	50	10	50	0,99	
Classe NYHA	44	2,9 $\pm$ 0,3	34	2,85 $\pm$ 0,4	10	2,9 $\pm$ 0,3		0,82
FCM (/min)	44	77 $\pm$ 15	31	74 $\pm$ 12	10	85 $\pm$ 20		0,21
PAS (mmHg)	40	113 $\pm$ 16	30	115 $\pm$ 17	10	108 $\pm$ 12		0,22
PAD (mmHg)	40	68 $\pm$ 10	30	68 $\pm$ 10	10	65 $\pm$ 8		0,44
Durée du QRS (msec)	39	164 $\pm$ 34	31	164 $\pm$ 36	8	162 $\pm$ 26		0,57
Créatinine (mg/dl)	42	1,3 $\pm$ 0,6	32	1,26 $\pm$ 0,6	10	1,32 $\pm$ 0,5		0,48
Pacemaker (%)	44	20,5	34	21	10	20	0,99	
FA (%)	43	23,3	33	21	10	30	0,67	
Défibrillateur (%)	44	38,6	34	30	10	40	0,71	
Tabagisme (%)	43	30,2	33	30	10	30	0,99	
Hypertension (%)	43	69,8	33	76	10	50	0,14	
Dyslipidémie (%)	43	48,8	33	52	10	40	0,72	
Diabète (%)	43	25,6	33	24	10	30	0,70	
IEC et/ou Sartan (%)	43	97,7	33	97	10	100	0,99	
Bêta-bloquant (%)	44	86,4	34	91	10	70	0,12	
Diurétique (%)	43	88,4	33	88	10	90	0,99	
Digoxine (%)	43	16,3	33	21	10	0	0,17	
Spironolactone (%)	43	44,2	33	42	10	50	0,73	
DTDVG (mm)	40	70,5 $\pm$ 21	32	72 $\pm$ 23	8	64 $\pm$ 8		0,18
FEVG (%)	44	29,6 $\pm$ 8	34	29 $\pm$ 8	10	30 $\pm$ 9		0,86
QdV	40	41 $\pm$ 22	31	44 $\pm$ 24	9	33 $\pm$ 18		0,26
VO2Max (ml/kg/min)	26	11,1 $\pm$ 3	20	11 $\pm$ 3	6	11 $\pm$ 2		0,69
TdM (mètres)	38	303 $\pm$ 108	37	306 $\pm$ 102	7	292 $\pm$ 142		0,96

Abréviations : M : Moyenne; S : écart-type; F : Fisher; M&W : Mann & Whitney; NYHA : New York Heart Association; FCM : Fréquence Cardiaque Moyenne; PAS : Pression Artérielle Systolique; PAD : Pression Artérielle Diastolique; IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion; DTDVG : Diamètre Télé-Diastolique du Ventricule Gauche; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche; BNP : Brain Natriuretic Peptide; QdV : Qualité de Vie; VO2Max : consommation d'Oxygène au maximum de l'effort; TdM : Test de Marche.

TABLEAU II. EVOLUTION DU TAUX DE BNP DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION ÉTUDIÉE (N), DE LA POPULATION DES RÉPONDEURS (N1) ET DE CELLE DES NON-RÉPONDEURS (N2)

Taux de BNP (pg/ml)	N	M ± S	N1	M1±S1	N2	M2±S2	p-Value (M&W)
0	44	844,5±867,2	34	856,6±970,6	10	803±369,3	0,275
1 mois	22	674,3±657,4	15	470,3±346,2	7	1111±951,9	0,045
6 mois	44	556,9±713,6	34	351,7±421,2	10	1254±535,2	0,001
12 mois	25	504±517,3	20	384,6±450,34	5	1635±1672	
18 mois	13	501,2±795,4					
24 mois	12	212,8±160,4					

Abréviations : M : moyenne, S : écart-type, M&W : Mann & Whitney.

