Biomarqueurs : leur place dans le suivi du patient insuffisant cardiaque

RÉSUMÉ : Un biomarqueur est une caractéristique biologique mesurable liée à un processus normal ou non. Dans l'insuffisance cardiaque, de nombreux processus moléculaires physiopathologiques interviennent. L'amélioration des connaissances et les progrès technologiques ont permis la découverte et le développement de biomarqueurs reflétant ces processus. A ce jour, seuls les dosages des peptides natriurétiques sont validés en routine.

La façon "idéale" de les utiliser n'est pas encore complètement établie, plusieurs questions restant encore non résolues. Un des objectifs essentiels du dosage des biomarqueurs est d'aider à une meilleure prise en charge thérapeutique des patients quel que soit le stade de la maladie

→ **F. BEAUVAIS**
Service de Cardiologie
et INSERM U942 "Biomarqueurs et Insuffisances cardiaques",
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Un biomarqueur est une caractéristique biologique mesurable liée à un processus normal ou non. Grâce au développement technologique, la découverte de nouveaux biomarqueurs s'accélère et suscite actuellement un intérêt croissant. Dans le domaine de l'insuffisance cardiaque (IC), plusieurs biomarqueurs ont été étudiés et de nombreux autres sont en cours de recherche et d'évaluation.

Actuellement, les peptides natriurétiques (NP) sont au premier rang pour une utilisation en routine. Ils présentent de nombreux atouts qui en font des biomarqueurs majeurs des pathologies cardiovasculaires, particulièrement dans l'insuffisance cardiaque. Très utiles au diagnostic de la maladie [1], ils aident également à la stratification pronostique et à la stratégie thérapeutique des patients. Dans la pratique clinique actuelle, leurs dosages font partie intégrante du bilan du patient insuffisant cardiaque, au même titre que l'examen clinique et l'échocardiographie.

Quels biomarqueurs dans l'insuffisance cardiaque ?

Dans l'insuffisance cardiaque, de nombreux processus moléculaires pathologiques complexes, multiples et évolutifs interviennent (***fig. 1***) : divers systèmes hormonaux jouent un rôle majeur dans la progression de la maladie, des phénomènes de nécrose myocytaire mais aussi d'hypertrophie et de renouvellement de la matrice extracellulaire participent au remodelage ventriculaire, et l'inflammation ainsi que le stress oxydatif ne sont pas en reste.

L'amélioration des connaissances dans la maladie et les progrès technologiques ont permis la découverte et le développement de nombreux biomarqueurs reflétant ces différents processus. Pour nombre d'entre eux, leur utilisation en routine reste actuellement limitée du fait de plusieurs facteurs : variabilité biologique importante, interférence avec d'autres protéines plasmatiques ou avec des autoanticorps, absence de standardisation des dosages, perte de spécifi-

LE DOSSIER
Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

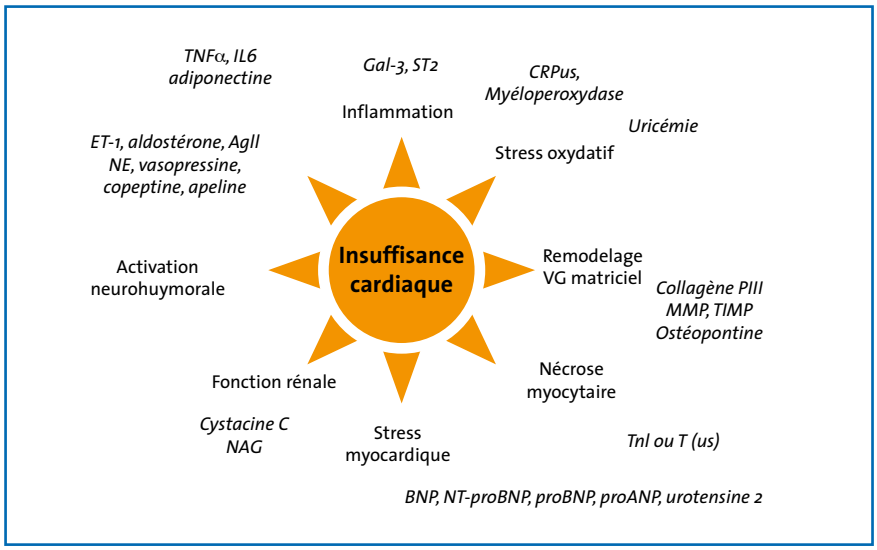

FIG. 1 : Biomarqueurs reflétant les différents processus physiopathologiques impliqués dans l'insuffisance cardiaque.

