

# **Les biomarqueurs en médecine d'urgence**

Des données biologiques au lit du malade

**Springer**

*Paris*

*Berlin*

*Heidelberg*

*New York*

*Hong Kong*

*Londres*

*Milan*

*Tokyo*

# **Les biomarqueurs en médecine d'urgence**

**Des données biologiques au lit du malade**

Sous la direction de  
Yann-Érick Claessens et Patrick Ray

## Les auteurs

### **Yann-Érick Claessens**

Centre hospitalier Princesse Grace  
Département de médecine d'urgence  
1, avenue Pasteur  
BP 489  
MC-98012 Monaco

### **Patrick Ray**

Hôpital Tenon  
Service d'accueil des urgences  
4, rue de la Chine  
75020 Paris  
UPMC-Paris 6

---

ISBN 978-2-8178-0296-1 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

ISSN 2118-6979

© Springer-Verlag France, Paris, 2012

Imprimé en France

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le *copyright* du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emploi. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

*Maquette de couverture : Jean-François Montmarché*

*Illustration de couverture : PHOTOTAKE//BSIP*

*Mise en page : Desk*



# Préface

Cet ouvrage traitant des biomarqueurs en médecine d'urgence ouvre, à plusieurs titres, une nouvelle voie pour accompagner notre spécialité dans la pratique quotidienne. Ce premier volume de la collection « Références en médecine d'urgence » est la concrétisation d'un engagement pris par la SFMU de proposer à ses membres des ouvrages guidant notre exercice. Ce premier volume est exemplaire aussi, car il affirme notre spécialité comme une médecine de démarches diagnostiques fondées sur des preuves et s'appuyant sur des outils validés. Il l'est enfin car il inscrit les biomarqueurs « dans une révolution en marche » selon la formulation même de Bruno Riou en 2011 dans un numéro des *Annales françaises de médecine d'urgence*.

Je vous invite à consulter ce livre au fil des chapitres pour en épouser au mieux les objectifs poursuivis. Cette lecture attentive rendra plus pertinente et efficiente l'utilisation de ces marqueurs biologiques dans votre quotidien d'urgentiste. Elle vous précisera ainsi les caractéristiques de chaque biomarqueur, avant de les replacer dans les maladies et syndromes rencontrés en médecine d'urgence. L'ouvrage apportera enfin les précisions quant au recours possible à ces biomarqueurs aux âges extrêmes ou en biologie délocalisée. Grâce à cet ouvrage, la tâche des urgentistes que nous sommes sera sans nul doute facilitée pour trier les malades, les orienter et porter des diagnostics de certitude.

Je tiens, au nom de la SFMU et en mon nom propre, à remercier Yann-Érick Claessens et Patrick Ray, les deux chevilles ouvrières, tant pour leur engagement dans la médecine d'urgence que pour la qualité de l'ouvrage. J'associe à ces remerciements l'ensemble des auteurs de chapitres pour la qualité de leur contribution.

Je vous souhaite à tous une lecture attentive et critique.

Professeur J. SCHMIDT  
*Président de la SFMU*

# Sommaire

<b>Préface.....</b>	<b>V</b>
 <b>Partie 1. Grands principes d'évaluation des biomarqueurs</b>	
<b>1. Origine et définitions des biomarqueurs.....</b>	<b>3</b>
Y.-É. Claessens, P. Ray	
<b>2. Principales recommandations pour l'évaluation d'un biomarqueur .....</b>	<b>7</b>
B. Riou	
<b>3. Probabilité pré-test et rapports de vraisemblance .....</b>	<b>19</b>
P. Taboulet	
<b>4. Indices de performance diagnostique et courbes ROC : principes méthodologiques.....</b>	<b>25</b>
É. Audureau	
<b>5. Quantification de la valeur ajoutée d'un biomarqueur par l'indice de <i>Net Reclassification Improvement</i> .....</b>	<b>35</b>
J. Labarère, T. Raskovalova	
<b>6. Évaluation d'un biomarqueur : caractéristiques biochimiques.....</b>	<b>43</b>
M. Dehoux	
<b>7. Comment intégrer les biomarqueurs dans la démarche diagnostique ? .....</b>	<b>53</b>
S. Laribi, P. Plaisance	

## Partie 2. Description des différents biomarqueurs

<b>8. La protéine C Réactive .....</b>	<b>63</b>
G. Debaty	
<b>9. La procalcitonine (PCT) .....</b>	<b>71</b>
M. Bernard, P. Hausfater	
<b>10. Le peptide natriurétique atrial (ANP) .....</b>	<b>79</b>
Y.-É. Claessens, A. Eche	
<b>11. Le NT-proBNP .....</b>	<b>85</b>
P. Ray	
<b>12. Le BNP .....</b>	<b>91</b>
D. Logeart	
<b>13. Les troponines cardiaques.....</b>	<b>99</b>
M.-O. Benoit	
<b>14. Les troponines ultra/hyper-sensibles.....</b>	<b>109</b>
C. Chenevier-Gobeaux	
<b>15. La copeptine.....</b>	<b>115</b>
É. Bonnefoy-Cudraz, D. Collin-Chavagnac	
<b>16. Le h-FABP (<i>Heart Fatty Acid Binding Protein</i>).....</b>	<b>121</b>
G. Lefèvre	
<b>17. La myoglobine .....</b>	<b>127</b>
C. Cosson	
<b>18. TREM-1 et suPAR.....</b>	<b>133</b>
D. Barraud, S. Gibot	
<b>19. Les D-dimères.....</b>	<b>147</b>
G. Le Gal, D. Mottier	
<b>20. Le <i>Mid regional proadrenomedullin</i> (MRproADM) ....</b>	<b>153</b>
Y.- É. Claessens, É. Trabattoni	

<b>21. La protéine S100-<math>\beta</math> .....</b>	<b>163</b>
J.-L. Beaudoux, S. Castro	
<b>22. Le lactate .....</b>	<b>171</b>
J. Levraut, F. Lemoël, T. Leplatois	
<b>23. La NGAL : <i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>. ....</b>	<b>179</b>
V. Sapin, L. Roszyk, J.-M. Constantin	

### Partie 3. Utilisation pratique des biomarqueurs

<b>24. Intérêt des biomarqueurs devant une douleur thoracique .....</b>	<b>187</b>
S. Charpentier, M.-L. Tourneret, D. Lauque	
<b>25. Apport du dosage du BNP dans la prise en charge des dyspnées aiguës .....</b>	<b>197</b>
P. Ray	
<b>26. Intérêt et limites des biomarqueurs dans le sepsis .....</b>	<b>201</b>
P. Hausfater	
<b>27. Douleurs abdominales aiguës non traumatiques et biomarqueurs .....</b>	<b>211</b>
D. Pateron, Y.-É. Claessens	
<b>28. Intérêt et limites des biomarqueurs chez les patients avec décompensation de bronchopneumopathie chronique obstructive .....</b>	<b>217</b>
D. du Cheyron, B. Sauneuf, X. Valette, C. Daubin	
<b>29. Biomarqueurs et pneumonie aiguë communautaire...</b>	<b>231</b>
B. Renaud, D. Ranaivozanany, A. Santin	
<b>30. D-dimères et diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse .....</b>	<b>259</b>
P.-M. Roy, A. Penalzoa	
<b>31. Intérêt et limites des biomarqueurs chez les patients avec une embolie pulmonaire confirmée .....</b>	<b>277</b>
O. Sanchez	



<b>32. Intérêts et limites des biomarqueurs dans les suspicions de méningite.....</b>	<b>285</b>
A. Viallon	

<b>33. Biomarqueurs et insuffisance rénale.....</b>	<b>297</b>
J.-M. Constantin, L. Roszyk, V. Sapin	

#### **Partie 4. Utilisation des biomarqueurs dans des contextes particuliers**

<b>34. Intérêts et limites de la biologie délocalisée .....</b>	<b>307</b>
P. Ray, G. Lefèvre	

<b>35. Utilisation des biomarqueurs en pré-hospitalier .....</b>	<b>317</b>
X. Combes, D. Serrano	

<b>36. Utilisation des biomarqueurs en pédiatrie.....</b>	<b>323</b>
C. Gras-Le Guen, B. Vrignaud, K. Levieux, J. Lalande, J. Humbert, E. Launay	

<b>37. Biomarqueurs chez le patient âgé aux urgences.....</b>	<b>337</b>
J. Boddaert, G. Gavazzi	

<b>38. Intérêt et limites des biomarqueurs en réanimation...</b>	<b>351</b>
C.E. Luyt	

<b>39. Intérêt et limites des biomarqueurs cardiovasculaires en situation péri-opératoire.....</b>	<b>365</b>
J.-L. Fellahi, M.-O. Fischer, G. Daccache	

#### **Partie 5**

<b>Perspectives .....</b>	<b>381</b>
P. Plaisance	

Partie

# **Grands principes d'évaluation des biomarqueurs**

1

Le terme « biomarqueur » est un néologisme récemment intégré dans le jargon médical. Ce barbarisme d'origine anglo-saxonne se doit de correspondre à une définition opérationnelle. Il est couramment accepté qu'un biomarqueur ait une caractéristique biologique mesurable liée à un processus normal ou non et il est possible d'utiliser des biomarqueurs dans des domaines des sciences très différents. Ainsi, le terme biomarqueur est courant en écologie pour tracer les polluants de l'environnement. Dans le domaine médical, un biomarqueur peut être utilisé pour le dépistage médical (recherche d'une maladie dans une population), le diagnostic (caractérisation d'une maladie chez un individu), la réponse à un traitement médical, la rechute après un traitement, la toxicité d'une molécule (marqueur « compagnon »).

Le biomarqueur est alors le plus souvent une protéine (dosable dans le sang ou la présence d'une molécule dans l'urine). Les plus anciens biomarqueurs sont des indicateurs de masse tumorale. Le premier décrit est le dosage des immunoglobulines, de l'alpha-fœtoprotéine et l'antigène carcino-embryonnaire. Les progrès de la protéomique ont permis de découvrir par une étude systématique de populations homogènes des protéines d'intérêt pour un grand nombre de maladies d'onco-hématologie. Ainsi la découverte de nouveaux biomarqueurs est souvent liée au développement d'une nouvelle technologie.

Le EDRN (*Early Detection Research Network, National Cancer Institute*, États-Unis) [1] recommande un processus en cinq étapes pour développer un biomarqueur :

- une phase exploratoire préclinique de recherche de candidats biomarqueurs par comparaison d'un groupe malade et d'un groupe témoin ;

---

Y.-É. Claessens (✉), Centre hospitalier Princesse Grace, département de médecine d'urgence, 1, avenue Pasteur, BP 489, MC-98012 Monaco

P. Ray, Service d'accueil des urgences, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris et UPMC-Paris 6

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*  
ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012

- le développement d'un test clinique reproductible sur un échantillon représentatif de la population cible ;
- une étude clinique rétrospective de validation sur une population malade ;
- une étude clinique prospective sur la population cible pour déterminer l'utilité du biomarqueur ;
- une ou plusieurs études prospectives d'impact pour valider l'intérêt clinique du biomarqueur.

Valider un biomarqueur est par conséquent un processus long et complexe. Pour faciliter l'utilisation des biomarqueurs en cours de développement dans des études cliniques, le centre d'Oxford EBM a décrit une classification des biomarqueurs en fonction du niveau de preuve scientifique qui était leur utilité pratique [2, 3] :

- biomarqueur validé par une étude clinique prospective randomisée sur la population ;
- biomarqueur validé par une étude prospective sur un échantillon de la population ;
- biomarqueur validé par une étude rétrospective sur un échantillon représentatif de la population ;
- biomarqueur validé par une étude rétrospective sur un échantillon non représentatif de la population ;
- biomarqueur validé en laboratoire uniquement.

En réalité, la validation doit reposer sur la capacité du biomarqueur à améliorer la prise en charge standard selon les bonnes pratiques, soit par une utilisation isolée, soit, le plus fréquemment, dans une stratégie par laquelle le biomarqueur va rationaliser le risque, qui correspond à la probabilité de survenue d'un événement. Cette stratification ne se conçoit que dans une population ciblée sur une valeur clinique pré-test, ce qui est particulièrement bien illustré dans l'exemple de la maladie thrombo-embolique [4, 5], où l'utilisation des D-dimères est subordonnée à la probabilité pré-test. Or, peu de situations cliniques ont fait l'objet d'une rationalisation de cet ordre, rendant complexe l'évaluation des biomarqueurs. En revanche, il n'existe pas de score clinique validé de probabilité pré-test d'un syndrome coronarien aigu. La probabilité pré-test est encore plus difficile à prévoir chez les patients suspects d'infection, rendant l'utilisation des biomarqueurs plus complexe dans ce contexte.

Une fois cet écueil franchi, il est crucial de déterminer si le but est d'être inclusif ou exclusif de l'événement clinique. Le choix du biomarqueur pourrait alors se baser idéalement sur le rapport de vraisemblance positif ou négatif. Peu de situations cliniques sont suffisamment tranchées ou caricaturales pour que les rapports de vraisemblance utilisés en pratique clinique répondent aux critères d'exigence statistique. De plus, et ce de façon préalable à toute

évaluation, la robustesse du dosage biologique est essentielle. Ainsi, le coefficient de variation du dosage biologique devra être inférieur à 10 % [6]. Enfin, comme tout test biologique, le dosage d'un biomarqueur doit répondre à des critères de qualités techniques mais surtout reposer sur le rationnel qui le définit comme une aide à un objectif précis dans une situation identifiée. Comme dans tout domaine, le mésusage des biomarqueurs provient d'une utilisation inappropriée. Il est du devoir des cliniciens de ne pas galvauder par une mauvaise utilisation les outils rares et précieux que représentent les biomarqueurs.

L'avènement des biomarqueurs en médecine d'urgence est venu de la pathologie cardiovasculaire. La sécurisation de la prise en charge diagnostique par des procédures incluant la troponine pour le syndrome coronarien aigu [7] et les D-dimères pour la maladie thrombo-embolique [4, 5, 8] a contribué à faire la publicité de stratégies combinant un dosage biologique à des données cliniques et iconographiques. L'amélioration du diagnostic d'insuffisance cardiaque par le dosage du *B-type natriuretic peptid* (BNP) a largement contribué à la diffusion des biomarqueurs dans les services d'urgence [9]. L'utilisation de stratégies s'appuyant sur les biomarqueurs a également démontré son efficacité médico-économique dans certaines situations cliniques en améliorant significativement le pronostic du patient [10]. Plusieurs sociétés savantes ont à ce jour intégré l'utilisation de ces outils dans les recommandations de bonne pratique clinique [11]. L'espoir porté par les biomarqueurs et suscité par les précédents exemples est à l'origine d'une croissance exponentielle des études évaluant de nouveaux outils.

L'objet de cette monographie de la SFMU est de proposer un état des lieux des biomarqueurs qui aujourd'hui sont les plus utilisés en pratique quotidienne en structures d'urgence ou en cours de développement avancé.

## Références

1. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, *et al.* (2001) Phases of biomarkers development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 93: 1054-61
2. Center for evidence based medicine. <http://www.cebm.net/>. Dernier accès : 14 septembre 2011
3. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, *et al.* (2003) Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD initiative. *Ann Intern Med* 138: 40-44
4. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, *et al.* (2003) Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 349: 1227-35
5. Fedullo PF, Tapson VF (2003) Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 349: 1247-56
6. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT (2010) Statistical Evaluation of a Biomarker. *Anesthesiology* 112: 1023-40

7. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, *et al.* (1997) Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 337: 1648-53
8. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, *et al.* (2008) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 29: 2276-315
9. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, *et al.* (2002) Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347: 161-7
10. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, *et al.* (2004) Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 350: 647-54
11. Hunt SA, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) (2005) ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 46: e1-e82

---

## Introduction

Le terme de biomarqueur est utilisé pour n'importe quelle analyse biologique incluant les analyses génomiques ou protéomiques susceptibles de prédire un diagnostic, d'évaluer une gravité ou de prédire une réponse (efficacité, toxicité, pharmacocinétique) thérapeutique (théranostique) ou enfin d'indiquer un mécanisme physiopathologique sous-jacent [1]. De nouveaux biomarqueurs sont actuellement étudiés par des industriels de la biotechnologie et nous assistons à une révolution des biomarqueurs comme nous avons vécu une révolution de l'imagerie médicale [2]. L'évaluation des biomarqueurs est complexe mais particulièrement importante en médecine d'urgence. Bien que des progrès importants aient été accomplis dans la façon dont les études diagnostiques doivent être rapportées [3], un long chemin reste à faire comme le montre la qualité méthodologique souvent médiocre des études diagnostiques publiées, y compris dans les revues les plus prestigieuses [4]. Le but de cet article est de décrire les principales recommandations pour l'établissement d'un protocole de recherche et la rédaction de la publication lors de l'étude d'un biomarqueur. Le lecteur trouvera des informations complémentaires sur les méthodes statistiques dans une revue générale récente [5] dont il existe une version française [6].