Leurs caractéristiques de base sont reprises dans le tableau I. En cas de données manquantes, l'analyse est effectuée selon la méthode dite «des données disponibles». Une cardiopathie ischémique est présente chez 50% des patients. Deux patients ont une pathologie valvulaire. L'un présente une sténose aortique modérée et l'autre a subi un remplacement valvulaire aortique endéans les 12 mois après implantation. Tous présentaient un élargissement du QRS (QRS $\geq$ 120 msec) et une dilatation ventriculaire gauche (DTDVG > 55mm), associée à une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) abaissée ($\leq$ 35%).

EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE DE LA RC

Selon nos critères, on observe que 23% des patients (N2=10) sont non-répondeurs au traitement de RC.

CARACTÉRISTIQUES DE BASE

Aucun paramètre préimplantatoire n'est significativement différent entre les répondeurs et les non-répondeurs et ne permet ainsi de prédire la réponse à la RC (Tableau I). Le taux de BNP à l'implantation n'a également aucune valeur discriminative dans cette population ($p=0,275$ (Tableau II).

EFFET DE LA RC SUR LE TAUX DE BNP PLASMATIQUE

La moyenne du taux de BNP dans la population totale diminue au cours du temps. Cet effet est important et précoce lors des 6 premiers mois. A un an, ce taux se stabilise. Si on considère qu'il ne reste plus que 36% de la population (N=12) dont le BNP est dosé à 2 ans, on observe néanmoins que cette diminution persiste (BNP moyen à 2 ans = 212,8±160,4 pg/ml) (Tableau II, Fig. 1). Notons une importante variabilité interindividuelle dans les taux de BNP mesurés qui s'exprime par de grands écarts-type. La décroissance est principalement

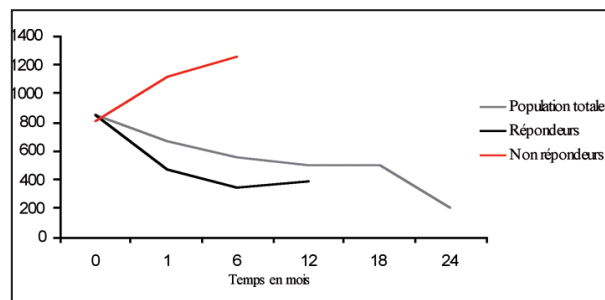


Figure 1. Evolution du taux de BNP moyen de l'ensemble de la population totale, de la population des répondeurs et de celle des non-répondeurs.

présente chez les répondeurs (77% d'entre-eux). A l'opposé, une diminution n'est constatée que chez 40% des non-répondeurs. Le nombre des données pour les non-répondeurs est trop faible (taux de mortalité important) pour permettre une analyse statistique fiable après 6 mois (Tableau II). Nous observons que le taux de BNP à 6 mois est significativement différent dans les 2 groupes (N1 = 351,7 ± 421,2 et N2 = 1.254 ± 535,2 $p=0,001$) (Tableau II).

VARIATION RELATIVE DES DIFFÉRENTS PARAMÈTRES ET CORRÉLATION AVEC LA RÉPONSE À LA RC

Lors des six premiers mois, on constate une amélioration des variables cliniques et échographiques chez les patients dits répondeurs. Chez les patients non-répondeurs, la tendance inverse est observée. En raison de l'inaptitude de certains patients à effectuer les tests, nous avons moins de données exploitables concernant la VO2max et le TDM. A signaler qu'après la classe NYHA, la variation du BNP est la variable la plus puissante d'un point de vue statistique (Tableau III).

Pour la variable «variation relative du BNP entre 0 et 6 mois», la probabilité de dépassement (p -value) associée au test de signification dans la régression logistique est de 0,046. Cette variable est significativement différente entre les deux groupes (Tableau IV).