cité en présence d'autres comorbidités comme une infection…

A ce jour, seuls les dosages des peptides natriurétiques sont complètement validés et leur accès aisé permet une utilisation en routine dans le diagnostic et le suivi de l'insuffisance cardiaque.

Les peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques (NP) sont une famille d'hormones essentiellement synthétisées par les cardiomyocytes (probablement aussi par les fibroblastes cardiaques) dont la concentration plasmatique, faible en l'absence de cardiopathie, augmente en situation pathologique lors de la mise en tension anormale de la paroi myocardique [3].

L'ANP (*Atrial Natriuretic Peptide*) et le BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) en sont les deux membres principaux. Les dosages du BNP (et du NT-proBNP) se sont développés, contrairement à l'ANP (pourtant historiquement le premier peptide natriurétique à être dosé) principalement du fait de sa moindre stabilité biologique. Le BNP est essentiellement synthétisé par la paroi ventriculaire sous la forme de précurseurs, le pré-proBNP (134 acides aminés), qui est transformé en proBNP (108 acides aminés) par clivage enzymatique d'un petit fragment. L'hypoxie, l'étirement myocardique ainsi que divers stimuli hormonaux (angiotensine II, endothéline 1, catécholamines) en stimulent la sécrétion en quelques heures (l'absence de stockage en fait un marqueur fiable). C'est lors de sa sécrétion dans la circulation que le proBNP est clivé en deux fragments : le fragment N-terminal ou NT-proBNP (76 acides aminés) biologiquement inactif et le BNP (32 acides aminés) doué d'une activité biologique. Le BNP déclenche physiologiquement, par le biais d'un récepteur NPR-A et la voie du GPM cyclique, une natriurèse et une vasodilatation ainsi qu'une inhibition des systèmes rénine-angiotensine (SRA) et adrénergique et joue un rôle régulateur majeur dans la réponse aiguë à une augmentation de volume ventriculaire en s'opposant à la vasoconstriction, à la rétention hydrosodée et aux effets antidiurétiques du SRA. La demi-vie du BNP n'est que de 20 minutes contre 120 minutes pour le NT-proBNP.

L'élimination des NP circulants se fait par trois mécanismes : internalisation à l'intérieur des cellules par un récepteur NPR-C, dégradation par une endopeptidase neutre ancrée à la surface des cellules endothéliales, et élimination par voie rénale.

Peptides natriurétiques et situations cliniques

Les taux de BNP et de NT-proBNP sont augmentés dans l'insuffisance cardiaque congestive [3]. Ils sont corrélés à la sévérité de l'insuffisance cardiaque, au degré de dysfonction ventriculaire gauche, à l'augmentation des pressions de remplissage et aux contraintes pariétales ventriculaire gauche [2]. En dehors des périodes de décompensation cardiaque aiguë, ces valeurs peuvent aller de valeurs strictement normales à des valeurs franchement élevées.

Inversement, des taux modérément élevés de NP peuvent être observés indépendamment de toute dysfonction ventriculaire gauche associée. Une augmentation a été constatée chez des patients présentant une cardiomyopathie hypertrophique ou une simple augmentation de la masse ventriculaire gauche (la masse ventriculaire influence quantitativement la synthèse des NP). Egalement sécrétés par le ventricule droit, les NP peuvent être élevés lors d'une embolie pulmonaire, d'une hypertension artérielle pulmonaire ou d'une BPCO sévère. La présence d'une insuffisance rénale et l'âge élevé sont aussi des situations où l'on observe une élévation de ces peptides et ce de façon plus marquée chez les femmes [4].