---

## À quoi sert un biomarqueur ?

Un biomarqueur peut jouer plusieurs rôles (tableau I). Un biomarqueur peut être un marqueur diagnostique ou de sévérité d'une

**Tableau I** – Principales utilisations d'un biomarqueur (d'après Ray *et al.* [5])

Utilisation	Description	Exemples
<b>Diagnostic d'une maladie</b>	Permettre un diagnostic plus fiable, plus rapide, ou plus économique que les méthodes disponibles	La troponine Ic diagnostique l'infarctus du myocarde La procalcitonine diagnostique les infections bactériennes
<b>Évaluation de la sévérité</b>	Identifier un sous-groupe de patients avec une forme sévère de la maladie associée à un mauvais pronostic	La procalcitonine identifie le patient septique à mauvais pronostic La troponine Ic identifie les formes sévères de l'embolie pulmonaire
<b>Évaluation du risque</b>	Identifier un sous-groupe de patients ayant un pronostic différent lorsqu'ils sont exposés à une intervention	Un BNP élevé est associé à un mauvais pronostic après chirurgie non cardiaque
<b>Prédiction de l'effet d'un médicament</b>	Identifier une réponse pharmacologique chez un patient exposé à un médicament (efficacité, toxicité, pharmacocinétique)	Efficacité du clopidogrel
<b>Monitoring</b>	Évaluer la réponse à une intervention thérapeutique	La procalcitonine permet de guider l'arrêt d'une antibiothérapie

maladie. La troponine Ic est ainsi un marqueur sensible et spécifique d'infarctus du myocarde mais seulement un marqueur de sévérité (et non de diagnostic) de l'embolie pulmonaire alors que la procalcitonine est à la fois un marqueur diagnostique et de la sévérité de l'infection. Les biomarqueurs sont également utilisés pour la stratification, comme le lactate dans le sepsis. Toutefois, les objectifs diffèrent. Dans le diagnostic, l'événement (maladie ou non) existe déjà, alors que dans le pronostic il s'agit d'un événement à venir et il faut tenir compte de l'incertitude liée à sa réalisation ou non.

Plusieurs étapes d'importance croissante président à la démonstration de l'intérêt clinique d'un biomarqueur :

- démontrer que le biomarqueur est significativement modifié chez les malades par rapport aux témoins non malades ;
- évaluer les propriétés diagnostiques du biomarqueur en les comparant à celles de la méthode de référence ;
- démontrer que les propriétés diagnostiques du biomarqueur augmentent la capacité du médecin à prendre une bonne décision ; ceci peut être parfois difficile car le moment du diagnostic peut être difficile à identifier ;



- évaluer l'utilité clinique d'un biomarqueur, à distinguer de l'évaluation de ses performances diagnostiques [7]. L'utilité peut comprendre des caractéristiques intrinsèques du test telles que le coût, son caractère invasif, les difficultés techniques, la rapidité d'obtention du résultat, et le contexte clinique (prévalence et pronostic de la maladie, coût et conséquences des traitements) ;
- démontrer que le biomarqueur modifie le pronostic dans le cadre d'études interventionnelles. Plusieurs études ont démontré que la procalcitonine permet de réduire la prescription d'antibiotiques chez les patients suspects d'une infection pulmonaire [8]. Toutefois, les études interventionnelles manquent pour la plupart des biomarqueurs [9].

Pour toutes ces étapes, il est important de comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la synthèse et la libération du biomarqueur, sa cinétique et ses effets physiologiques propres. Le BNP est ainsi sécrété principalement par les myocytes du ventricule gauche en réponse à une augmentation de la tension pariétale, une expansion volumique, et une surcharge ventriculaire. Ses effets physiologiques comprennent une vasodilatation systémique et pulmonaire, un effet diurétique et natriurétique, une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone et de l'endothéline. En revanche, les effets physiopathologiques de la procalcitonine restent mal connus.

Un biomarqueur peut également servir à guider d'autres types de décisions cliniques, particulièrement la prescription médicamenteuse. Ce domaine est particulièrement développé en oncologie où des biomarqueurs sont utilisés pour prédire l'efficacité ou la toxicité des chimiothérapies [1]. La procalcitonine a été utilisée pour guider l'arrêt de l'antibiothérapie [10] et la détermination du phénotype de l'activation métabolique du clopidogrel pourrait améliorer le pronostic des patients ayant eu un infarctus du myocarde. Un biomarqueur pourrait également être utilisé comme critère de jugement de substitution [1, 11] dans les essais cliniques.

---

## Recommandations STARD

Les recommandations STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*) ont été élaborées pour améliorer la qualité des publications dans le domaine des études diagnostiques [3]. Un rapport scientifique complet et précis permet au lecteur de détecter des biais potentiels et de juger de l'applicabilité clinique et de la généralisation possible des résultats. Ces recommandations font suite aux recommandations CONSORT pour les essais cliniques randomisés [12] et tentent de cerner les éléments qui peuvent limiter

la validité interne ou externe des résultats obtenus (construction de l'étude, sélection des patients, méthode de référence, analyse des données). De nombreux journaux, parmi les plus prestigieux, demande maintenant de se conformer à ces recommandations dans leurs instructions aux auteurs et proposent même parfois de remplir une check-list permettant aux auteurs de vérifier qu'ils ont effectivement satisfait aux critères demandés. Un audit des études diagnostiques publiées dans les meilleurs journaux médicaux de 1978 à 1993 a permis de constater que la méthodologie utilisée était souvent médiocre et que des éléments clés n'étaient le plus souvent pas décrits [13]. Des constatations similaires ont été faites dans les journaux spécialisés [14].

Les recommandations STARD (tableau II) proposent une liste de 25 items pour vérifier que l'information essentielle est bien décrite. L'utilisation d'un diagramme de sélection de la population étudiée (*flow chart*) est recommandée comme pour les essais cliniques, ainsi que l'utilisation généralisée des intervalles de confiance. Bien qu'il s'agisse d'une étape essentielle pour l'amélioration de la recherche dans les études diagnostiques, il convient de souligner que les recommandations STARD abordent relativement peu la méthodologie statistique qu'il convient d'utiliser.

---

## Pièges de l'évaluation d'un biomarqueur

La mesure du biomarqueur est associée à une incertitude de mesure analytique. Aussi la précision de cette mesure doit être donnée (reproductibilité) ainsi que la limite de détection. La mesure d'un biomarqueur doit être sensible (détecter des concentrations faibles) et spécifique (sans interférence avec d'autres molécules surtout les métabolites). Toutes ces caractéristiques analytiques sont importantes et doivent être précisées car toutes les méthodes et toutes les trousse de dosage d'un même biomarqueur (par exemple la troponine) ne sont pas équivalentes entre elles. En particulier, les méthodes de biologie délocalisée ont souvent des caractéristiques analytiques moins bonnes. Les caractéristiques analytiques doivent être différenciées des caractéristiques diagnostiques [15]. Les termes « limite de détection » et « concentration minimale détectée » sont des synonymes pour exprimer la sensibilité analytique. La PCR (*Polymerase Chain Reaction*) est considérée comme une technique particulièrement sensible puisque capable de détecter quelques copies de gènes ou fragments de gènes. Malgré cette sensibilité analytique exceptionnelle, sa sensibilité diagnostique peut être prise en défaut si le gène est absent du matériel examiné : c'est le cas d'un patient ayant une endocardite bactérienne mais dont

**Tableau II** – La check-list STARD pour les études diagnostiques (d'après Bossuyt et al. [3])

Section	Item	Description
Titre, résumé, mots clés	1	Identifier l'article comme une étude diagnostique (termes MeSH recommandés « sensibilité et spécificité »)
Introduction	2	Énoncer la question posée ou l'objectif de la recherche en termes d'évaluation de la performance diagnostique ou de comparaison de celle-ci entre tests ou entre groupes de patients
Méthodes, participants	3	Décrire la population étudiée : critères d'inclusion et d'exclusion, caractéristiques et localisation des structures où les données ont été collectées
	4	Décrire le recrutement des patients : selon un symptôme, selon les résultats de tests, selon que les patients ont bénéficié du test de référence ou du biomarqueur testé
	5	Décrire l'échantillonnage des patients : patients consécutifs selon les critères des items 3 et 4 ? Sinon, comment les patients ont-ils été sélectionnés ?
	6	Décrire le recueil des données : le recueil a-t-il été planifié avant celui de la méthode de référence ou du biomarqueur testé (prospectif) ou après (rétrospectif) ?
Méthode de référence	7	Décrire la méthode de référence et sa justification
	8	Décrire les techniques de mesures spécifiques, incluant quand et comment elles ont été effectuées, et citer les références pour la méthode de référence et la méthode testée, ou les deux
	9	Décrire les unités, les seuils choisis, ou les catégories, la méthode de référence et la méthode testée
	10	Décrire le nombre, l'entraînement et l'expertise des personnes effectuant la méthode de référence et la méthode testée
	11	Est-ce que les investigateurs évaluant la méthode de référence et la méthode testée étaient aveugles vis-à-vis des autres données ? Décrire les informations cliniques dont ils disposaient
Méthodes statistiques	12	Décrire les méthodes pour évaluer ou comparer la performance diagnostique et les méthodes statistiques utilisées pour estimer l'incertitude (intervalle de confiance à 95 %)
Résultats, participants	13	Décrire les méthodes utilisées pour quantifier la reproductibilité du test
	14	Décrire la période de l'étude, en incluant le début et la fin de la période de recrutement
	15	Décrire les caractéristiques démographiques et cliniques de la population (âge, sexe, symptômes, comorbidité, traitements, et centres participants)
	16	Décrire combien de participants répondant aux critères d'inclusion ont ou n'ont pas bénéficié de la méthode de référence et de la méthode testée, ou des deux ; expliquer pourquoi certains n'en ont pas bénéficié ( <i>flow diagram</i> )

Résultats du test	17	Décrire l'intervalle de temps entre la méthode de référence et la méthode testée, et les traitements administrés
	18	Décrire la répartition des formes de sévérité de la maladie (critères définis) chez les patients malades et les autres diagnostics présents chez les patients non malades
	19	Décrire dans un tableau de contingence les résultats de la méthode testée (incluant les résultats indéterminés et manquants) en fonction des résultats de la méthode de référence ; pour les variables continues, décrire la distribution de la méthode testée en fonction des résultats de la méthode de référence
	20	Décrire tous les effets indésirables liés à la pratique de la méthode de référence et de la méthode testée
Estimation	21	Estimer la performance diagnostique et exprimer la variabilité statistique du résultat obtenu (intervalle de confiance à 95 %)
	22	Décrire les résultats indéterminés, les valeurs manquantes et comment les valeurs extrêmes anormales ont été considérées
	23	Estimer la variabilité entre investigateur, entre centres, éventuellement entre sous-groupes
	24	Estimer la reproductibilité du test
Discussion	25	Discuter de l'applicabilité clinique des résultats de l'étude

l'hémoculture prélevée ne contient aucune bactérie. À l'inverse, la PCR peut être facilement prise en défaut sur le plan diagnostique par une contamination infinitésimale.

La performance diagnostique d'un biomarqueur peut varier en fonction de la population étudiée et de ses caractéristiques démographiques (âge, sexe) ou pathologiques (sévérité de la maladie, formes cliniques, sélection) [16]. Un biomarqueur peut être intéressant dans une population donnée et non sur un sous-groupe particulier. La procalcitonine est considérée comme un médiocre biomarqueur d'infection en cas de pyélonéphrite ou d'abcès intra-abdominal et n'a guère d'utilité dans une population exposée à un coup de chaleur. Les valeurs seuils de la troponine Ic pour diagnostiquer un infarctus myocardique postopératoire sont radicalement différentes en chirurgie cardiaque parce que celle-ci s'accompagne d'un relargage de troponine (traumatisme chirurgical, effet de la circulation extra-corporelle). C'est la raison pour laquelle il est important que les caractéristiques de la population étudiée soient bien précisées et expliquées aux lecteurs (tableau II).

Le problème des populations peut être élargi au problème plus général des influences extérieures (covariables). C'est le cas lorsque des facteurs sont susceptibles d'influer la qualité de la mesure (appareil, effet centre) ou la valeur du biomarqueur (cinétique). L'ajustement

sur certaines covariables peut ainsi constituer un élément important de l'évaluation d'un biomarqueur [17].

L'étendue des valeurs de sensibilité et de spécificité rapportée pour un biomarqueur donné dans la littérature est souvent très large. Cette variabilité est sous-estimée dans la plupart des méta-analyses conduites [18]. En dehors du fait que les seuils utilisés dans les différentes études sont très variables, la raison la plus importante est que de nombreux biais existent [19] :

- la principale difficulté est la méthode de référence utilisée. Dans la plupart des études, la méthode de référence n'en est pas vraiment une et, souvent, les patients dont le diagnostic est indéterminé sont exclus de l'analyse, ce qui surestime la performance du biomarqueur [4, 20]. C'est le biais dont l'effet est le plus important [4] ;

- un biais de sélection existe lorsque des patients non consécutifs ou non inclus au hasard participent à l'étude ;

- l'absence d'aveugle pour le biomarqueur constitue un biais qui en général surestime la performance diagnostique, bien que cet effet soit en fait relativement modeste [4] ;

- le biais de vérification survient lorsque seuls les patients qui ont bénéficié de la méthode de référence sont inclus, lorsque tous n'en n'ont pas bénéficié, ou lorsque différentes méthodes de références sont utilisées [4] ; le biais est particulièrement gênant lorsque la décision de pratiquer le test de référence est influencée par le résultat du biomarqueur testé ;

- il peut y avoir des résultats ininterprétables ; malheureusement ces observations sont rarement rapportées, souvent exclues de l'analyse, introduisant un biais ; pour les biomarqueurs dont l'interprétation peut être subjective (c'est le cas de nombreux tests effectués au lit du patient), la variabilité inter-observateur peut avoir un impact important bien que souvent ni rapportée ni estimée ;

- la performance diagnostique peut s'améliorer avec le temps (entraînement du biologiste ou du médecin, amélioration de la technique) ; la mesure de la troponine Ic est un excellent exemple de l'amélioration progressive de la technique de mesure ces dernières années, modifiant le seuil de normalité du biomarqueur.

Comme pour les essais cliniques, il peut y avoir un biais de publication, seules les études positives avec des résultats encourageants étant publiées. Ce biais est important pour les méta-analyses et, en l'absence de registre pour les études diagnostiques, il est impossible d'en estimer l'impact.

Enfin, dans une étude diagnostique, la méthode de référence devrait être une méthode étalon quasi parfaite (*gold standard*) mais dans de nombreuses situations cliniques cette référence idéale n'existe pas (exemple de l'insuffisance cardiaque) ou n'est pas envisageable (autopsie) ou n'est pas disponible chez tous les

patients. Ainsi pour évaluer le BNP, l'échographie cardiaque n'est pas toujours disponible en urgence. Dans de nombreuses situations cliniques, le biomarqueur est comparé au résultat d'un score au lieu d'un diagnostic précis : score de Framingham pour l'insuffisance cardiaque, critères d'infection et de SIRS pour le sepsis, score de RIFLE pour l'insuffisance rénale. Lorsqu'une méthode de référence imparfaite est utilisée, il convient de reconnaître que les résultats peuvent être biaisés [21]. Plusieurs options existent lorsque la méthode de référence parfaite n'existe pas ou ne peut être utilisée. On peut utiliser le consensus d'un groupe d'experts (au moins 3) pour établir le diagnostic de référence, ces experts ayant un accès à l'ensemble de l'information disponible, à l'exception de la valeur du biomarqueur testé. L'accord entre les experts doit être rapporté dans l'étude. Une autre possibilité est d'associer une probabilité du diagnostic (de 0 à 1) à chaque patient, établie subjectivement ou à l'aide d'un modèle de régression logistique intégrant plusieurs variables. Enfin, il est possible de transformer un problème diagnostique en un problème pronostique.