TABLEAU III. VARIATION RELATIVE DES DIFFÉRENTS PARAMÈTRES AU COURS DES 6 PREMIERS MOIS.
(N = POPULATION TOTALE, N1 = RÉPONDEURS, N2 = NON-RÉPONDEURS)

Variation de 0 à 6 mois	N	M	N1	M1±S1	N2	M2±S2	p-Value (M&W)
BNP	44	-0,34	34	-0,27±0,87	10	+0,91±1,75	0,007
NYHA	44	-0,37	34	-0,49±0,18	10	+0,05±0,22	0,001
FEVG	41	0,27	31	+0,33±0,35	10	+0,08±0,27	0,012
DTDVG	38	-0,06	30	-0,06±0,16	8	-0,04±0,05	0,65
TDM	31	0,25	27	+0,3±0,36	4	+0,21±0,18	0,86
QdV	36	-0,14	29	-0,25±0,43	7	+0,32±0,79	0,097
VO2max	13	0,13	13	+0,13±0,32			

Abréviations : M : moyenne; S : écart-type; M&W : Mann & Whitney.

TABLEAU IV. VARIATION RELATIVE DU TAUX DE BNP DE 0 À 1 MOIS, DE 0 À 6 MOIS, ET DE 0 À 12 MOIS DANS LES 2 GROUPES
(RÉPONDEURS = N1, NON-RÉPONDEURS = N2).

Variation du BNP	N1	M1±S1	N2	M2±S2	p-Value (M&W)
De 0 à 1 mois	15	-0,05±0,64	10	+0,44±0,83	0,13
De 0 à 6 mois	34	-0,27±0,87	10	+0,91±1,76	0,007
De 0 à 12 mois	20	-0,45±0,5	5	+0,48±0,78	0,007

Abréviations : M : moyenne; S : écart-type; M&W : Mann & Whitney.

Dès lors, nous avons essayé de savoir si la variation du BNP de 0 à 6 mois (en %) permettait de déterminer une valeur-seuil utilisable comme test de discrimination entre répondeurs et non-répondeurs. Une valeur critique de 11,58% a pu être retenue par l'étude de la courbe de ROC.

Partant de l'hypothèse qu'une augmentation relative du BNP supérieure à 11,58 % après 6 mois identifie un non-répondeur et qu'une augmentation inférieure à 11,58% ou une diminution relative du BNP indiquent un répondeur, on obtient les résultats suivants.

On constate que la probabilité d'augmentation relative du BNP à 6 mois est supérieure à 11,58% chez 65% des non-répondeurs (= sensibilité du test), mais qu'un patient présentant ce critère n'a que 36% de chance d'être non-répondeur. La probabilité d'observer une augmentation inférieure à 11,58% ou une diminution du BNP à 6 mois est de 66% chez les répondeurs (= spécificité du test).

Finalement, l'intérêt de ce test est sa valeur prédictive négative élevée qui nous permet d'établir que si un patient présente une baisse ou une augmentation inférieure à 11,58% de son BNP lors des 6 premiers mois après RC, il a 87% de chance de répondre à la RC.

DISCUSSION

Au cours des dernières années, le traitement de resynchronisation cardiaque (RC) dans l'insuffisance cardiaque (IC) a fait l'objet d'une évaluation

intensive. Le bénéfice fonctionnel de la RC et son impact sur la morbidité et la mortalité sont actuellement établis (4). Néanmoins, certains patients échappent au traitement malgré l'application de critères stricts de sélection (5, 6).

Parmi les molécules déjà étudiées dans l'insuffisance cardiaque, seuls les peptides natriurétiques ont un intérêt diagnostique (7, 8). L'élévation de la concentration plasmatique du BNP est un marqueur de l'élévation des pressions intracardiaques (3, 7, 9, 10). Sa variation est également corrélée à la variation du volume ventriculaire et à la fraction d'éjection (1, 7, 9, 10). Lors de l'IC, cette augmentation reflète la sévérité du syndrome et a une valeur pronostique (1). Actuellement, il est d'ailleurs bien établi que le dosage du BNP permet d'optimiser la prise en charge des patients insuffisants cardiaques (modérés à sévères) et de diminuer leur morbidité et leur mortalité (11, 12).