A signaler que l'obésité, à l'inverse, diminue de façon substantielle les taux plasmatiques de NP et qu'il faut probablement accepter avec circonspection dans cette population les seuils évalués dans la population générale.

Place des peptides natriurétiques dans la stratification pronostique

Des taux élevés de NP sont associés à une augmentation du taux de réhospitalisations [5] et du risque de mort subite.

Lors d'une hospitalisation pour décompensation aiguë, un BNP élevé à l'admission a une valeur pronostique franche, la baisse du BNP sous traitement au cours de cette hospitalisation a une valeur pronostique supérieure, mais c'est le BNP de sortie qui semble avoir la valeur prédictive la plus élevée [5].

Dosé en dehors des périodes de décompensation, le taux de NP est également un marqueur pronostique puissant, au même titre que la valeur du pic de consommation d'oxygène à l'effort [6], dépassant les marqueurs de risque habituels tels que la classe NYHA, le degré de dilatation ventriculaire gauche ou le niveau de dysfonction rénale.

Les valeurs seuils de stratification pronostique ont sensiblement évolué au fil des publications, mais restent encore mal connues à ce jour. Il est cependant admis que plus ces valeurs sont basses, meilleur est le pronostic.

Place des peptides dans la stratégie thérapeutique

Au-delà du diagnostic et de la stratification pronostique, on attend d'un biomarqueur qu'il puisse aider à la stratégie de prise en charge thérapeutique du patient insuffisant cardiaque, allant de la titration médicamenteuse en passant par la resynchronisation jusqu'à la décision ultime de la transplantation cardiaque.

Malgré les recommandations consensuelles internationales, régulièrement mises à jour, l'optimisation des thérapeutiques au cours du suivi du patient insuffisant cardiaque n'est pas toujours effective en pratique. Les bêtabloqueurs et les IEC sont majoritairement prescrits mais à doses souvent insuffisantes par rapport aux doses cibles recommandées. Les différentes raisons évoquées sont multiples : patient considéré comme stable (parfois à tort), crainte des effets secondaires (hypotension, bradycardie, insuffisance rénale, hyperkaliémie…).

En vue d'améliorer cette optimisation thérapeutique, l'utilité de dosages répétés du BNP ou du NT-proBNP au cours du suivi du patient insuffisant cardiaque a été évaluée et comparée à un suivi "conventionnel" dans plusieurs études randomisées prospectives et multicentriques sur des périodes de suivi de 18 à 36 mois. Une valeur cible "idéale", était proposée, au-dessus de laquelle le traitement devait être majoré.

Les résultats très positifs de l'étude STARS en 2008 [7] (***tableau I***) étaient en

STARS-BNP : Essai pluricentrique randomisé français, chez 220 patients avec FEVG < 35 % comparant deux stratégies thérapeutiques : "prise en charge usuelle" et "prise en charge guidée par dosage du BNP". L'objectif était de baisser le BNP à moins de 100 pg/mL (visites tous les mois, puis tous les 3 mois après le 3e mois). Le risque de mortalité ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été réduit de 52 % (groupe témoin) à 24 % (groupe BNP) (p < 0,001).

BATTLESCARED : Essai monocentrique néozélandais randomisé comparant trois stratégies, initiées 2 semaines après la sortie de l'hôpital, chez 364 patients quel que soit leur FEVG : suivi "normal", suivi "intensif" avec consultation tous les 3 mois et optimisation systématique du traitement, suivi tous les 3 mois avec l'aide du NT-proBNP (cible de 1300 pg/mL). Les critères primaires de jugement étaient la mortalité toute cause et un critère composite associant décès et hospitalisation pour insuffisance cardiaque. La stratégie "NT-proBNP" était supérieure au suivi "normal" mais pas au suivi "intensif", sauf chez les moins de 75 ans avec supériorité légèrement significative.