---

## La démarche de recherche est-elle scientifique ?

Très souvent, les études diagnostiques sur un biomarqueur se contentent d'une « évaluation » de celui-ci, ce qui malheureusement s'apparente plus au fait de lancer des filets pour voir ce qu'il est possible d'attraper que d'une véritable démarche scientifique. En tout état de cause, les principes fondamentaux de la démarche scientifique expérimentale doivent être suivis : établir une hypothèse quantifiable testable (« réfutable » au sens de Karl Popper) et la tester. Ainsi, toute étude devrait clairement expliquer au lecteur sur quel critère de jugement principal (et donc unique) elle compte s'appuyer, et décrire donc une hypothèse quantifiable précise : la sensibilité du biomarqueur X doit être supérieure à 0,75, l'aire sous la courbe ROC du biomarqueur Y doit être supérieure à celle du test utilisé habituellement, etc. En cas de comparaison avec une autre technique, il doit être également clairement établi s'il s'agit d'une étude de supériorité, d'équivalence, ou de non-infériorité. Bien que souvent passé sous silence [22], le problème de la puissance des études est majeur dans les études diagnostiques comme dans le reste de la recherche clinique [4]. Toute étude diagnostique devrait comporter un calcul *a priori* du nombre de patients à inclure, calcul qui découle très logiquement de l'hypothèse que l'on souhaite tester. Le calcul est rendu très facile par l'existence de nombreux logiciels adaptés. Une revue des procédés et des tables de calcul ont été proposées par Flahault *et al.* [23] et il

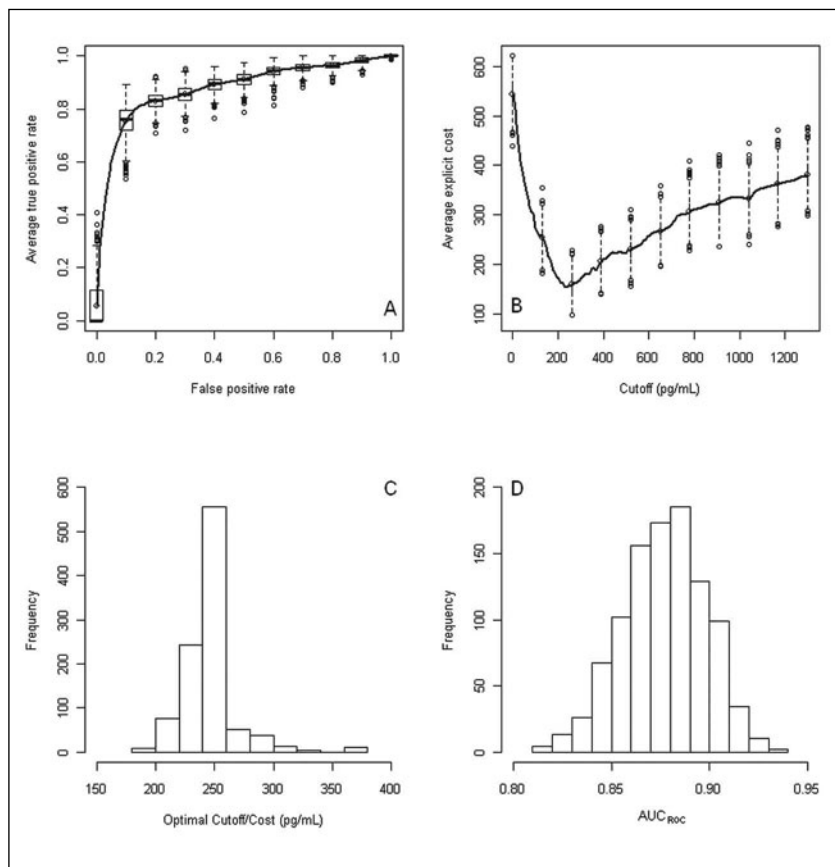
existe également de nombreuses ressources de calcul disponibles sur Internet. Il convient d'aller au-delà de la sensibilité et de la spécificité. Il est possible d'effectuer un calcul du nombre de patients en considérant la sensibilité avec une proportion donnée de faux positifs, l'aire sous la courbe ROC et les indices de reclassement. L'objectif peut être aussi de comparer des seuils d'un biomarqueur ou de comparer plus de deux biomarqueurs. En fait, l'évaluation de biomarqueurs peut comprendre des analyses statistiques très différentes nécessitant des calculs de puissance différents. Bien que les techniques de calcul d'effectif ne soient pas toujours disponibles dans les logiciels existant sur le marché, des logiciels libres sont disponibles (R software, <http://cran.r-project.org/>) bien que souvent peu accessibles aux non-initiés. L'aide d'un biostatisticien devient alors nécessaire.

---

## Validation interne et validation externe

Lorsqu'un biomarqueur fait l'objet d'une étude, une question importante se pose à l'investigateur : quelle est la validité de l'étude ? La validité externe passe impérativement par l'étude d'une cohorte différente de celle qui a permis l'observation des résultats. Ceci est rarement possible au sein d'une même étude [24] et nécessite en fait le plus souvent de nouvelles études effectuées par d'autres investigateurs. Une pratique encore répandue consiste à diviser la cohorte initiale en deux cohortes, l'une permettant d'obtenir des résultats (cohorte dite de dérivation) et l'autre permettant de les valider (cohorte de validation). Cette pratique est actuellement vivement critiquée sur le plan statistique, et avec raison, car les deux sous-populations sont par définition semblables car issues de la même population initiale.

En revanche, les techniques de ré-échantillonnage permettent d'obtenir une validation interne des résultats particulièrement intéressante. La technique de *bootstrap* permet ainsi de générer des centaines ou des milliers de courbes ROC à partir d'une même population, permettant par exemple de mieux définir l'intervalle de confiance de l'aire sous la courbe ROC ou d'obtenir un intervalle de confiance du seuil diagnostique [5]. De plus en plus, les journaux prestigieux exigent l'utilisation des techniques de ré-échantillonnage afin de permettre au moins une validation interne des résultats et donc une démonstration de leur robustesse (fig. 1) [5].



**Fig. 1** – Analyse de la valeur prédictive du BNP pour le diagnostic d'œdème pulmonaire cardiogénique chez des patients âgés (> 65 ans) admis aux urgences pour dyspnée aiguë. A : une technique de ré-échantillonnage par *bootstrap* (1 000 échantillons) est effectuée pour obtenir la courbe ROC ; B : une analyse coût-bénéfice est effectuée pour choisir le meilleur seuil ; C : une technique de ré-échantillonnage par *bootstrap* permet également de choisir le seuil optimal en utilisant l'indice Youden ; ceci permet de calculer l'intervalle de confiance du seuil et constitue une autre approche de la zone « grise » ; D : la technique de ré-échantillonnage par *bootstrap* montre la distribution des aires sous la courbe ROC ( $AUC_{Roc}$ ). (Reproduit avec autorisation d'après Ray *et al.* [5] et selon les données de Ray *et al.* [25].)

## Conclusion

L'étude d'un biomarqueur, à visée diagnostique ou pronostique, est trop souvent effectuée avec une méthodologie générale et statistique médiocre qui limite considérablement la portée scientifique du message et met en question sa reproductibilité. Parfois, c'est l'ensemble de la démarche de recherche qui n'est guère scientifique en l'absence d'une hypothèse clairement identifiable, quantifiée et testable. Cette constatation contraste avec un développement considérable de l'activité scientifique et industrielle explorant



de nouveaux biomarqueurs cardiaques, rénaux, neurologiques, de l'inflammation ou du sepsis. Des recommandations ont été récemment publiées mais elles ne couvrent pas encore l'ensemble du domaine [5]. Deux raisons principales expliquent ce retard : premièrement, il y a un retard inévitable entre le développement des outils biostatistiques et leur application en recherche clinique. Deuxièmement, même en recherches biostatistiques, le domaine des études diagnostiques accuse un certain retard par rapport à d'autres domaines. Il y a donc un besoin urgent d'améliorer nos méthodes d'analyse des performances diagnostiques des biomarqueurs, particulièrement en ce qui concerne l'utilisation des courbes ROC, le choix des seuils, la définition de zone grise, le calcul du nombre de patients à inclure et les techniques de validation interne. Les études sur les biomarqueurs peuvent présenter des limitations méthodologiques très importantes : les investigateurs doivent les prendre en compte dans la construction de leurs études, les rédacteurs en chef et les relecteurs des journaux quand ils les analysent et les acceptent pour publication, et les lecteurs quand ils en prennent connaissance.

## Références

1. Baker M (2005) In biomarker we trust? *Nature Biotechnol* 23: 297-304
2. Riou B (2004) Troponin: Important in severe trauma and a first step in the biological marker revolution. *Anesthesiology* 101: 1259-60
3. Bossuyt PM, Reitsma JR, Bruns DE, *et al.* (2003) The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 138: W1-W12
4. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, *et al.* (1999) Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 282: 1061-6
5. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle T (2010) Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology* 112: 1024-32
6. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle T (2011) Évaluation statistique d'un biomarqueur. *Ann Fr Med Urg* 1: 355-72
7. Zweig MH, Campbell G (1993) Receiver-operating characteristics (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 39: 561-77
8. Christ-Crain M, Jaccard-Stoltz D, Bingisser R, *et al.* (2004) Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363: 600-7
9. Schneider HG, Lam L, Lokuge A, *et al.* (2009) B-type natriuretic peptide testing, clinical outcomes, and health services use in emergency department patients with dyspnea: a randomized trial. *Ann Intern Med* 150: 365-71
10. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, *et al.* (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 498-505
11. Marshall JC, Reinhardt K, for the International Sepsis Forum (2009) Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 37: 2290-8
12. Altman DG, Schulz KF, Moher D, *et al.* (2001) The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 134: 663-94

13. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR (1995) Use of methodological standards in diagnostic tests research. Getting better but still not good. *JAMA* 274: 645-51
14. Obuchowski NA, Lieber ML, Wians FH (2004) ROC curves in Clinical Chemistry: Uses, misuses, and possible solutions. *Clin Chem* 50: 1118-25
15. Saah AJ, Hoover DR (1997) « Sensitivity » and « specificity » reconsidered : the meaning of the terms in analytical and diagnostic settings. *Ann Intern Med* 126: 91-4
16. Mower WR (1999) Evaluating bias and variability in diagnostic test. *Ann Emerg Med* 33: 85-91
17. Janes H, Pepe MS (2008) Adjusting for covariates in studies of diagnostic, screening, or prognostic markers: An old concept in a new setting. *Am J Epidemiol* 168: 89-97
18. Trinquart L, Ray P, Riou B, Texeira A (2011) Natriuretic peptide testing in EDs for managing acute dyspnea: a meta-analysis *Am J Emerg Med* 29: 757-67
19. Begg CB (1987) Biases in the assessment of diagnostic tests. *Stat Med* 6: 411-23
20. Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R (2003) A reader's guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med* 29: 1043-51
21. Valenstein PN (1990) Evaluating diagnostic tests with imperfect standards. *Am J Clin Pathol* 93: 252-8
22. Bachmann LM, Puhan MA, ter Riet G, Bossuyt PM (2006) Sample sizes of studies on diagnostic accuracy: literature survey. *BMJ* 332: 1127-9
23. Flahaut A, Cadilhac M, Thomas G (2005) Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol* 58: 859-62
24. Sartorius D, Le Manach Y, David JS, *et al.* (2010) Mechanism, Glasgow Coma Scale, Age, Arterial Pressure (MGAP): A new simple prehospital triage score to predict mortality in trauma patients. *Crit Care Med* 38: 831-7
25. Ray P, Arthaud M, Lefort Y, *et al.* (2004) Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea. *Intensive Care Med* 30: 2230-6

---

## Introduction

La prescription d'un test diagnostique aux urgences est un art plus difficile qu'il n'y paraît. Il ne suffit pas de formuler une vague hypothèse pour qu'un test, quelle que soit sa performance dans la situation donnée, nous aide efficacement à prendre une décision. Il faut s'appuyer sur un processus cognitif solide qui se construit en quatre étapes :

- évaluation la plus précise possible de la situation clinique (probabilité pré-test) ;
- choix du test en fonction de ses caractéristiques intrinsèques (rapports de vraisemblance), et réalisation la plus parfaite possible ;
- combinaison de l'évaluation (ou probabilité) pré-test avec le résultat du test (négatif, positif ou incertain) pour obtenir une évaluation (ou probabilité) post-test (de très faible à très forte) ;
- puis prise de décision rationnelle (abstention, indécision ou intervention) conforme aux exigences du malade, du médecin et de la société [1].

---

## Définition du rapport de vraisemblance et de la probabilité pré-test

Dans le cadre d'une démarche bayésienne, l'évaluation d'une probabilité pré-test commence par un examen clinique rigoureux suivi par la formulation d'une question simple concernant par exemple une hypothèse diagnostique. Pour répondre à la question « ce patient a-t-il ou est-il... ? », il faut non seulement connaître

et savoir rechercher les signes cliniques évocateurs de la situation médicale, mais aussi la valeur sémiologique de chacun d'eux, dans le cas fréquent où certains signes seraient manquants ou isolés.

La valeur sémiologique d'un signe clinique s'exprime – selon que l'on cherche respectivement à écarter ou à affirmer un diagnostic – à l'aide de sa valeur prédictive négative ou positive pour une prévalence donnée, ou mieux, à l'aide de son rapport de vraisemblance (RV) négatif ou positif (*likelihood ratio*). En effet, les RV possèdent une stabilité face aux variations de prévalence dans la population étudiée. Ils ne se modifient pas d'un contexte clinique à l'autre. Ils résument, en quelque sorte, ce que l'examen diagnostique nous apprend sur le patient [2]. Plus le RV d'un signe clinique s'éloigne de 1 (par exemple,  $\geq 10$  ou  $\leq 0,1$ ), plus son effet « levier » sur la prévalence (avant analyse clinique) ou l'évaluation pré-test (après analyse clinique) est élevé et vice versa.

Le rapport de vraisemblance positif (RV+ ou *positive likelihood ratio*) est égal au rapport sensibilité/(1-spécificité). Il est utilisé pour estimer la probabilité post-test que le patient soit malade si le test est positif. Le rapport de vraisemblance négatif (RV- ou *negative likelihood ratio*) est égal au rapport (1-sensibilité)/spécificité. Il est utilisé pour estimer la probabilité post-test que le patient ne soit pas malade si le test est négatif.

Les valeurs de RV associées aux données de l'examen clinique ou aux tests que l'on réalise dans le cadre de l'urgence sont accessibles dans la littérature scientifique à l'aide du moteur de recherche *PubMed*. Pour les trouver, l'emploi du terme *likelihood ratios* en début de requête suivi de la pathologie à explorer permet de trouver une sélection des meilleurs articles de la littérature sur des sujets comme l'infarctus du myocarde, la dissection aortique ou la phlébite (un filtre avec *review* et/ou anglais et/ou *free full text* permet d'affiner la recherche) [3-9]. On peut aussi débiter la requête par « *evidence-based medicine diagnosis* » ou « *rational clinical examination* ». Des exemples de RV correspondant au risque de syndrome coronarien aigu (SCA) en cas de douleur thoracique ou au risque d'insuffisance cardiaque figurent dans les tableaux I et II.

L'identification d'un signe d'appel en faveur d'une pathologie permet de modifier la prévalence de la maladie observée dans un cadre donné comme les Urgences, en SMUR ou en médecine générale. Par exemple, en cas de douleur précordiale dans un service d'urgences où la prévalence du SCA serait voisine de 5 %, le groupe des patients qui présentent une irradiation au membre supérieur gauche (RV = 1,6) aurait une probabilité de 8 % d'avoir une douleur d'origine coronaire [en accord avec l'application du théorème de Bayes : estimation clinique de la cote

pré-test (C1) de la maladie  $\times$  RV = cote post-test (C2) de maladie, avec  $C = P/(1 - P)$ ].

Selon le théorème de Bayes, si le résultat d'un test est positif, la probabilité post-test devient :

$$P_{\text{post-test}} = P_{\text{prétest}} \times \text{sensibilité} / [P_{\text{prétest}} \times \text{sensibilité} + (1 - P_{\text{prétest}}) \times (1 - \text{spécificité})]$$

Si le test est négatif, la probabilité post-test devient :

$$P_{\text{post-test}} = P_{\text{prétest}} \times (1 - \text{sensibilité}) / [P_{\text{prétest}} \times (1 - \text{sensibilité}) + (1 - P_{\text{prétest}}) \times \text{spécificité}]$$

On peut s'aider de calculateurs *on line* (<http://www.olmosantonio.com/Posttest/posttest.html>) ou de logiciels conçus pour mini-ordinateurs de poche (<http://med-ia.ch/medcalc/>) à des fins didactiques.

En réalité, dans le cadre de la douleur thoracique, le clinicien ne sait pas combiner des informations multiples comme l'âge, les facteurs de risque, le type de douleur et l'examen clinique de façon statistique (en raison de la non-indépendance de ces paramètres). Ainsi, au terme de son recueil de données, le clinicien devrait pouvoir proposer une probabilité primaire du risque de SCA (au moins sous forme de probabilité forte, moyenne/intermédiaire ou faible). Mais, à la lecture des tableaux I et II, on comprend que les données cliniques isolées – ou même combinées – ne suffisent généralement pas à atteindre une probabilité post-test suffisamment élevée pour prendre une décision thérapeutique sans recours à d'autres tests.

Ces autres tests n'ont de sens que si la probabilité pré-test a pu être estimée de façon fiable. En effet, le tableau III montre la transformation de la probabilité pré-test en probabilité post-test sous l'influence du RV d'un test doté d'une bonne performance diagnostique comme l'électrocardiogramme, le dosage des D-dimères, d'un peptide natriurétique de type B ou d'un dosage répété de troponine. Si la probabilité pré-test est erronée, le résultat du test peut conduire à une décision également erronée. Ce tableau illustre également l'importance du choix d'un test à forte sensibilité (donc à  $RV \ll 1$ ) pour réduire une probabilité pré-test faible jusqu'au seuil d'abstention et d'un test à forte spécificité (donc à  $RV \gg 1$ ) pour élever une probabilité post-test forte jusqu'au seuil d'intervention. En effet, il serait erroné de prescrire un test à faible sensibilité dans certaines situations à probabilité pré-test forte (par exemple, un dosage unique de troponine – *a fortiori* si trop précoce – à un SCA ST+). De la même façon, il serait erroné de prescrire un test à faible spécificité dans certaines situations à probabilité pré-test forte (par exemple les D-dimères en cas de suspicion forte d'embolie pulmonaire car leur RV positif est voisin de 1).