Sachant que l'arrêt de la RC provoque une augmentation précoce et significative du taux de BNP (13) et que le patient resynchronisé est, par définition, un patient en IC sévère, il nous a paru logique d'effectuer ce dosage en routine. Cette étude expose l'implication pratique du dosage du BNP effectué chez ce type de patient.

A l'implantation, nous n'observons pas de différence significative du taux de BNP entre les futurs répondeurs ou non-répondeurs. Ce dosage ne permet pas d'améliorer la sélection des futurs candidats à la RC. Ce résultat est en accord avec d'autres études (7, 9, 14-16). Seuls Lellouche et

Pitzalis démontrent un intérêt sélectif, mais leurs résultats sont contradictoires (17, 18).

Comme dans les autres publications, la RC diminue précocement (dès le premier mois) le taux de BNP chez la plupart des patients (10, 13, 15, 16). Les effets hormonaux à long terme ont quant à eux, été peu étudiés. L'étude CARE-HF retrouve une diminution significative du taux de Nt pro-BNP jusqu'à 18 mois (14). Nous constatons une réduction du taux moyen de BNP qui se prolonge chez certains de nos patients jusqu'à 2 ans après l'implantation.

Le taux de BNP à 6 mois est significativement différent entre les répondeurs et les non-répondeurs à la RC. Néanmoins, les caractéristiques du patient (âge, poids, sexe, fonction rénale, etc) influencent ce résultat. Pris isolément, il perd de sa valeur et doit impérativement être interprété en fonction du contexte clinique (1).

Nous nous sommes dès lors surtout intéressés à la variation relative du taux de BNP de l'implantation à 6 mois. Nous constatons une différence statistiquement significative entre les patients répondeurs et non-répondeurs ($p=0,007$). Cette analyse nous a permis de construire une courbe de ROC avec une valeur discriminante de 11,58%.

Nous démontrons que si un patient présente une augmentation relative du BNP inférieure à 11,58% ou une diminution de ce taux à 6 mois, la probabilité qu'il soit répondeur à la RC est de 87%. La présence de ce critère permet donc de suspecter avec une bonne probabilité, une réponse positive, à la RC. A l'opposé, une augmentation du BNP de plus de 12% à 6 mois ne permet pas de prédire l'absence de réponse au traitement (valeur prédictive de 37%). Néanmoins, dans ce cas de figure, ce résultat pourrait augmenter la vigilance du clinicien.

Actuellement, l'évaluation de la réponse au traitement par RC repose sur des critères subjectifs (NYHA et questionnaire de qualité de vie). Il existe également des critères objectifs (test de marche, ergospirométrie et paramètres échographiques), mais ils sont coûteux et consommateurs de temps. Parfois, suite à une pathologie associée, le patient ne peut effectuer ces tests. Dès lors, dans ce contexte clinique parfois délicat, l'apport diagnostique d'un test simple nous apparaît utile.

Les quelques études parues sur ce sujet démontrent également que le calcul de la variation du BNP après l'implantation a un intérêt pronostique (8-10, 15, 16). Malheureusement, aucune grande étude n'existe actuellement qui permette que ce dosage trouve sa place en routine dans cette indication (5).

CONCLUSIONS ET IMPLICATIONS

Selon l'hypothèse généralement admise, la RC induit chez le patient répondeur, un remodelage ventriculaire inverse et une diminution de la pression ventriculaire. Celui-ci s'accompagne souvent d'une réduction du taux de BNP. Cette diminution est principalement observée durant les 6 premiers mois après l'implantation.

Le calcul de cette variation hormonale précoce pourrait constituer un test objectif simple qui permettrait souvent au clinicien d'évaluer la réponse d'un patient à la RC.

Les signes cliniques étant parfois peu sensibles chez ces patients généralement âgés et incapables d'effectuer les tests fonctionnels, l'intérêt d'un marqueur biologique associé à l'échographie cardiaque apparaît ici réel.