TIME-CHF : Essai suisse multicentrique randomisé et contrôlé chez 499 patients de plus de 60 ans, NYHA 2 à 4 avec FEVG de moins de 45 %, comparant l'apport du dosage du NT-proBNP dans l'optimisation du traitement au cours d'un suivi en consultation à 3, 6, 12 et 18 mois. La cible de NT-proBNP était de 400 pg/mL et 800 pg/mL chez les plus de 75 ans. Le critère primaire de jugement était l'hospitalisation toute cause et la qualité de vie. La dose cible d'IEC ou de bêtabloqueurs était plus souvent atteinte dans le groupe NT-proBNP. Néanmoins, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Seule l'analyse en fonction de l'âge montrait une réduction tout juste significative de 30 % (HR 0,49-1,01, p = 0,05) chez les moins de 75 ans. A noter l'absence de différence significative en termes de changement des taux de NT-proBNP entre les deux groupes.

PRIMA : Essai multicentrique néerlandais chez 345 patients avec randomisation à la sortie d'une hospitalisation entre suivi sans et suivi avec NT-proBNP dans l'optimisation du traitement au cours du suivi en consultation à 3, 6, 12 et 18 mois. La valeur cible de NT-proBNP était la valeur la plus basse pour chaque patient entre un dosage à la sortie et un dosage 15 jours après. Le critère principal était le nombre de jours en vie et en dehors de l'hôpital et il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. A nouveau seule une analyse en sous-groupe montrait un bénéfice chez les patients qui étaient sous la "cible" de NT-proBNP.

PROTECT (AHA 2010) : essai randomisé réalisé à Boston chez 151 patients IC avec FEVG < 40 % comparant deux stratégies d'optimisation thérapeutique, selon une prise en charge usuelle ou guidée par le NT-proBNP (cible de NT-proBNP à 1000 pg/mL). Le risque d'événements cardiaques (aggravation de l'insuffisance cardiaque aboutissant ou non à une hospitalisation, syndrome coronarien, troubles du rythme, AVC ou décès) a été réduit de 52 % dans le groupe "prise en charge guidée par le NT-proBNP" (p = 0,009) essentiellement du fait des réductions des insuffisances cardiaques. L'effet était observé quel que soit l'âge, même après 75 ans.

Tableau I : Principales études ayant évalué l'intérêt d'une stratégie thérapeutique basée sur le dosage répété des peptides natriurétiques.

LE DOSSIER
Insuffisance cardiaque : comment manier les traitements

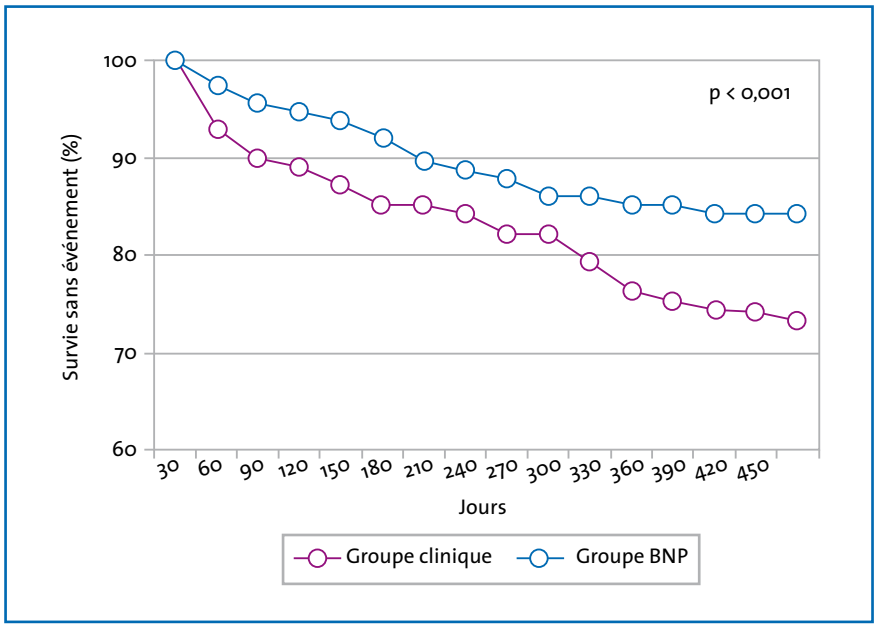

FIG. 2 : Etude STARS [7] : courbes de suivi sans événement dans le groupe "prise en charge usuelle" et dans le groupe "prise en charge guidée par le taux de BNP".