**Tableau I – Valeur sémiologique des signes d'appel du syndrome coronarien aigu [10]**

Signe	RV+	RV–
Douleur isolée du membre supérieur gauche	1,5	1
Oppression	1,4	1
Écrasement	2,4	0,7
Irradiation au cou	1,8	1
Irradiation au membre supérieur gauche	1,6	0,9
Dyspnée	1,1	0,9
Sueurs	1,8	0,8
Nausées et/ou vomissements	1,3	0,9

RV : rapport de vraisemblance ;  $RV+ = Se/(1 - Sp)$  et  $RV- = (1 - Se)/Sp$ .

Se : sensibilité et Sp : spécificité.

**Tableau II – Valeur sémiologique des signes d'appel de l'insuffisance cardiaque [6]**

Signe	RV+	RV–
Antécédent d'insuffisance cardiaque	4,4	0,45
Dyspnée paroxystique nocturne	2,6	0,7
Orthopnée	2,2	0,65
Dyspnée d'effort	1,3	0,5
Galop (B3)	11	0,9
Reflux hépato-jugulaire	6,4	0,8
Turgescence jugulaire	5,1	0,7
Râles crépitants	2,8	0,5
Œdème des membres inférieurs	2,3	0,6
Nausées et/ou vomissements	1,3	0,9
Ascite	0,3	1

**Tableau III – Probabilités pré-tests et post-tests en fonction du RV**

RV	Probabilités pré-tests (%)	Probabilités post-tests (%)
10	10-30 (basse)	53-80 (moyenne à haute)
10	30-60 (moyenne)	80-95 (haute)
10	60-90 (haute)	94-99 (très haute)
0,1	10-30 (basse)	1-4 (très basse)
0,1	30-60 (moyenne)	3-12 (basse)
0,1	60-90 (haute)	12-50 (basse à moyenne)

---

## Conclusion

En résumé, chaque fois que l'examen clinique ne permet pas de répondre avec suffisamment de certitude à la question « ce patient a-t-il... ? », un examen complémentaire peut être utile. Mais le service rendu par celui-ci ne pourra faire abstraction d'une « bonne clinique » afin de formuler une probabilité pré-test fiable et d'une combinaison de celle-ci avec l'interprétation du test pour pouvoir prendre une décision rationnelle.

## Références

1. Taboulet P (2007) Ce patient a-t-il... Ou comment utiliser un test biologique en urgence ? Urgence pratique 83 : 25-30
2. Gallagher EJ (1998) Clinical utility of likelihood ratios. Ann Emerg Med 31: 391-7
3. Swap CJ, Nagurney JT (2005) Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. JAMA 294: 2623-9
4. Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S (2002) How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? Acad Emerg Med 9: 203-8
5. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL (1998) The rational clinical examination. Is this patient having a myocardial infarction? JAMA 280: 1256-63
6. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, *et al.* (2005) Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? JAMA 294: 1944-56
7. Roy CL, Minor MA, Brookhart MA, Choudhry NK (2007) Does this patient with a pericardial effusion have cardiac tamponade? JAMA 297: 1810-8
8. Klompas M (2002) Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? JAMA 287: 2262-72
9. Wells PS, Owen C, Doucette S, *et al.* (2006) Does this patient have deep vein thrombosis? JAMA 295: 199-207
10. Baxt WG, Shofer FS, Sites FD, Hollander JE (2002) A neural network aid for the early diagnosis of cardiac ischemia in patients presenting to the emergency department with chest pain. Ann Emerg Med 40: 575-83

## Introduction

L'étude des performances diagnostiques d'un biomarqueur s'appuie sur les indicateurs classiques de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN). Ces indicateurs peuvent être calculés simplement à l'aide d'un tableau de contingence à quatre cases, où les sujets se répartissent en vrais/faux positifs et vrais/faux négatifs selon le résultat du test (positif/négatif) et selon l'état de santé du patient (malade/non malade). Dans le cadre fréquent où le test produit des résultats quantitatifs continus, comme le résultat d'un dosage, un seuil doit néanmoins être déterminé au-delà duquel le résultat du test sera considéré comme positif. Le choix de ce seuil est fondamental, puisqu'à chaque seuil correspondra un couple sensibilité/spécificité différent. Dans ce contexte, la construction des courbes ROC (*Receiver-Operating Characteristic*) fournira une information précieuse et synthétique, aidant à la détermination du seuil le plus adéquat, compte tenu du contexte clinique pour lequel le test est destiné. Les courbes ROC pourront également être utilisées pour l'étude des modèles de prédiction d'un événement particulier, typiquement le décès, à partir des facteurs de risque cliniques ou biologiques du patient.

Dans ce chapitre seront développés les aspects méthodologiques liés aux indices principaux de précision diagnostique et aux courbes ROC, en se restreignant volontairement au cas des marqueurs biologiques produisant des *résultats quantitatifs continus* pour faire le *diagnostic* d'un état de santé *binaire* (maladie/absence de maladie). Ne seront pas abordés :

- les autres techniques employées dans le cadre des *modèles de prédiction* : l'utilisation seule de l'aire sous la courbe ROC peut montrer des limites pour étudier l'apport d'un biomarqueur à



un modèle de prédiction préexistant comportant des facteurs de risque connus. L'élévation de l'aire sous la courbe peut en effet rester infime après rajout du marqueur, même lorsque celui-ci est associé à un sur-risque significatif de survenue de l'événement étudié (odds ratio > 1) [1, 2]. Dans ce contexte, d'autres méthodes peuvent être employées, comme les techniques de reclassement [3] (voir chapitre spécifique) ;

– les techniques d'évaluation de la *fiabilité* ou reproductibilité de la mesure. Les techniques d'évaluation de la fiabilité les plus utilisées sont les coefficients kappa, la méthode graphique de Bland et Altman, ou le coefficient de corrélation intra-classe.

## Indices de performance diagnostique

### Gold standard

Afin de mesurer la précision diagnostique d'un nouvel outil, il convient au préalable d'établir le véritable état de santé du patient, ou *gold standard*. Cette mesure de référence peut s'appuyer sur le suivi du patient, un diagnostic histologique ou encore sur l'avis d'un panel d'experts. Elle peut être entachée de deux types principaux de biais : le biais de mesure (absence d'un vrai *gold standard* ou mesure imparfaite) et le biais de vérification (le test de référence n'est pas effectué chez tous les sujets de l'étude alors que les sujets non testés présentent potentiellement des résultats différents).

### Sensibilité et spécificité

La sensibilité et la spécificité constituent les caractéristiques dites *intrinsèques* d'un test diagnostique : elles ne dépendent pas de la prévalence de la maladie et on peut les estimer isolément à partir d'un échantillon de sujets malades (sensibilité) ou sains (spécificité). Si l'on suppose un test diagnostique basé sur le dosage d'un marqueur avec un seuil déterminé au-delà duquel le test est positif, on peut établir un tableau de contingence à  $2 \times 2$  cases croisant les résultats du test étudié à ceux d'un test de référence (tableau I). La sensibilité (Se) désigne l'aptitude d'un test à détecter la maladie, soit la proportion de malades ayant un test positif ou *taux de vrais positifs*. À partir d'un échantillon de sujets malades, on a (tableau I) :

$$Se = \frac{VP}{VP + FN}.$$

La spécificité (Sp) désigne l'aptitude d'un test à détecter les sujets indemnes de la maladie, soit la proportion de sujets sains ayant un

test négatif ou *taux de vrais négatifs*. À partir d'un échantillon de sujets sains, on a :  $SP = \frac{VN}{VN + FP}$ .

**Tableau I** – Tableau de contingence des effectifs selon les résultats du test étudié et du test de référence

		Test de référence		Total
		Malades	Sains	
Test étudié	Test +	Vrais positifs (VP)	Faux positifs (FP)	VP + FP
	Test -	Faux négatifs (FN)	Vrais négatifs (VN)	FN + VN
	Total	VP + FN	FP + VN	N

## Valeurs prédictives positive et négative

Les valeurs prédictives positive et négative répondent à la question pratique que se posent le médecin et son patient : si le test est positif (ou négatif), quelle est la probabilité d'être effectivement malade (ou sain) ? Les valeurs prédictives positive et négative dépendent à la fois des qualités intrinsèques du test (Se et Sp) *et* de la prévalence (p) de la maladie considérée (ou probabilité pré-test). La valeur prédictive positive (VPP) est la proportion de sujets positifs étant malades. À partir d'un échantillon représentatif de sujets

malades et sains, on a :  $VPP = \frac{VP}{VP + FP}$ .

Formule générale tirée du théorème de Bayes :

$$\frac{Se \times p}{(Se \times p) + (1 - p)(1 - Sp)}$$

La valeur prédictive négative (VPN) est la proportion de sujets négatifs étant non malades. À partir d'un échantillon représentatif de sujets malades et sains, on a :

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

Formule générale tirée du théorème de Bayes :

$$\frac{Sp(1 - p)}{Sp(1 - p) + p(1 - Se)}$$

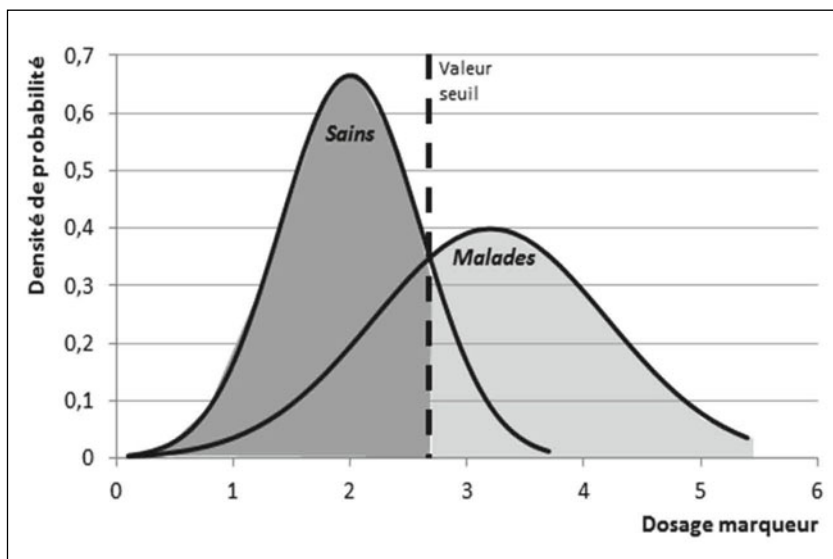
## Indices synthétiques

À partir des mesures de Se, Sp, VPP et VPN précédemment décrites, des indices synthétiques ont été proposés, parmi lesquels :

- l'indice de Youden :  $Y = Se + Sp - 1$  (valeur diagnostique d'autant plus grande que l'indice de Youden est plus proche de 1) ;
- les rapports de vraisemblance (RV) (voir chapitre spécifique).

## Notion de seuil : antagonisme de la sensibilité et spécificité

Si le test idéal existait, tous les sujets malades auraient un test positif (Se à 100 %) et tous les sujets indemnes auraient un test négatif (Sp à 100 %). Dans le contexte d'un dosage de marqueur biologique, cette situation idéale théorique correspondrait à une absence de chevauchement entre les distributions des résultats chez les malades et chez les sujets sains. Cette situation est exceptionnelle, voire impossible en pratique : le choix d'une valeur seuil entraînera nécessairement des erreurs de classification (faux positifs ou faux négatifs), comme illustré sur la figure 1. Une valeur seuil basse permettra d'identifier de nombreux malades et d'augmenter la sensibilité, au prix de nombreux faux positifs et donc d'une diminution de la spécificité, et inversement : sensibilité et spécificité sont des concepts *antagonistes*. Les courbes ROC vont permettre de représenter ces variations du couple sensibilité/spécificité en fonction du seuil choisi.

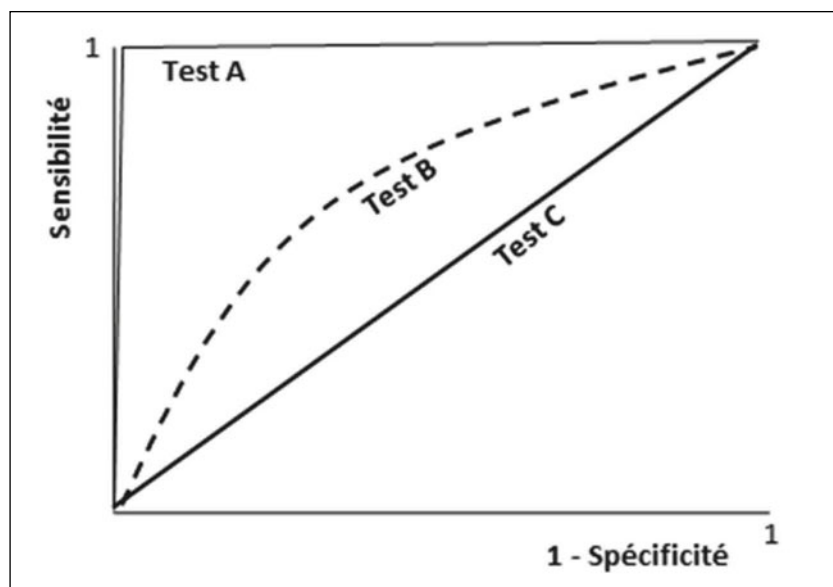


**Fig. 1** – Antagonisme sensibilité/spécificité et valeur seuil. En cas de chevauchement des distributions de résultats chez les malades et chez les sujets sains, le choix d'une valeur seuil donnée entraîne des erreurs de classification. La sensibilité (zone gris clair) augmentera si l'on diminue la valeur seuil, au prix d'une diminution de la spécificité (zone gris foncé) et inversement.

## Courbes ROC

### Principes

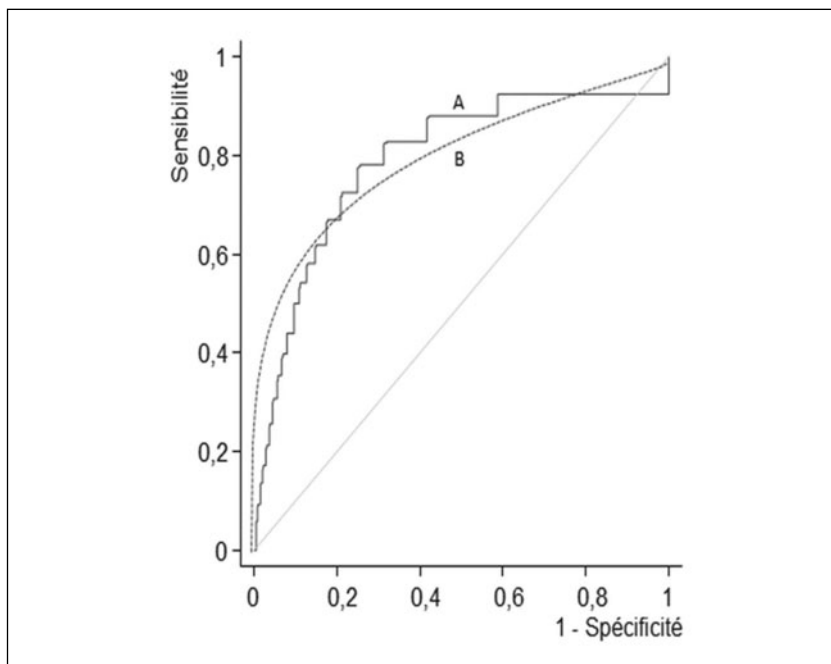
Initialement développées pendant la Seconde Guerre mondiale afin d'analyser la précision de la discrimination entre signal et bruit au cours de la détection radar, les courbes ROC ont été depuis exploitées dans de nombreux domaines, dont la mise au point des tests diagnostiques en recherche biomédicale [4, 5]. La courbe ROC correspond à la représentation graphique de l'ensemble des couples sensibilité/spécificité correspondant à toutes les valeurs seuils possibles. En pratique, l'axe des ordonnées correspond à la Sensibilité et l'axe des abscisses à  $1 - \text{Spécificité}$  : à chaque valeur seuil considérée correspond un point dont les coordonnées  $Se/(1 - Sp)$  peuvent être calculées à l'aide du tableau de contingence à  $2 \times 2$  cases vu précédemment (fig. 2). La ligne médiane (test C, fig. 2) correspond à un test hypothétique sans valeur discriminante qui produirait le même résultat qu'une détermination du statut malade/sain au hasard. À l'inverse, plus la courbe se rapproche de l'angle supérieur gauche, plus les couples  $Se/Sp$  sont élevés et se rapprochent de la mesure de référence (Test A ou *gold standard* ; fig. 2).



**Fig. 2** – Courbes ROC théoriques : Test A = *gold standard* « idéal » ; Test B = Test étudié ; Test C = Test sans valeur discriminante équivalente au hasard. Plus la courbe ROC s'approche de l'angle supérieur gauche, plus l'aire sous la courbe est importante et la précision diagnostique élevée.

## Méthodes paramétrique et empirique

On distingue deux méthodes de construction des courbes ROC : la méthode non paramétrique (ou empirique) et la méthode paramétrique (fig. 3). La méthode non paramétrique ne requiert aucune hypothèse concernant les distributions des résultats de dosage chez les sujets sains et les malades. Elle permet ainsi de tracer la courbe ROC directement à partir des données observées, produisant la classique représentation en marches d'escaliers des courbes ROC. L'emploi de la méthode paramétrique nécessite de faire des hypothèses quant à la distribution des résultats chez les sujets, le plus souvent en utilisant un modèle dit binormal [6] (les résultats suivent une loi normale chez les sujets sains et les malades, comme dans la figure 1). Si le modèle est correctement spécifié, cette méthode permet alors de produire une courbe lissée, avec une meilleure précision dans l'estimation des paramètres de la courbe ROC.