LIMITATIONS

Certaines limitations sont présentes dans cette étude. La plupart sont inhérentes au caractère rétrospectif de l'analyse, ainsi qu'au petit nombre de patients inclus. Certaines sont liées au fait que nous sommes un centre de référence. Dès lors, certains patients nous ont été référés pour implantation alors qu'ils n'étaient pas encore en NYHA (3). Néanmoins, nos résultats sont comparables à ceux obtenus dans d'autres études. Enfin, nous possédions peu de dosages effectués à 1 mois, car il s'agissait d'une courte visite afin de régler les seuils du pacemaker. Il serait intéressant d'étudier la variation relative du taux du BNP à un mois par rapport à l'implantation pour juger de l'effet neurohormonal très précoce induit par la RC. L'équipe de Pitzalis retrouve une valeur prédictive très élevée du taux de BNP à un mois (18).

BIBLIOGRAPHIE

1. Abassi Z, Karram T, Ellaham S, et al.— Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther*, 2004, **102**, 223-241.
2. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al.— Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction : a community-based study. *Circulation*, 2004, **29**, 3176-3181.
3. Nägele H, Azizi M, Castel MA.— Hemodynamic changes during cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol*, 2007, **30**, 141-143.
4. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann MD, et al.— The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 1539-1549.
5. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al.— Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy : the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007, **28**, 2256-2295.

6. Lenom V, Materne P, Hoffer E, et al.— Resynchronisation ventriculaire dans la décompensation cardiaque réfractaire. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 101-108.
7. Boriani G, Regoli F, Saporito D, et al.— Neurohormones and inflammatory mediators in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy : time courses and prediction of response. *Peptides*, 2006, **27**, 1776-1786.
8. Braun MU, Rauwolf T, Zerm T, et al.— Long term biventricular resynchronisation therapy in advanced heart failure : effect on neurohormones. *Heart*, 2005, **91**, 601-605.
9. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al.— Improvement of serum NT-ProBNP predicts improvement in cardiac function and favorable prognosis after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *J Card Fail*, 2005, **11**, S424-426.
10. Erol-Yilmaz A, Verberne HJ, Schrama T, et al.— Cardiac resynchronization induces favorable neurohumoral changes. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005, **28**, 304-310.
11. Troughton A, Richards M.— Outpatient monitoring and treatment of chronic heart failure guided by amino-terminal pro-B-Type natriuretic peptide measurement. *Am J Cardiol*, 2008, **101**, S72-75.
12. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al.— Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: The STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49**, 1733-1739.
13. Sinha AM, Filzmaier K, Breithardt OA, et al.— Usefulness of brain natriuretic peptide release as a surrogate marker of the efficacy of long-term cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Am J Cardiol*, 2003, **91**, 755-758.
14. Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, et al.— Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony. *Eur Heart J*, 2007, **28**, 1592-1597.
15. Molhoek SG, Bax JJ, Van Erven L, et al.— Atrial and brain natriuretic peptides as markers of response to resynchronisation therapy. *Heart*, 2007, **90**, 97-98.
16. Kubánek M, Málek I, Bytesnik J, et al.— Decrease in plasma B-type natriuretic peptide early after initiation of cardiac resynchronization therapy predicts clinical improvement at 12 months. *Eur J Heart Fail*, 2006, **8**, 832-840.
17. Lellouche N, De Diego C, Cesario A, et al.— Usefulness of preimplantation B-type natriuretic peptide level for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*, 2007, **99**, 242-246.
18. Pitzalis MV, Iacoviello M, Di Serio F, et al.— Prognostic value of brain natriuretic peptide in the management of patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*, 2006, **8**, 509-514.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr E. Hoffer, Service de Cardiologie, CHR de la Citadelle, Bd du 12^{ème} de Ligne, 1, 4000 Liège, Belgique. E-mail : etienne.hoffer@chrcitadelle.be