faveur de ces dosages répétés. Le risque de décès ou de réhospitalisation était en effet diminué de 56 % (p < 0,001) dans le bras biomarqueur essentiellement *via* la réduction des réadmissions (***fig. 2***). Dans les études plus récentes, Battle-Scared, TIME-CHF [8] et PRIMA (***tableau I***), les résultats ont été plus mitigés. Le risque de décès et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ne diminuait pas significativement, mais il apparaissait malgré tout, dans une analyse préspécifiée en fonction de l'âge, un bénéfice significatif chez les patients de moins de 75 ans. Une méta-analyse récente [9] ayant évalué l'intérêt d'une stratégie thérapeutique guidée par les dosages de BNP chez 1 627 patients semblait confirmer le bénéfice de ces dosages chez les patients insuffisants cardiaques de moins de 75 ans avec une réduction de la mortalité toutes causes sans réel bénéfice sur les hospitalisations. Enfin, ont été présentés à l'AHA 2010 les résultats très positifs de l'étude PROTECT (***tableau I***) qui montrait une réduction significative du risque d'événements (aggravation de l'insuffisance cardiaque aboutissant ou non à une hospitalisation, syndrome coronarien, troubles du rythme, AVC ou décès) de 52 % (p = 0,009) chez les patients dont l'optimisation thérapeutique avait été guidée par le dosage du NT-proBNP, et cela quel que soit l'âge, même après 75 ans.

A la vue de ces différents résultats, la titration du traitement à l'aide du BNP ou du NT-proBNP n'est pas formellement recommandée, mais fortement suggérée. On évoque en effet un intérêt de ces dosages pour leur valeur incitative à majorer le traitement jusqu'à la dose optimale chez des patients avec FEVG basse *a priori* stables sur le plan clinique.

Reste à déterminer la façon "idéale" d'utiliser les résultats de ces biomarqueurs ; les valeurs seuils sont encore mal connues et de nombreuses questions restent encore non résolues. Les études ont surtout été faites chez des patients au sortir d'une hospitalisation pour décompensation : qu'en est-il chez les patients stables ? A quelle périodicité effectuer les dosages : 1, 3, 6 mois ? La valeur cible "idéale" de NP doit-elle être relative (baisse de x % à partir de la valeur initiale ?) ou absolue (quelle valeur alors ?) ? Comment suspecter une hypervolémie si on ne connaît pas la valeur de NP "sec" (celle qui est liée au remodelage chez un patient IC non congestif) ? En combien de temps faut-il faire baisser les NP ? Le risque d'une diminution trop rapide et trop importante du BNP est en effet qu'un patient IC se retrouve en hypovolémie avec insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie… A l'inverse, si les NP remontent, à partir de quelle augmentation (relative ? absolue ?) faut-il modifier le traitement chez un patient symptomatique ou asymptomatique ?… Beaucoup de questions de pratiques quotidiennes qui doivent être résolues pour que la stratégie fondée sur le BNP s'impose.

Dosage des NP en pratique clinique

Malgré le nombre de questions encore non résolues, le dosage des NP a sa place actuellement dans le suivi du patient insuffisant cardiaque (***tableau II***). Plus sensible que la clinique et plus accessible que l'échocardiographie, la surveillance du taux de NP est souvent d'une grande aide et le dosage couplé de la créatinine et de l'urée permet encore d'améliorer l'interprétation des résultats.

Au cours de l'hospitalisation pour décompensation cardiaque aiguë, l'absence de diminution ou l'augmentation des taux de NP doit remettre en question la stratégie thérapeutique utilisée et faire évoquer la nécessité de passer à la "vitesse" supérieure (drogues inotropes, ultrafiltration, assistance ventriculaire…).