**Fig. 3** – Construction des courbes ROC : méthode non paramétrique (A) et paramétrique (B). La méthode non paramétrique ne requiert aucune hypothèse sur les distributions des résultats chez les sains et malades, mais délivre une courbe non lissée. La méthode paramétrique permet d'obtenir une courbe lissée, extrapolant les données à partir d'un modèle qui doit être correctement spécifié.

## Transformation logarithmique

Si les distributions des valeurs brutes observées s'écartent fortement d'une distribution normale (distribution asymétrique par exemple), une transformation mathématique peut être envisagée [7]. Parmi les transformations classiquement employées, la transformation logarithmique des valeurs observées permet de « normaliser » les valeurs dans la plupart des situations de distribution asymétrique [8]. Seront étudiées non plus les valeurs  $X$  du dosage, mais les valeurs  $\log(X)$ . Le choix de la base logarithmique n'altérera pas le sens des estimations en elles-mêmes, mais modifiera la facilité d'interprétation. Ainsi, l'utilisation d'une base 2 sera plus intuitive qu'une base 10 [9] : l'augmentation d'un point de  $\log_2(X)$  correspond au doublement de la valeur brute  $X$ .

## Aire sous la courbe ROC (AUC ou AUROC)

La mesure synthétique la plus fréquemment employée est l'aire sous la courbe ROC. Dans le cas du Test C (fig. 2) ne présentant aucun pouvoir discriminant (égal au hasard), l'aire sous la courbe est égale à 0,5. Au Test A (fig. 2) présentant une précision parfaite correspond une AUC égale à 1. Entre les deux, on considère l'apport comme faible entre 0,5 et 0,75, moyen entre 0,75 et 0,9 et fort si supérieur à 0,9 [10]. Pour un test donné, il est possible de tester statistiquement la différence entre l'AUC mesurée et 0,5. Si l'AUC est significativement différente de 0,5, alors l'apport diagnostique est non nul, ce qui ne signifie pas forcément que la pertinence clinique soit bonne. Le calcul de l'AUC est automatique dans la plupart des logiciels statistiques disponibles, ainsi que le calcul de l'intervalle de confiance à 95 %.

## Comparaison des AUC

Au-delà de la comparaison visuelle des courbes ROC de plusieurs tests diagnostiques, des tests statistiques peuvent être exécutés afin de comparer formellement et globalement deux tests diagnostiques en fonction de leurs AUC. Ces tests doivent notamment tenir compte de la corrélation pouvant exister si les tests diagnostiques ont été réalisés chez les mêmes sujets et de la méthode paramétrique ou non paramétrique de construction employée [11-13]. Il est également possible de comparer deux tests sur une partie seulement des courbes ROC et non plus globalement : l'utilisation de cette « aire partielle » à sensibilité ou spécificité fixée est intéressante lorsque les courbes ROC comparées ne sont pas de forme équivalente et présentent des zones de croisement [14].

## Seuil optimal

Une approche de détermination du seuil optimal est de retenir le seuil maximisant la Sensibilité et la Spécificité (index de Youden), correspondant donc graphiquement au point le plus proche du bord supérieur gauche. Néanmoins, cette approche indifférenciée ne permet pas de tenir compte des spécificités du contexte clinique pour lequel le test diagnostique est développé. Il appartient alors aux investigateurs de déterminer les objectifs prioritaires du test : faut-il privilégier la spécificité et éviter de trop nombreux faux positifs ou privilégier la sensibilité afin de minimiser le nombre de faux négatifs ?

## Conclusion

Dans le cadre de l'évaluation des méthodes diagnostiques fournissant des informations quantitatives continues – comme les biomarqueurs –, la courbe ROC constitue une méthode utile et désormais plus accessible grâce à son implémentation large dans les logiciels statistiques. Outil graphique simple et synthétique, la courbe ROC peut notamment aider à la détermination du seuil optimal d'un test ou à la comparaison de plusieurs tests diagnostiques par le biais de leurs aires sous la courbe. L'utilisation de la courbe ROC ne doit cependant jamais omettre l'importance du contexte clinique pour lequel la méthode diagnostique est destinée, en particulier s'il est dans l'intérêt du clinicien de privilégier la sensibilité ou la spécificité de l'examen plutôt que sa capacité discriminante globale.

## Références

1. Wang, TJ, *et al.* (2006) Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 355: 2631-9
2. Cook NR (2007) Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 115: 928-35
3. Pencina MJ, *et al.* (2008) Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 27: 157-72; discussion 207-12
4. Zou KH, AO'Malley AJ, Mauri L (2007) Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation* 115: 654-7
5. Hanley JA, McNeil BJ (1982) The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143: 29-36
6. Hanley JA (1996) The use of the 'binormal' model for parametric ROC analysis of quantitative diagnostic tests. *Stat Med* 15: 1575-85

7. Goddard MJ, Hinberg I (1990) Receiver operator characteristic (ROC) curves and non-normal data: an empirical study. *Stat Med* 9: 325-37
8. Kay R, Little S (1987) Transformations of the explanatory variables in the logistic regression model for binary data. *Biometrika* 74: 495-501
9. Grund B, Sabin C (2010) Analysis of biomarker data: logs, odds ratios, and receiver operating characteristic curves. *Curr Opin HIV AIDS* 5: 473-9
10. Swets JA (1988) Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 240: 1285-93
11. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44: 837-45
12. Hanley JA, McNeil BJ (1983) A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 148: 839-43
13. Metz CE, Herman BA, Shen JH (1998) Maximum likelihood estimation of receiver operating characteristic (ROC) curves from continuously-distributed data. *Stat Med* 17: 1033-53
14. McClish DK (1989) Analyzing a portion of the ROC curve. *Med Decis Making* 9: 190-5



Pour orienter sa démarche diagnostique ou thérapeutique, le clinicien doit estimer, le plus souvent de manière implicite, la probabilité du diagnostic suspecté ou le pronostic de la pathologie en cause. Des modèles de prédiction clinique ont été dérivés et validés de manière rigoureuse pour l'assister face à des situations cliniques variées rencontrées en médecine d'urgence [1-3]. Ces modèles de prédiction clinique assignent à chaque patient une probabilité en fonction de la valeur de différents prédicteurs recueillis par l'interrogatoire, l'examen clinique ou des tests simples [4].

Cependant, ces modèles de prédiction clinique demeurent perfectibles et il peut être utile d'évaluer si leurs performances sont améliorées par l'ajout d'un biomarqueur. Du fait des limites des méthodes statistiques usuelles [5], Pencina *et al.* ont proposé une nouvelle approche basée sur la reclassification des patients pour quantifier la valeur ajoutée d'un biomarqueur comparativement à un modèle de prédiction clinique [6].

---

## Limites des méthodes statistiques usuelles

L'existence d'une association statistiquement significative entre la valeur du biomarqueur et l'événement d'intérêt est une condition nécessaire mais pas suffisante pour qu'un biomarqueur constitue un outil de prédiction performant [7]. En effet, le degré de signification d'un test statistique dépend à la fois de l'intensité de l'association et de la taille de l'échantillon. Dès lors que l'effectif de l'échantillon est suffisamment important, il est possible d'objectiver une association d'intensité même modérée entre le

---

J. Labarère<sup>1,2</sup> (✉), <sup>1</sup> UQEM, pavillon Taillefer, CHU BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9

<sup>2</sup> TIMC, UMR 5525, CNRS, Université Joseph Fourier-Grenoble 1, F38041 Grenoble

T. Raskovalova, Hématologie biologique-Immunologie, CHU Estaing, 63003 Clermont-Ferrand Cedex

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*

ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012

biomarqueur et l'événement d'intérêt. En revanche, pour classer correctement les sujets avec ou sans l'événement d'intérêt, la distribution des valeurs du biomarqueur doit être suffisamment disjointe entre les deux groupes de sujets. En pratique, une association avec l'événement d'intérêt d'intensité beaucoup plus élevée que ce qui est généralement observé en épidémiologie étiologique est requise pour qu'un biomarqueur soit cliniquement pertinent [7, 8].

L'aire sous la courbe ROC (aussi dénommée *c-statistic* [9]) correspond à la probabilité que le biomarqueur assigne une valeur plus élevée à un patient avec l'événement d'intérêt qu'à un patient sans celui-ci [cf. chapitre 4]. Il s'agit de la mesure la plus communément utilisée pour quantifier la valeur ajoutée d'un biomarqueur comparativement à un modèle de prédiction clinique. Elle présente toutefois plusieurs limites.

Premièrement, c'est une mesure peu sensible de la valeur ajoutée d'un biomarqueur surtout lorsque l'aire sous la courbe ROC du modèle de prédiction clinique est déjà élevée. Même si l'on conçoit qu'il est difficile d'améliorer substantiellement un modèle de prédiction clinique performant, l'accroissement de l'aire sous la courbe ROC reflète rarement le gain informationnel lié à l'ajout du biomarqueur [10].

Deuxièmement, l'aire sous la courbe ROC est une statistique basée sur les rangs et qui, de ce fait, est indépendante de l'unité de mesure du test évalué. Cela autorise la comparaison de deux tests diagnostiques concurrents mesurant des paramètres d'unités différentes et dont les valeurs n'ont pas d'intérêt en soi. En revanche, lorsqu'on évalue la valeur ajoutée d'un biomarqueur comparativement à un modèle de prédiction clinique, les deux modèles comparés prédisent la probabilité de l'événement d'intérêt, qui est exprimée sur la même échelle (comprise entre 0 et 1) et dont il est pertinent de connaître les valeurs [11].

Troisièmement, l'aire sous la courbe ROC mesure la discrimination d'un modèle de prédiction clinique ou d'un biomarqueur, c'est-à-dire leur capacité à séparer les patients avec l'événement d'intérêt de ceux sans cet événement. Elle ne capture cependant pas leur capacité à classer les patients dans des catégories de risque cliniquement pertinentes et proches du risque observé (cette caractéristique correspond à la calibration) [12].

---

## Approche basée sur la reclassification

La reclassification consiste, dans un premier temps, à stratifier les patients à l'aide d'un modèle de prédiction clinique dans des catégories de risque prédéfinies puis, dans un second temps, à

examiner les changements dans la stratification des patients induits par l'ajout du biomarqueur. Une façon simple de visualiser ces changements est de dresser un tableau de reclassification séparément pour les patients avec et sans l'événement d'intérêt. Un tableau de reclassification est un tableau de contingence dans lequel les patients sont agencés en fonction des catégories de risque prédit par le modèle de prédiction clinique seul en lignes et par le modèle de prédiction clinique avec le biomarqueur en colonnes. À titre d'illustration, le tableau présente la reclassification résultant de l'ajout de l'hyponatrémie à l'admission à un modèle de prédiction clinique (*Pulmonary Embolism Severity Index* [PESI] [1]) de la mortalité à 30 jours des patients hospitalisés avec une embolie pulmonaire [13]. La stratification du risque est basée sur les cinq catégories du modèle de prédiction clinique [1]. L'événement d'intérêt est la mortalité à 30 jours.

Lorsque l'ajout de l'hyponatrémie au modèle de prédiction clinique fait passer un patient décédé dans une catégorie de risque

**Tableau I** – Reclassification des patients décédés et vivants 30 jours après l'admission pour embolie pulmonaire par l'ajout de l'hyponatrémie au *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) [13]

Risque de décès prédit par le PESI seul	Risque de décès prédit par le PESI avec l'hyponatrémie					
	< 2,3 %	2,3 à 5,0 %	5,1 à 8,8 %	8,9 à 17,5 %	> 17,5 %	Total
Patients décédés 30 jours après l'admission (reclassification nette = 2,9 %)*						
< 2,3 %	32	0	0	0	0	32
2,3 à 5,0 %	0	90	0	7	0	97
5,1 à 8,8 %	0	0	186	16	0	202
8,9 à 17,5 %	0	0	0	229	15	244
> 17,5 %	0	0	0	0	733	733
Total	32	90	186	252	748	1 308
Patients vivants 30 jours après l'admission (reclassification nette = -1,2 %) <sup>†</sup>						
< 2,3 %	2 487	12	0	0	0	2 499
2,3 à 5,0 %	0	2759	0	38	0	2 797
5,1 à 8,8 %	0	0	2 767	49	0	2 816
8,9 à 17,5 %	0	0	0	1 954	55	2 009
> 17,5 %	0	0	0	0	2 299	2 299
Total	2 487	2 771	2 767	2 041	2 354	12 420

\* Parmi les 1 308 patients décédés à 30 jours, l'ajout de l'hyponatrémie au PESI a correctement reclassifié 38 patients et n'a pas modifié la classification de 1 270 patients. Aucun patient décédé n'a été incorrectement reclassifié par l'ajout de l'hyponatrémie au PESI.

† Parmi les 12 420 patients survivants à 30 jours, l'ajout de l'hyponatrémie au PESI a reclassifié incorrectement 154 patients et n'a pas modifié la classification de 12 266 patients. Aucun patient survivant n'a été correctement reclassifié par l'ajout de l'hyponatrémie au PESI.

supérieure, sa classification est améliorée (il s'agit des cellules situées au-dessus de la diagonale du tableau). À l'opposé, lorsque l'ajout de l'hyponatrémie au modèle de prédiction clinique fait passer un patient décédé dans une catégorie de risque inférieure, sa classification est détériorée (il s'agit des cellules situées au-dessous de la diagonale du tableau). Le raisonnement inverse est tenu pour les patients vivants à 30 jours.

### L'indice de *Net Reclassification Improvement*

Pencina *et al.* ont proposé un indice, le *Net Reclassification Improvement* (NRI, qui peut être traduit par « gain net en reclassification »), pour quantifier le degré de reclassification correcte des patients par l'ajout d'un biomarqueur à un modèle de prédiction clinique [6]. En adoptant les notations « sup » et « inf » pour désigner, respectivement, le passage dans une catégorie de risque supérieure et inférieure suite à l'ajout du biomarqueur, le NRI est défini par :

$$\text{NRI} = [P(\text{sup} \mid \text{événement}) - P(\text{inf} \mid \text{événement})] \\ - [P(\text{sup} \mid \text{sans événement}) - P(\text{inf} \mid \text{sans événement})]$$

Une valeur nulle du NRI correspond à l'absence d'amélioration nette de la classification des patients, une valeur positive du NRI correspond à une amélioration nette de la classification des patients, et une valeur négative du NRI correspond à une détérioration nette de la classification des patients. Lorsque l'événement d'intérêt est binaire, il est possible d'estimer le NRI par :

$$\hat{\text{NRI}} = \left( \frac{\text{No. sup avec événement}}{\text{No. avec événement}} - \frac{\text{No. inf avec événement}}{\text{No. avec événement}} \right) \\ - \left( \frac{\text{No. sup sans événement}}{\text{No. sans événement}} - \frac{\text{No. inf sans événement}}{\text{No. sans événement}} \right)$$

En appliquant cette expression au tableau I, l'estimation ponctuelle du NRI est :

$$\hat{\text{NRI}} = \left( \frac{38}{1\,308} - \frac{0}{1\,308} \right) - \left( \frac{154}{12\,420} - \frac{0}{12\,420} \right) \\ = 2,9 \% - 1,2 \% = 1,7 \%$$

L'estimation ponctuelle du NRI (1,7 %) signe une amélioration nette modeste mais statistiquement significative de la stratification des patients par l'ajout de l'hyponatrémie au modèle de prédiction

clinique (les bornes de l'intervalle de confiance à 95 % déterminées par la méthode de *bootstrap* non paramétrique [0,7 à 2,6] n'incluent pas la valeur 0). Cet exemple illustre l'intérêt de calculer la valeur de chacun des deux termes du NRI : l'ajout de l'hyponatrémie au modèle de prédiction clinique améliore la classification des sujets décédés (2,9 % des 1 308 patients décédés sont mieux classés) mais détériore celle des patients survivants (1,2 % des 12 420 patients vivants sont moins bien classés).

Lorsque l'événement d'intérêt est une variable censurée, il est possible de calculer une version prospective du NRI basée sur une estimation des différentes probabilités par la méthode de Kaplan-Meier [14].

## Précautions d'utilisation et applications du NRI

La principale limite du NRI est que sa valeur est influencée par le nombre de catégories de risque (et par le choix des bornes de ces catégories). Dans leur publication originale, Pencina *et al.* utilisaient trois catégories de risque : une catégorie supérieure correspondant aux sujets de risque plus élevé (pour lesquels un traitement est proposé), une catégorie inférieure correspondant aux sujets de plus faible risque (pour lesquels l'abstention thérapeutique est proposée) et une catégorie intermédiaire [6]. Bien que cette approche soit cohérente avec le raisonnement médical, les publications utilisant le NRI sont basées sur un nombre variable de catégories de risque (deux à cinq voire, pour certains auteurs, aucune catégorie de risque).

En fait, rien dans la définition du NRI n'impose de stratifier le risque prédit en catégories et Pencina *et al.* ont proposé une version continue du NRI [14]. La version continue du NRI se calcule de la même manière que la version basée sur des catégories, à la différence près que le numérateur de chacun des termes inclut tout patient avec une augmentation (ou diminution) du risque prédit résultant de l'ajout du biomarqueur au modèle de prédiction clinique. L'estimation ponctuelle de la version continue du NRI pour l'hyponatrémie comparativement au modèle de prédiction clinique est égale à :

$$\begin{aligned}\widehat{\text{NRI}} &= \left( \frac{698}{1\,308} - \frac{610}{1\,308} \right) - \left( \frac{5\,495}{12\,420} - \frac{6\,925}{12\,420} \right) \\ &= 6,7 \% + 11,5 \% = 18,2 \%\end{aligned}$$

La version continue du NRI quantifie de manière objective le gain net en reclassification et ne dépend plus du nombre ni des valeurs des bornes des catégories de risque.

Un autre indice continu, l'*Integrated Discrimination Improvement* (IDI) [6], intègre toute augmentation ou diminution du risque prédit, indépendamment des catégories de risque prédéfinies. L'IDI se distingue de la version continue du NRI par le fait qu'il prend en compte l'amplitude de la modification du risque prédit pour chaque patient suite à l'ajout du biomarqueur au modèle de prédiction clinique. L'IDI correspond à l'écart moyen entre le risque prédit par le modèle de prédiction clinique avec et sans le biomarqueur, chez les patients avec et sans l'événement d'intérêt respectivement :

$$\widehat{\text{IDI}} = \frac{\sum_{\text{avec événement}} (\text{risque}_{\text{modèle + biomarqueur}} - \text{risque}_{\text{modèle seul}})}{\text{No. avec événement}} - \frac{\sum_{\text{sans événement}} (\text{risque}_{\text{modèle + biomarqueur}} - \text{risque}_{\text{modèle seul}})}{\text{No. sans événement}}$$

L'estimation ponctuelle de l'IDI pour l'hyponatrémie comparativement au modèle de prédiction clinique est de 0,9 % (intervalle de confiance à 95 %, 0,6 à 1,2).

Dans les situations, peu nombreuses, où des catégories de risque prédéfinies existent et sont admises de manière consensuelle, il convient de les utiliser pour dresser le tableau de reclassification et calculer le NRI (il peut également être intéressant de calculer la version continue du NRI). Dans tous les autres cas, il est préférable d'utiliser la version continue du NRI plutôt que de baser son calcul sur des catégories dont la pertinence clinique est discutable [15].

Une seconde limite du NRI tient à la pondération implicite des changements de catégorie qui donne davantage de poids à la reclassification correcte des sujets avec l'événement d'intérêt (en général, les sujets avec l'événement d'intérêt sont les moins nombreux dans l'échantillon). En effet, le NRI est la somme de deux termes dont les dénominateurs (l'effectif de patients avec et sans l'événement [1 308 et 12 420]) diffèrent. Il en résulte que quelques sujets correctement reclassés parmi ceux avec l'événement d'intérêt contribuent autant à la valeur du NRI que les sujets, beaucoup plus nombreux, qui sont correctement reclassés parmi ceux sans l'événement. En outre, des auteurs ont souligné que tous les mouvements n'avaient pas la même valeur : le gain informationnel lié au passage de la catégorie de plus faible risque à la catégorie de risque intermédiaire n'équivaut pas forcément au passage de la catégorie de risque intermédiaire à la catégorie de risque plus élevé [11]. Pour pallier à ces limites, Pencina *et al.* préconisent le calcul d'une version pondérée

du NRI, tout en reconnaissant que le choix des pondérations reste délicat [14].

---

## Conclusion

Du fait de leur analogie avec le raisonnement médical, les tableaux de reclassification et le NRI ont connu un rapide succès auprès des cliniciens pour quantifier la valeur ajoutée d'un biomarqueur par rapport à un modèle de prédiction clinique. Les développements récents du NRI ont permis de surmonter les limites de cet indice, notamment dans les situations où il n'existe pas de catégories de risque cliniquement pertinentes et admises de manière consensuelle.

---

## Remerciements

Les auteurs remercient le Dr D. Aujesky pour l'accès aux données originales de l'étude servant d'exemple et à M. Fourny et A. Arnavielhe pour leurs commentaires précieux.

---

## Références

1. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, *et al.* (2005) Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 1041-6
2. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, *et al.* (1997) A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 336: 243-50
3. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, *et al.* (1997) Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 350: 1795-8
4. Steyerberg EW (2010) Clinical prediction models. New York: Springer
5. Pencina MJ, D'Agostino RB, Vasan RS (2010) Statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers. *Clin Chem Lab Med* 48: 1703-11
6. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS (2008) Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 27: 157-72
7. Ware JH (2006) The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 355: 2615-7
8. Pepe MS, Janes H, Longton G, *et al.* (2004) Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 159: 882-90
9. Harrell FE (2001) Regression modeling strategies. With applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York: Springer

10. Cook NR, Paynter NP (2011) Performance of reclassification statistics in comparing risk prediction models. *Biom J* 53: 237-58
11. Pepe MS, Feng Z, Gu JW (2008) Comments on 'Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond' by M. J. Pencina et al., *Statistics in Medicine* (DOI: 10.1002/sim.2929). *Stat Med* 27: 173-81
12. Janes H, Pepe MS, Gu W (2008) Assessing the value of risk predictions by using risk stratification tables. *Ann Intern Med* 149: 751-60
13. Scherz N, Labarère J, Mean M, *et al.* (2010) Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 182: 1178-83
14. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW (2011) Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 30: 11-21
15. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JP (2011) Use of reclassification for assessment of improved prediction: an empirical evaluation. *Int J Epidemiol* 40: 1094-105.



---

## Introduction

L'amélioration des connaissances des mécanismes physiopathologiques des maladies et les développements de la génomique, protéomique et métabolomique ont conduit à l'émergence de nouveaux biomarqueurs, qu'ils soient cellulaires, génétiques ou biochimiques. Toutefois, leur utilisation en pratique clinique quotidienne nécessite de franchir au préalable des étapes de validation clinique et analytique, démontrant entre autres que le biomarqueur est facilement mesurable avec une technique fiable, reproductible, accessible dans tous les laboratoires, adaptée à l'urgence et peu coûteuse. Les exigences de qualité (pré-, per- et postanalytiques) concernant la mesure d'un biomarqueur biochimique sont le plus souvent évaluées après les études de validation clinique. Elles sont cependant indispensables à l'adoption définitive d'un biomarqueur.

---

## Nature des marqueurs biochimiques

La nature des biomarqueurs est extrêmement variable et reflète toutes les catégories de molécules biologiques existantes. Cependant, les protéines (et peptides) étant à la fois les molécules les plus nombreuses et les plus facilement mesurables par immuno-analyse, elles représentent à ce jour la majorité des nouveaux marqueurs proposés. Certaines protéines possèdent de nombreuses isoformes, dont la tissu-spécificité s'avère un avantage supplémentaire (par exemple, isoformes cardiaques des troponines). Idéalement, un biomarqueur devrait être absent ou à très faible concentration dans les milieux biologiques chez un sujet sain et à concentration très élevée au cours d'un processus pathologique. De nombreux mécanismes

peuvent induire ces variations de concentration dans les fluides biologiques (sang, urine, LCR...) : libération par souffrance cellulaire ou par nécrose (cytolyse), surexpression par dérégulation de synthèse, modifications de sécrétion. La nature même de ces marqueurs peut être soumise à variation par des modifications post-traductionnelles (par exemple, glycation ou glycosylation, phosphorylation...), activation de protéases favorisant la libération de protéines de surface (par exemple, récepteurs solubles).

### Critères d'évaluation pré-analytique

L'étape pré-analytique est parfois sous-estimée dans les études cliniques de validation d'un biomarqueur ; c'est pourtant une cause de nombreuses variations et d'erreurs d'interprétation. Ainsi, l'évaluation à partir de banques biologiques du CD40 ligand, proposé comme marqueur d'instabilité de la plaque d'athérome, a conduit à la publication de nombreuses études finalement ininterprétables, le taux du biomarqueur étant largement dépendant de l'activation plaquettaire et donc de la préparation des échantillons [1]. Les conditions de prélèvement et de recueil des fluides biologiques, l'existence de variations nyctémérales, l'absence de jeûne, la nature de l'anticoagulant, les interférences liées à l'hémolyse, la lipémie ou l'ictère, la stabilité du prélèvement (durée et température de conservation), sont autant de facteurs qui doivent être analysés. Ces critères pré-analytiques sont méthode et biomarqueur dépendants. Une validation est donc nécessaire non seulement pour chaque biomarqueur mais aussi pour chaque méthode de dosage d'un même biomarqueur.

Le choix de l'anticoagulant va dépendre de plusieurs facteurs :

- de la stabilité du biomarqueur *in vitro* : par exemple, un dosage de BNP (peptide natriurétique de type B) doit être réalisé sur EDTA et dans des tubes en plastique pour éviter une dégradation du BNP par l'activation des kallikréines lors de la coagulation et lors du contact avec le verre. En revanche, le NT-proBNP (partie N terminale du pro-BNP) n'est pas affecté par la coagulation et son dosage peut être réalisé indifféremment sur tube hépariné ou tube sec, en verre ou plastique [2] ;
- de la méthode de dosage utilisée : la coagulation peut entraîner l'apparition de formes partiellement dégradées du biomarqueur plus ou moins reconnues selon les méthodes. Ainsi des variations non négligeables peuvent exister entre plasma et sérum. Les concentrations de troponine sont plus basses dans le plasma que dans le sérum, les différences observées étant techniques dépendantes ;

- des besoins liés à l'urgence : une technique sur sang total offre l'avantage d'éviter l'étape de centrifugation (environ 15 minutes) et le plasma est préférable au sérum puisque ne nécessitant pas le temps d'attente supplémentaire de la coagulation. Le dosage des marqueurs cardiaques (troponine et peptides natriurétiques) est possible sur sang total sur des analyseurs délocalisés et le plus souvent réalisé sur plasma dans les laboratoires centraux pour diminuer le temps de rendu du résultat ;
- de l'épargne sanguine et des besoins organisationnels : dans le cadre d'une stratégie multimarqueur, un prélèvement sur tube unique est à favoriser et la compatibilité de l'anticoagulant est à vérifier.

La stabilité d'un biomarqueur à température ambiante, à + 4 °C ou après congélation (– 20 °C et – 80 °C) est également à prendre en compte, en particulier si le dosage ne peut être immédiat. La meilleure stabilité du NT-proBNP (au moins 48 h à température ambiante et 3 jours à + 4 °C), comparée à celle du BNP (maximum de 4 heures à température ambiante), a contribué au développement et à l'implantation du NT-proBNP sur automates. En effet, le sang est un milieu riche en protéase (par exemple dipeptidylpeptidase IV) diminuant la stabilité de nombreux biomarqueurs à température ambiante. De plus, la congélation à – 20 °C ou – 80 °C n'est pas systématiquement un gage de stabilité du biomarqueur quand le dosage est différé [3]. Bien que nécessaire, une évaluation de la durée de conservation des échantillons à moyen et long terme n'est pas toujours possible. Les études évaluant l'intérêt d'un biomarqueur à partir d'échantillons congelés provenant de sérothèques ou plasmathèques devraient apporter la preuve d'une non-dégradation du biomarqueur dans les conditions utilisées, et impérativement être validées sur des échantillons frais et dosés immédiatement en particulier dans un contexte clinique d'urgence... étapes malheureusement souvent absentes des publications.

La connaissance des interférences pré-analytiques est particulièrement importante quand le dosage est réalisé sur sang total sur des analyseurs délocalisés. En effet, hémolyse, ictère ou lipémie ne sont pas systématiquement détectés ou détectables sur ce type d'analyseurs et peuvent engendrer des erreurs d'interprétation. Les interférences liées à la présence de substances pharmacologiques ou de liquides de remplissage (par exemple colloïdes) ou à d'autres paramètres biologiques (pH, hémocrite, albuminémie) peuvent limiter l'intérêt d'un biomarqueur dans ce contexte précis.

À titre d'exemple, l'*Ischemia Modified Albumin* (ou IMA), biomarqueur d'ischémie ayant soulevé beaucoup d'enthousiasme, n'a pas rencontré le succès attendu car il ne pouvait être réalisé que sur du sérum, dans l'heure qui suivait le prélèvement du fait de sa grande instabilité, et le résultat était dépendant du pH et de l'albuminémie [4].

En conclusion, l'absence d'interférence pré-analytique et la stabilité *in vitro* constituent des atouts majeurs pour un candidat biomarqueur.

### Critères d'évaluation analytiques

Les critères de choix pour développer le dosage d'un biomarqueur sont dépendants de plusieurs facteurs :

- la nature du biomarqueur : les molécules protéiques sont facilement quantifiables par immuno-analyse dès lors que des anticorps spécifiques peuvent être produits, alors que le dosage des molécules non protéiques présente encore, malgré les avancées technologiques, des difficultés de mise au point, limitant la diffusion des techniques et leur automatisation ;
- la nécessité de quantifier une mesure massique ou une activité biologique (par exemple enzymatique), cette dernière pouvant être moins spécifique, plus difficile à mettre en œuvre et/ou à automatiser ;
- les besoins cliniques : un biomarqueur destiné au tri des patients aux urgences nécessite une technique rapide, possiblement réalisable sur sang total. Ainsi, bien que le BNP ait été considéré comme biomarqueur potentiel de l'insuffisance cardiaque dès 1994, ce n'est qu'à partir de 2002, suite au développement d'un analyseur sur sang total permettant son dosage en urgence, que le biomarqueur a pu s'implanter [5, 6] ;
- le niveau de concentration du biomarqueur dans les liquides biologiques et ses variations en conditions pathologiques. La fiabilité de la mesure sera mise en évidence par l'évaluation de la sensibilité et de la précision analytique ;
- la possibilité de mettre au point un dosage facilement praticable et robuste, dont les interférences possibles sont maîtrisées, accessible à tous les laboratoires et automatisable. Les techniques d'immunoanalyse répondent à ces derniers critères et sont les plus employées.

Les qualités et performances analytiques des dosages sont évaluées suivant des protocoles recommandés par les sociétés savantes de biologie clinique française (SFBC) ou internationale (IFCC). Le but de cette évaluation est d'assurer une mesure fiable du biomarqueur, permettant de prendre une décision médicale sans risque, quelle que soit la méthode utilisée. Idéalement, le résultat d'un biomarqueur doit être commutable, c'est-à-dire que le résultat d'un même échantillon est identique quel que soit le laboratoire qui réalise le dosage : cela suppose que la technique puisse être standardisée.

Différents paramètres vont permettre d'étudier la performance des méthodes :

- la *précision* ou fidélité d'une méthode mesure la dispersion des résultats d'un biomarqueur obtenus plusieurs fois à partir d'un même échantillon. Elle est exprimée par le coefficient de variation analytique (CVa). On distingue la répétabilité (ou reproductibilité intra-série) de la reproductibilité inter-série et de la reproductibilité inter-laboratoire. Une méthode est considérée comme acceptable si le CVa inter-série est inférieur à 10 % quel que soit le niveau de la concentration mesurée ;

- l'*exactitude* ou justesse d'une méthode représente la différence entre la valeur trouvée et la valeur réelle théorique. Cela suppose d'avoir un échantillon contenant une quantité exacte du biomarqueur mesurée par une méthode de référence (méthode faisant souvent défaut pour les nouveaux biomarqueurs), mais aussi de connaître la forme circulante du biomarqueur, et de disposer de la molécule purifiée. La standardisation des méthodes vise à diminuer les écarts entre les méthodes proposées par les différents fournisseurs et ainsi favoriser la commutabilité des résultats. Dès lors que le biomarqueur n'est pas un analyte parfaitement défini, la standardisation est un véritable challenge et explique les nombreux travaux sur les formes circulantes de biomarqueurs comme la troponine ou le BNP [7, 8]. En présence de nombreuses formes circulantes plus ou moins dégradées (protéolyse), ou modifiées (glycosylation, phosphorylation, oxydation...), dont l'apparition est de plus variable en fonction du contexte clinique (c'est le cas par exemple de la troponine), la standardisation reste à ce jour très complexe [9]. En effet, pour la plupart des biomarqueurs protéiques, les immuno-dosages utilisent des couples d'anticorps spécifiques (anticorps de capture et de détection) reconnaissant des épitopes différents suivant les fournisseurs, épitopes qui de plus seront plus ou moins accessibles ou présents en fonction des formes circulantes. Les variations observées peuvent donc être très importantes [10]. Aussi, en l'absence d'une forme circulante unique, il est préférable de ne pas exprimer les résultats en concentrations molaires. D'autre part, en l'absence de standardisation, il est impératif : premièrement, de toujours utiliser la même technique en cas de dosage répété du biomarqueur pour le suivi d'une cinétique ou d'un traitement ; et deuxièmement de valider les seuils d'interprétation et les valeurs de référence du biomarqueur pour chaque technique. Ce n'est malheureusement pas toujours le cas et la méconnaissance des problèmes de standardisation peut conduire à des conclusions erronées. Par exemple, le seuil de référence du BNP à 100 ng/L a été validé avec la technique d'un seul fournisseur. Cependant, ce seuil est utilisé quel que soit le fournisseur alors que les valeurs d'une

population de référence varient en fonction de la technique [11]. De ce fait, il est important de souligner que sensibilité et spécificité cliniques sont technique-dépendantes ;

- la *sensibilité* analytique d'une technique est sa capacité à reconnaître de faibles variations de concentration de manière précise. Elle est à différencier du seuil ou limite de détection (qui représente la quantité minimale détectable correspondant à la plus petite concentration mesurée différente de zéro avec une probabilité de 95 %. La limite de quantification ou sensibilité fonctionnelle est la plus petite concentration mesurable avec un CVa inférieur ou égal à 10 %. Les valeurs seuils établies pour un biomarqueur ne peuvent être inférieures à cette limite de quantification, condition indispensable pour une interprétation fiable des résultats. Les techniques dites « hyper » ou « ultra » sensibles permettent de doser de plus faibles concentrations du biomarqueur avec une meilleure précision par rapport aux techniques conventionnelles. L'évolution vers des techniques hypersensibles correspond à des besoins cliniques afin d'améliorer la sensibilité clinique du biomarqueur (par exemple, troponine, procalcitonine). Elle s'accompagne le plus souvent d'une diminution de sa spécificité clinique et replace le jugement clinique au cœur de l'interprétation du résultat. De plus, elle ne résout en rien les difficultés de standardisation. Les modifications de pratique induites par des méthodes « hypersensibles » non standardisées (par exemple troponine) doivent donc impérativement être validées pour chaque méthode de dosage [12] ;

- les *limites de linéarité* correspondent aux limites basses et hautes du domaine de mesure d'une méthode. Idéalement, un biomarqueur doit pouvoir être dosé quelle que soit la condition physiopathologique, sans nécessité de faire une dilution du milieu biologique et donc un nouveau dosage en cas de concentrations élevées, conduisant à une augmentation de la durée de rendu d'un résultat. La plupart des dosages de biomarqueurs présentent des domaines de mesure très étendus (par exemple peptides natriurétiques), mais ne sont pas à l'abri de cas ponctuels nécessitant une dilution ;

- les *interférences* analytiques les plus fréquentes en cas d'immuno-dosage sont dues à des réactions croisées par manque de spécificité des anticorps utilisés ou à la présence d'anticorps anti-immunoglobulines (anticorps hétérophiles) ou d'auto-anticorps induisant respectivement des résultats faussement positifs ou négatifs. La non-maîtrise de ces interférences limite l'intérêt d'un biomarqueur (par exemple, première génération de dosage de la troponine T, dont la cardiospécificité des anticorps était insuffisante).