Le taux de NP à la sortie de l'hospitalisation permet d'avoir une valeur de référence du NP "sec" (patient non congestif). A noter que cette valeur peut être normale à franchement augmentée en fonction de l'état de gravité de l'insuffisance cardiaque.

- Des valeurs inférieures à 100 pg/mL pour le BNP et inférieures à 300 pg/mL pour le NT-proBNP sont considérées comme des valeurs normales.
- Des valeurs très élevées atteignant 10 000 pg/mL de BNP peuvent être atteintes lors d'une décompensation cardiaque aiguë.
- Sont considérées comme des élévations modérées des valeurs comprises entre 100 et 400 pg/mL de BNP.
- Les valeurs seuils de stratification pronostique dépendent du moment du prélèvement : admission pour IC aiguë, sortie d'hospitalisation, ambulatoire.
- En dehors des périodes de décompensation aiguë, les valeurs de BNP peuvent être comprises entre < 100 pg/mL chez un patient peu sévère et > 1 500 pg/mL chez un patient sévère considéré comme stabilisé…
- Une augmentation des valeurs de BNP de plus de 30 % chez un patient symptomatique (de 50 % chez un patient asymptomatique) est actuellement considérée comme significative.
- Le dosage de la créatininémie est nécessaire pour une meilleure interprétation des résultats.

TABLEAU II : Quelques repères en pratique.

En dehors des hospitalisations, en période de relative stabilité, plus qu'une diminution espérée, c'est l'augmentation des taux NP qu'il faut redouter. La surveillance des patients les plus sévères (pour lesquels une transplantation est envisagée) peut nécessiter des dosages mensuels, voire bimensuels.

Intérêt des autres biomarqueurs dans l'IC

Les taux sanguins des différentes autres hormones activées dans l'IC (les catécholamines, l'angiotensine, l'aldostérone, l'endothéline, la vasopressine et plus récemment l'urodilatine [système natriurétique rénal], l'adrénomédulline [ADM] et l'apéline) se sont tous avérés liés au pronostic.

Les marqueurs plasmatiques reflétant les différents aspects du remodelage ventriculaire sont également de bons indicateurs pronostiques (***fig. 1***). La présence d'une augmentation très minime mais persistante du taux de troponines, non rare chez le patient insuffisant cardiaque (surtout avec les kits de dosages ultrasensibles) augmente le risque d'événements et signale un mauvais pronostic [10], peut-être en rapport avec un phénomène de mort cellulaire à bas bruit. Les métalloprotéases (MMP) impliquées dans le remodelage de matrice extracellulaire (MMPs -MMP-9 et 2 notamment) [11], ainsi que les dérivés du collagène (peptide de type III amino-terminal [PIIINP] par exemple) [12] sont des biomarqueurs pronostiques puissants particulièrement au décours d'un infarctus du myocarde lorsqu'ils sont augmentés avec un BNP élevé.

Indépendamment de leur rôle majeur dans les syndromes coronaires aigus, les marqueurs de l'inflammation (le TNFα, l'interleukine 6, et plus récemment la cardiotropine-1, l'interleukine 18 et surtout ST2) [13] ont eux aussi une forte valeur pronostique dans l'insuffisance cardiaque. Ces cytokines semblent activées plus précocement que les systèmes neurohormonaux.

Dans des études très préliminaires, divers marqueurs du stress oxydatif, tels ceux de la peroxydation lipidique – byopyrines urinaires, isoprostanes urinaires, malonyldialdéhyde plasmatique – sont corrélés à d'autres biomarqueurs de sévérité. De façon plus consistante, le taux d'acide urique est corrélé positivement à la gravité de l'insuffisance cardiaque [14].

On ne peut envisager un suivi biologique du patient IC par des biomarqueurs "cardiaques" sans suivre en parallèle les marqueurs de fonction rénale. Au-delà de la créatinine et de l'urée dont les taux plasmatiques couplés au NP aident à une meilleure interprétation de l'état du patient IC (hypovolémie, bas débit…), de nouveaux marqueurs sont actuellement en cours d'étude. Le NGAL (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*), un marqueur de la souffrance tubulaire rénale plus précoce que la créatinine, permettrait une prise en charge adaptée avant l'installation de la dégradation de la fonction rénale.