## Critères d'évaluation postanalytique ou facteurs de variation d'un biomarqueur

L'interprétation du résultat d'un biomarqueur est classiquement basée sur la connaissance de valeurs de référence obtenues à partir d'une population témoin, et/ou de valeurs seuils calculées lors des évaluations cliniques. Elle impose également la connaissance de la physiologie du biomarqueur (clairance, cinétique et demi-vie, spécificité) mais aussi de toutes les variations possibles du résultat (prenant en compte les variations préanalytiques, analytiques et biologiques).

Clairance et cinétique du biomarqueur sont souvent évaluées en amont des études cliniques prospectives. Les critères d'acceptabilité de ces paramètres seront dépendants des besoins cliniques du biomarqueur (par exemple, absence d'interférence de la fonction rénale et cinétique d'augmentation rapide sont attendues pour un biomarqueur d'infection bactérienne ou de souffrance myocardique).

Parmi les variations biologiques, les variations inter-individuelles (sexe, âge, IMC, origine ethnique, grossesse, habitudes [tabac, alcool], traitement, environnement...) sont pour la plupart prises en compte lors de l'établissement des valeurs de référence. En revanche, l'évaluation des variations intra-individuelles (repas, stress, exercice, posture, rythme nyctéméaux...), à court ou long terme, et en absence de pathologie aiguë, reste peu effectuée bien qu'étant un préalable indispensable à l'interprétation d'une cinétique (par exemple, troponine) ou d'un suivi thérapeutique (par exemple, BNP/NT-proBNP). De plus, si la variation intra-individuelle est inférieure à la variation inter-individuelle, un individu peut avoir des résultats qui sont anormaux pour lui mais qui restent dans la limite des valeurs de référence. La variation intra-individuelle est appréciée par le coefficient de variation intra-individuelle (CV<sub>i</sub>), qui est égal à l'écart type en pourcentage de la valeur moyenne des mesures effectuées chez un même patient en situation stable. Les variations pathologiques d'un marqueur doivent être supérieures à la variation totale (CV<sub>t</sub>), prenant en compte les variations analytiques et intra-individuelles selon la formule :  $CV_t = (CV_a^2 + CV_i^2)^{1/2}$ .

Pour pouvoir dire que deux résultats sont significativement différents, Ricos *et al.* ont proposé la formule du *Reference Change Value* ou RCV :  $RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV_a^2 + CV_i^2)^{1/2}$ . Cette formule tient compte de la variation totale de chacune des deux mesures. Z représente un score ( $Z = 1,96$  pour une significativité  $p < 0,05$ ) [13]. Le RCV exprime le pourcentage de changement minimum attendu entre deux valeurs lors d'une variation cliniquement

significative. Il est très faible pour des biomarqueurs dont la technique est précise et la variation biologique intra-individuelle négligeable (par exemple, sodium), mais il peut être très élevé (de l'ordre de 100 % ou plus) pour des biomarqueurs comme le BNP ou la CRP dont la variation biologique intra-individuelle est importante [14-16]. Le RCV doit être évalué pour chaque biomarqueur et chaque méthode de dosage. Il devrait pouvoir être fourni par chaque laboratoire aux cliniciens pour une interprétation optimale des résultats d'un biomarqueur.

---

### Critères médico-économiques

Le coût de la recherche et développement d'un biomarqueur protéique conduit à proposer des réactifs de dosage à des coûts de l'ordre de 30 euros par test en 2011 (par comparaison, un dosage d'une protéine comme la CRP revient entre 0,50 et 1 euro du test en coût réactif). Si ce coût reste faible en comparaison d'une journée d'hospitalisation ou d'un autre examen d'imagerie, la prescription élevée d'un biomarqueur à l'échelon d'un hôpital ou national représente des surcoûts énormes pour l'assurance maladie [17]. Aussi, la mise au point par un laboratoire d'un biomarqueur et son introduction à la nomenclature des actes remboursables par la sécurité sociale devront s'appuyer sur des études médico-économiques démontrant son efficacité [18]. De plus, dans un souci de performance de qualité, la juste prescription d'un biomarqueur et son interprétation devront tenir compte non seulement du contexte clinique mais de l'ensemble des facteurs de variations biologiques.

---

### Conclusion

L'évaluation biochimique d'un biomarqueur est un prérequis indispensable pour conduire à une interprétation clinique efficace, fiable et optimale des résultats, et démontre l'importance du dialogue indispensable entre clinicien et biologiste lors de l'introduction d'un nouveau biomarqueur en pratique clinique.



## Références

1. Halldórsdóttir AM, Stoker J, Porche-Sorbet R, Eby CS (2005) Soluble CD40 ligand measurement inaccuracies attributable to specimen type, processing time, and ELISA method. *Clin Chem* 51: 1054-7
2. Jourdain P, Lefèvre G, Oddoze C, *et al.* (2009) NT-proBNP in practice: from chemistry to medicine. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 58: 165-79
3. Oliver LK, Voskoboev N, Hesser D, *et al.* (2011) Assessment of clinical performance without adequate analytical validation: A prescription for confusion. *Clin Biochem* 44: 1247-52
4. Hakligör A, Kösem A, Seneş M, Yücel D (2010) Effect of albumin concentration and serum matrix on ischemia-modified albumin. *Clin Biochem* 43: 345-8
5. Davis M, Espiner E, Richards G, *et al.* (1994) Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 343: 440-4
6. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, *et al.* (2002) Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347: 161-7
7. Goetze JP (2012) B-Type Natriuretic Peptide: From Posttranslational Processing to Clinical Measurement. *Clin Chem* 58: 83-91
8. Bates KJ, Hall EM, Fahie-Wilson MN, *et al.* (2010) Circulating immunoreactive cardiac troponin forms determined by gel filtration chromatography after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 56: 952-8
9. Schimmel H, Zegers I, Emons H (2010) Standardization of protein biomarker measurements: is it feasible? *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 242: 27-33
10. Luckenbill KN, Christenson RH, Jaffe AS, *et al.* (2008) Cross-reactivity of BNP, NT-proBNP, and proBNP in commercial BNP and NT-proBNP assays: preliminary observations from the IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage. *Clin Chem* 54: 619-21
11. Rawlins ML, Owen WE, Roberts WL (2005) Performance characteristics of four automated natriuretic peptide assays. *Am J Clin Pathol* 123: 439-45
12. Thygesen K, Mair J, Katus H, *et al.* (2010) Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 31: 2197-204
13. Ricós C, Cava F, Garc'a-Lario JV, *et al.* (2004) The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. *Scand J Clin Lab Invest* 64: 175-84
14. Fraser CG (2004) Test result variation and the quality of evidence-based clinical guidelines. *Clin Chim Acta* 346: 19-24
15. Fraser CG (2004) Inherent biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 42: 758-64
16. Wu AH, Smith A (2004) Biological variation of the natriuretic peptides and their role in the monitoring patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 6: 355-8
17. Collin-Chavagnac D, Aupetit JF, Barguil Y, *et al.* (2011) Inventory of the use of natriuretic peptides in France. *Ann Biol Clin (Paris)* 69: 653-62
18. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, *et al.* (2004) Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 350: 647-54

## Introduction

Le défi diagnostique quotidien des urgentistes consiste à considérer chaque élément d'information disponible et à déterminer le diagnostic le plus plausible pour illustrer le motif de consultation. Il nécessite souvent une analyse appropriée des données d'interrogatoire, des observations précises lors de l'examen physique, la génération d'hypothèses, l'appréciation de l'adéquation entre chaque partie issue des données et chaque hypothèse. Cela n'est pas une tâche simple en urgence où le temps de prise en charge est limité par le nombre de patients. Des travaux suggèrent par ailleurs qu'un mauvais diagnostic initial aux urgences peut induire une durée d'hospitalisation allongée et une augmentation de la mortalité hospitalière [1]. Les biomarqueurs sont maintenant largement disponibles dans notre pratique courante [2] ou en cours de développement et sont de plus en plus utilisés par les urgentistes. Cependant, de nombreux cliniciens n'ont pas été formés à l'utilisation raisonnée des biomarqueurs et aux facteurs pouvant influencer leur performance diagnostique. Une connaissance minimale de la façon dont les biomarqueurs sont prélevés et analysés est indispensable pour pouvoir interpréter le dosage du biomarqueur. Les qualités requises pour un biomarqueur « idéal » sont :

- d'être rapidement et facilement mesurable et précis (qualité analytique) ;
- d'avoir un coût raisonnable comparativement au *gold standard* ;
- d'apporter une information supplémentaire en complément des données cliniques existantes et d'être au moins aussi performant que le *gold standard* (performance diagnostique et/ou pronostique) ;
- d'être utile à la prise en charge du patient en améliorant son devenir (résultat des études interventionnelles ou d'impact) [3].

## Exemples issus de la littérature

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) est souvent difficile du fait d'un nombre souvent élevé de comorbidités et de symptômes peu spécifiques tels que la dyspnée. Les peptides natriurétiques (PN) se sont imposés ces dernières années comme aide pour le diagnostic ou l'exclusion de l'ICA [4]. Cependant, même le BNP qui est couramment utilisé dans les services d'urgences doit être interprété en tenant compte des facteurs confondants. Plus le dosage du BNP est élevé, plus la probabilité que le patient dyspnéique ait une insuffisance cardiaque est élevée. Cependant, le clinicien doit connaître les facteurs confondants et les variations de concentrations des biomarqueurs en situations physiologiques (rythme circadien, variation considérée comme non significative si elle est inférieure à 40 %) et physiopathologiques. Ainsi, le niveau de BNP s'élève avec l'âge des patients avec l'existence d'une insuffisance cardiaque chronique ou en cas d'insuffisance rénale. Ainsi, un ajustement est nécessaire chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 200 pg/mL paraît être un meilleur seuil pour exclure l'ICA [5]. En revanche, chez les patients obèses avec un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, un seuil à 55 pg/mL est recommandé pour exclure l'ICA [6].

## Importance de la probabilité clinique pré-test

Il conviendra donc avec les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique d'évaluer la probabilité pré-test de la maladie suspectée. Le dosage du biomarqueur sera effectué en fonction de la prévalence, de la gravité potentielle de la maladie. Pour l'embolie pulmonaire (EP) par exemple, en cas de forte probabilité clinique, un dosage de D-dimères est inutile (car la VPN n'est plus de 98 % et la prévalence de l'EP est supérieure à 60 % dans ce sous-groupe de patients avec probabilité pré-test élevé) et on prescrira un examen complémentaire capable de confirmer la maladie (angioscanner thoracique) [7].

Malheureusement, en dehors de l'EP où l'évaluation de la probabilité clinique pré-test est validée (soit par le score de Genève modifié ou le score de Wells ou de façon empirique) [8-10], peu de situations cliniques ont un score validé. Par exemple, il n'existe pas ou peu d'études ayant évalué la troponine en fonction de la probabilité clinique pré-test de syndrome coronarien aigu (SCA) ou la procalcitonine (PCT) en fonction de la probabilité pré-test d'infection bactérienne [11, 12]. Les scores manquent ou ne sont

pas adaptés à la médecine d'urgence. Par exemple, le score TIMI intègre déjà le résultat du biomarqueur cardiaque, et de toute façon donne une probabilité de survie à long terme, ce qui est probablement plus utile pour les cardiologues que pour les urgentistes.

Néanmoins, pour l'ICA, il a été montré qu'en cas de forte probabilité clinique d'ICA, le dosage de BNP apportait peu d'information [13] supplémentaire et il n'est pas forcément utile à visée diagnostique (éventuellement pour permettre un suivi de la valeur du BNP en cours d'hospitalisation, ce qui permettra d'évaluer la réponse aux traitements). La performance des PN est maximale chez les patients avec une probabilité pré-test intermédiaire [14]. Ainsi l'utilisation des PN en routine chez les patients avec une probabilité faible (moins de 20 % de risque évalué par le clinicien) ou élevée (> 80 %) d'ICA reste controversée. L'attente du résultat de la PCT chez un patient fébrile et hypotendu serait un non-sens si l'urgentiste ne débute pas immédiatement une antibiothérapie et un remplissage vasculaire. En situation clinique, ce qui intéresse le médecin est de savoir si un patient avec test positif ou négatif est porteur ou indemne de la maladie, ce qui définit la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN), mais ces valeurs sont influencées par la prévalence de la maladie. Si la prévalence de la maladie est connue, une valeur élevée de la VPN (> 0,95) permettra de faire repartir un patient des urgences avec une faible probabilité d'erreur. En situation d'urgence où les patients sont fréquemment de gravité faible ou modérée, seront privilégiés les tests diagnostiques avec sensibilité et VPN élevées ; ce qui distingue les urgences de la cancérologie où des tests à forte spécificité et VPP seront privilégiés permettant de ne pas porter à tort un diagnostic de cancer.

---

## Importance de la connaissance des études

Le clinicien a souvent tendance à utiliser et à extrapoler des résultats obtenus dans certaines pathologies à celle vécue en pratique quotidienne, alors même que le biomarqueur n'a pas été formellement validé dans cette situation : une valeur de D-dimères inférieure à 500 ng/mL, même par la méthode VIDAS, n'exclue pas une thrombose veineuse cérébrale [15]. Il est déraisonnable de ne pas débiter une antibiothérapie devant un patient neutropénique fébrile même si la PCT est basse, une valeur de BNP ou de troponine normale n'exclue pas une embolie pulmonaire grave.