Tous ces biomarqueurs (en dehors de la troponine US) ne sont pas dosés en pratique clinique. Des études impliquant de larges cohortes de patients sont encore nécessaires pour mettre en évidence l'apport de ces divers biomarqueurs en routine.

Conclusion

Il paraît simpliste d'imaginer qu'un seul biomarqueur puisse donner une information suffisante sur une pathologie aux mécanismes pathophysiologiques aussi complexes que l'insuffisance cardiaque. L'accumulation de biomarqueurs validés ou potentiels impose l'idée de stratégies multi-biomarqueurs [15]. Dans un avenir proche, de nouveaux outils biologiques d'aide à l'optimisation de la prise en charge des patients insuffisants cardiaques vont apparaître en routine. L'algorithme de prise en charge au long cours de ces patients s'en trouvera encore amélioré, permettant on l'espère un bénéfice significatif en termes de morbi-mortalité. De même que l'on imagine mal aujourd'hui de ne suivre un insuffisant rénal que par le poids ou un insuffisant hépatique que par la couleur de ses yeux et de ses urines, du fait que les signes fonctionnels et physiques de congestion dans l'insuffisance cardiaque sont aussi bien tardifs, l'on ne devrait

pas trop se tromper en prédisant que d'ici quelques années, les biomarqueurs feront partie intégrante de la prise en charge ambulatoire du patient.

Bibliographie

1. ESC Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008. *Eur Heart J*, 2008 ; 29 : 2 388-2 442.
2. Maisel A *et al.* State of the art : using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*, 2008 ; 10 : 824-839.
3. Minna Ala-Kopsala *et al.* Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-Terminal fragments of A- and B-Type natriuretic peptides. *Clin Chem*, 2006, 52 : 1 054-1 061.
4. Redfield M *et al.* Plasma brain natriuretic peptide concentration : impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 976-982.
5. Logeart D *et al.* Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of readmission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 635-641.
6. De Groote P *et al.* B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 1 584-1 589.
7. Jourdain P *et al.* Benefit of BNP plasma levels for optimising therapy in patients with systolic heart failure : the STARS-BNP multicenter randomised study. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 49 : 1 733-1 739.
8. Pfisterer M *et al.* BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy : the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*, 2009 ; 301 : 383-392.
9. Felker GM *et al.* Biomarker-guided therapy in chronic heart failure : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*, 2009 ; 158 : 422-430.
10. Missov E *et al.* Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*, 1997 ; 96 : 2 953-2 958.
11. George J *et al.* Circulating matrix metalloproteinase-2 but not matrix metalloproteinase-3, matrix metalloproteinase-9, or tissue inhibitor of metalloproteinase-1 predicts outcome in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*, 2005 ; 150 : 484-487.
12. Zannad F *et al.* Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure : insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation*, 2000 ; 102 : 2 700-2 706.
13. Vasan RS *et al.* Framingham Heart Study. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction : the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2003 ; 107 : 1 486-1 491.
14. Anker SD *et al.* Uric acid and survival in chronic heart failure : validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*, 2003 ; 107 : 1 991-1 997.
15. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes : moving toward a multimarker strategy. *Circulation*, 2003 ; 108 : 250-252.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

réalités

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à
réalités Cardiologiques

Médecin	☐	1 an : 60 €
	☐	2 ans : 95 €
Etudiant/Interne (joindre un justificatif)	☐	1 an : 50 €
	☐	2 ans : 70 €
Etranger (DOM-TOM compris)	☐	1 an : 80 €
	☐	2 ans : 120 €

Bulletin à retourner à :
Performances Médicales
91, avenue de la République
75011 Paris

4 crédits FMC/an

Déductible des frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville Code Postal

E.mail

Règlement ☐ **Par chèque** (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ **Par carte bancaire** (sauf American Express)

carte n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

cryptogramme |_|_|_| **date d'expiration** |_|_|_|_|

Signature