## Importance de la connaissance des limites des biomarqueurs

Pour de nombreux biomarqueurs, les travaux ont déterminé une valeur seuil (500 ng/mL pour les D-dimères) au-dessus de laquelle le biomarqueur est considéré comme « positif » et donc « pathologique ». Actuellement, il est recommandé de ne pas raisonner en termes de valeur seuil unique, mais de double seuil. Ainsi, il est préférable de raisonner de la façon suivante pour le BNP. Lorsque la valeur seuil du BNP est inférieure à 100 pg/mL, le clinicien peut raisonnablement exclure le diagnostic d'ICA. Lorsque la valeur est supérieure à 500 pg/mL, le clinicien peut raisonnablement confirmer le diagnostic d'ICA. Cette approche double seuil est également développée actuellement pour les troponines hypersensibles. Une question non résolue par les études est : quelle attitude le clinicien doit-il avoir lorsque le biomarqueur est proche de cette valeur seuil « limite » ? : redoser le biomarqueur après quelques heures d'attente ? La connaissance des limites intrinsèques des biomarqueurs est indispensable (faux négatifs et positifs), mais aussi des études cliniques. Ainsi, il est utile de rappeler qu'un premier dosage de troponine trop précoce par rapport au début de la douleur thoracique d'un SCA peut être faussement rassurant. Ce délai (de 6 heures) sera raccourci (3 heures) en cas d'utilisation de troponine hypersensible T. Cependant, ce délai d'élévation dans le sang du biomarqueur existe pour la CRP, mais aussi pour PCT ou le BNP dans certaines situations suraiguës (pneumonie franche lobaire aiguë ou ICA avec œdème pulmonaire flash vu exceptionnellement en SMUR). Malheureusement, peu de travaux se sont intéressés à déterminer quelles étaient les caractéristiques des patients avec une élévation retardée du biomarqueur (population particulière, rôle de la génétique ?). Et seul un clinicien aguerri saura demander dans certaines situations cliniques exceptionnelles un deuxième dosage quelques heures plus tard ou pousser plus loin les investigations (il existe dans moins de 5 % des appendicites confirmées une absence d'hyperleucocytose et une absence d'élévation de la CRP). En revanche, dans certaines situations fréquentes en urgence, il existe une élévation non spécifique du biomarqueur : 20-30 % des AVC et des sepsis présentent une élévation de la troponine ou du BNP/NT-proBNP sans pour autant s'associer à un SCA vrai ou une vraie ICA. La mesure du biomarqueur et son interprétation en dehors de la pathologie pour laquelle le biomarqueur a été développée (probabilité pré-test) peuvent alors égarer voire être délétères pour le patient : réalisation d'investigation potentiellement dangereuse (angioscanner thoracique avec l'injection d'iode) ou de iatrogénie médicamenteuse (diurétiques et vasodilatateurs compliqués du risque d'hypotension chez un patient avec un AVC ou un sepsis, ayant un taux de BNP élevé).

À la fin de la démarche diagnostique et du dosage du biomarqueur, ce sera toujours le clinicien qui décidera de la conduite (investigation et traitement) à tenir et non le biomarqueur.

---

## Importance de la connaissance des caractéristiques analytiques

Le médecin urgentiste doit par ailleurs avoir une connaissance des problèmes préanalytiques et analytiques pour les biomarqueurs qu'il utilise de façon courante. Ces problèmes préanalytiques concernent les techniques de préparation de l'échantillon de sang (plasma ou sérum) ainsi que la stabilité du biomarqueur (dégradation possible de la molécule avant le dosage) [16]. Malheureusement, les techniques et les méthodes de dosage sont différentes dans chaque hôpital d'exercice (troponine T et I ou BNP et NT-proBNP ne sont pas équivalents et, même entre chaque méthode de dosage de BNP, il existe des différences). De plus, les cliniciens ne connaissent souvent pas la technique utilisée. Ainsi, peu d'urgentistes connaissent la méthode de dosage utilisée pour la mesure des D-dimères. Hors seules les techniques sensibles ont vraiment été validées dans des stratégies diagnostiques. Le passage aux troponines ultra/hyper-sensibles va nécessiter de la part des cliniciens de « jongler » avec des valeurs de troponine cent fois plus petites qu'auparavant. Certaines méthodes de dosage de la PCT ne sont pas fiables (méthodes semi-quantitatives) et sont insuffisamment performantes pour être utilisées pour décider de traiter ou non un patient suspect d'infection respiratoire basse.

---

## Comment intégrer un biomarqueur dans notre pratique quotidienne

Un biomarqueur peut jouer plusieurs rôles : aide au diagnostic, évaluer la sévérité du patient, prédire l'effet d'un médicament, évaluer la réponse à une intervention thérapeutique [17]. Plusieurs étapes sont utiles avant la démonstration de l'intérêt diagnostique d'un biomarqueur :

- évaluer les propriétés diagnostiques du biomarqueur en comparaison d'une méthode de référence (évaluation clinique par exemple) ;
- démontrer que les propriétés diagnostiques du biomarqueur induisent chez le médecin une prise de décision ;
- démontrer que le dosage du biomarqueur modifie le pronostic des patients dans le cadre d'études interventionnelles.

## Conclusion

Dans le domaine de l'Urgence, il ne paraît pas raisonnable de penser que le dosage isolé d'un biomarqueur permettra d'améliorer la prise en charge diagnostique de nos patients sans une évaluation clinique rigoureuse et une évaluation de la probabilité pré-test de la maladie (faible, moyen ou forte). Ce raisonnement clinique quotidien permettra de limiter les prescriptions de biomarqueurs aux seules situations où leur dosage sera utile au patient. Cette stratégie diagnostique, en plus de permettre de limiter le coût induit par les dosages de biomarqueurs, permettra surtout de gagner du temps dans la prise en charge du patient en n'attendant pas le résultat d'un dosage inutile.

## Références

1. Ray P, *et al.* (2006) Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care* 10: R82
2. Feugeas JP, *et al.* (2003) Biochemical and pharmacological check-up in emergency orientation. *Ann Biol Clin (Paris)* 61: 5-13
3. Morrow DA, de Lemos JA (2007) Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 115: 949-52
4. Maisel AS, *et al.* (2002) Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347: 161-7
5. McCullough PA, *et al.* (2003) B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 41: 571-9
6. Wang TJ, *et al.* (2004) Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 109: 594-600
7. Gupta RT, *et al.* (2009) D-dimers and efficacy of clinical risk estimation algorithms: sensitivity in evaluation of acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 193: 425-30
8. Wells PS, *et al.* (2000) Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 83: 416-20
9. Klok FA, *et al.* (2008) Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 6: 40-4
10. Le Gal G, *et al.* (2006) Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 144: 165-71
11. Solomon DH, *et al.* (2002) Which patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction should have immediate cardiac catheterization? A clinical decision rule for predicting who will fail medical therapy. *J Clin Epidemiol* 55: 121-8
12. Schuetz P, *et al.* (2009) Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *Jama* 302: 1059-66
13. McCullough PA (2004) B-type natriuretic peptide and its clinical implications in heart failure. *Am Heart Hosp J* 2: 26-33

14. Steinhart B, *et al.* (2009) Improving the diagnosis of acute heart failure using a validated prediction model. *J Am Coll Cardiol* 54: 1515-21
15. Bousser MG, Ferro JM (2007) Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 6: 162-70
16. Longrois D, *et al.* (2009) Comments on methodological problems related to the use of biomarkers in clinical practice and research. *Ann Fr Anesth Reanim* 28: 473-81
17. Ray P, *et al.* (2010) Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology* 112: 1023-40



**Partie**  
**Description**  
**des différents biomarqueurs**

**2**

---

## Généralités

La protéine C réactive (CRP) a été découverte en 1930 par Tillet et Francis à l'université Rockefeller en observant le sérum d'un patient atteint de pneumopathie à pneumocoque [1].

Ils observèrent une précipitation entre la CRP et les polysaccharides C de la membrane du pneumocoque. Il fut démontré par la suite que cette réaction était le résultat de la liaison entre la CRP et les polysaccharides C en présence de calcium. La CRP appartient à la famille des protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

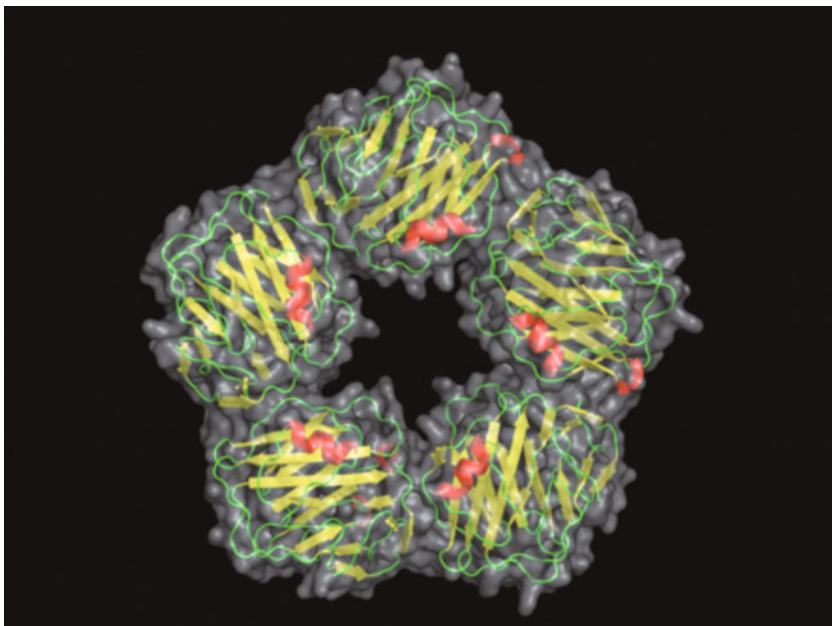
---

## Génétique

Le gène de la CRP est localisé sur le chromosome 1 (1q21-q23) et code pour une protéine de 224 acides aminés avec un poids moléculaire de 25 106 kDa.

La protéine circulante prend une configuration de disque en cinq parties [2].

La CRP native est composée de dix sous-unités formant deux disques pentamériques avec un poids approximatif de 251 060 kDa (fig. 1).



**Fig. 1** – CRP dans sa forme pentamérique.

---

## Lieu de synthèse

La CRP est produite par les hépatocytes et est normalement présente à l'état de trace dans le plasma. Dès le début de la réponse inflammatoire, un nombre croissant d'hépatocytes sont recrutés pour sa synthèse essentiellement en réponse à l'interleukine 6 [3]. Ce recrutement est extrêmement rapide. Le taux augmente dans les 4 à 6 heures suivant le début du processus inflammatoire pour atteindre un pic entre 24 et 48 heures [4].

---

## Concentrations plasmatiques

La valeur médiane chez 468 adultes sains était de 0,8 mg/L, avec 90 % en dessous de 3 mg/L et 99 % en dessous de 10 mg/L [5]. La concentration plasmatique n'a pas de variation diurne et n'est pas affectée par la nourriture ou l'âge [6, 7]. L'insuffisance hépatocellulaire sévère et quelques médicaments (statine, fibrate...) sont les seuls facteurs qui peuvent entraîner une réduction de la concentration sérique.

---

## Demi-vie, cinétique

Après un stimulus, la synthèse hépatique démarre très rapidement pour atteindre une concentration supérieure à 5 mg/L en 6 heures environ et un pic autour de 48 heures. La demi-vie plasmatique est de 19 heures, constante quelles que soient les conditions pathologiques. Le seul déterminant de la concentration plasmatique est son taux de synthèse qui reflète le processus pathologique à l'origine de la sécrétion [8].

---

## Spécificités biochimiques, méthodes de dosage

Il existe plusieurs méthodes de dosages utilisant principalement la mesure de complexes antigène/anticorps par fluorescence ou la mesure cinétique de l'intensité de lumière. Il existe des appareils de dosage fiables pouvant être déportés dans des structures d'urgence (tableau I).

---

## Situations cliniques où le marqueur s'élève

La CRP a une grande sensibilité puisqu'elle s'élève au cours de la plupart des processus pathologiques générant une réaction inflammatoire de l'organisme (tableau II) mais elle est très peu spécifique. Bien qu'une élévation de la CRP soit rencontrée dans de très nombreux phénomènes inflammatoires, des taux très élevés (habituellement > 200 mg/L) sont très inhabituels en dehors d'infection sévère. Pour le diagnostic de sepsis et pour des seuils variant de 40 à 100 mg/L, la sensibilité de la CRP va de 71 à 100 % et la spécificité de 66 à 85 % [9].

Du fait du délai d'augmentation de la CRP, il est important de ne pas se fier à sa valeur à la phase précoce d'un sepsis. Le délai de la prise de sang par rapport au début du processus devrait être pris en compte. Dans un travail chez 454 patients, les valeurs de CRP des patients présentant une bactériémie associée à une fièvre de moins de 12 heures n'étaient pas différentes des patients sans infections ou ayant une infection non bactérienne. À l'inverse, au-delà de 12 heures, les valeurs de la CRP étaient significativement augmentées chez les patients présentant une bactériémie [10].

Pour des pathologies fréquemment rencontrées en urgence, comme les pneumonies ou les pyélonéphrites, l'intérêt de la CRP est

**Tableau I** – Exemples d'appareils de biologie déportés

Appareil	Fabriquant	Valeurs seuils(mg/L)	Volume	Temps d'analyse (min)
QuickRead CRP	Orion Diagnostica, Finlande	8-160	0,2 mL	1
NycoCard II Reader	Axis-Shield, Norvège	8-200	0,1 µL	2
Eurolyser Smart	Eurolyser Diagnostica GmbH, Autriche	2-240	5 µL	5

débatu. Dans une étude sur 168 adultes présentant une toux depuis plus de trois semaines, la CRP était corrélée à la présence d'une pneumonie mais pas liée à sa sévérité [11]. Pour un seuil de 40 mg/L, la CRP avait une sensibilité de 70 % et une spécificité de 90 % pour identifier une pneumonie. D'autres auteurs retrouvaient une spécificité de 91,2 % pour le diagnostic de pneumonie confirmée radiologiquement à un seuil > 100 mg/L [12]. Dans les infections respiratoires basses, il a été montré que la réalisation d'un test de biologie déporté en retenant un seuil à 20 mg/L permet de réduire la prescription d'antibiotique (31 % *versus* 53 % pour le groupe sans CRP déporté,  $p = 0,02$ ) sans augmenter la durée de l'infection et le nombre de reconsultations [13].

Dans la pyélonéphrite de l'adulte, la plupart des auteurs considèrent que la CRP ne doit pas être utilisée comme outil décisionnel dans la prise en charge [14]. Une augmentation de la CRP dans ce contexte est sensible mais très peu spécifique de la sévérité d'une infection urinaire haute [15].

Chez l'enfant, une méta-analyse récente propose, en cas de fièvre supérieure à 39,5 °C sans point d'appel, un seuil supérieur à 80 mg/L pour décider d'investigations complémentaires et une hospitalisation, et un seuil inférieur à 20 mg/L pour éliminer un risque d'infection sévère (avec un risque à 5 %) et autoriser un retour à domicile sous surveillance parentale [16].

Dans une étude observationnelle chez des patients hospitalisés pour sepsis, la diminution de la CRP lors d'un traitement antibiotique était corrélée à une antibiothérapie initiale adaptée. À l'inverse, le changement de thérapeutique était associé à une augmentation de la CRP à J1 [17].

Il existe quelques rares situations inflammatoires où la CRP ne s'élève pas ou très peu (< 10 à 20 mg/L) comme la sclérodermie, la dermatomyosite et la rectocolite hémorragique.

Pour des seuils bien plus faibles, la CRP haute sensibilité (HsCRP) a été proposée plus récemment comme facteur de risque de

**Tableau II** – Situation où la CRP augmente [19]

<b>Augmentation importante de la CRP à la phase aiguë</b>		<b>Taux médian de CRP reporté ou attendu (mg/L)</b>
Infections	Bactériennes [20]	> 50-100 (plus élevé si bacille gram négatif)
	Fongiques sévères/ systémiques [21]	> 100
	Virales sévère [22] Mycobactéries	> 100
Complications inflammatoires d'infection	Rhumatisme articulaire aigu Érythème noueux	< 100 < 100 si idiopathique
Maladies inflammatoires	Polyarthrite rhumatoïde	< 100
	Arthrite juvénile chronique	
	Spondylarthrite ankylosante	> 10
	Rhumatisme psoriasique	
	Vascularite systémique	< 20 si actif (< 5 en rémission)
	Maladie de Horton	
	Maladie de Reiter	
	Maladie de Crohn	< 50
	Maladie périodique	
Nécrose	Infarctus du myocarde	< 20 (> 50 si choc cardiogénique)
	Embolisation tumorale	< 50
	Pancréatite aiguë	50-150 à J1
Traumatisme	Chirurgie	
	Brûlure	> 20-90
	Fractures	
Néoplasie	Lymphome	10-100
	Carcinome	< 100
	Sarcome	< 50
Augmentation modérée ou absente de la CRP	Lupus Sclérodermie Dermatomyosite Rectocolite hémorragique Leucémie Maladie du greffon contre l'hôte	

pathologie cardiovasculaire. Le *Center for Disease Control* et l'*American Heart Association* ont recommandé son usage pour l'appréciation du risque cardiovasculaire global. Des taux d'HsCRP < 1, entre 1 et 3 et > 3 mg/L correspondent respectivement à un risque cardiovasculaire faible, modéré et élevé [18].

## Conclusion

La CRP est un biomarqueur couramment utilisé en médecine d'urgence, sensible mais peu spécifique. Une valeur < 10 mg/L tardivement après le début d'un processus inflammatoire permet d'éliminer le diagnostic d'infection grave. Il s'agit également d'un bon marqueur pour suivre la réponse thérapeutique.

## Références

1. Tillett WS, Francis T (1930) Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. *J Exp Med* 52: 561-71
2. Pepys MB, Hirschfield GM (2003) C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111: 1805-12
3. Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM (1966) The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med* 123: 365-78
4. Povoas P. (2002) C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 28: 235-43
5. Pepys MB (1981) C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1: 653-7
6. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, *et al.* (2001) Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 47: 426-30
7. Wester AL, Blaasaas KG, Wyller TB (2008) Is the concentration of C-reactive protein in bacteraemia associated with age? *Immun Ageing* 5: 8
8. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN (1993) Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 91: 1351-7
9. Clyne B, Olshaker JS (1999) The C-reactive protein. *J Emerg Med* 17: 1019-25
10. Lee CC, Hong MY, Lee NY, *et al.* (2011) Pitfalls in using serum C-reactive protein to predict bacteremia in febrile adults in the ED. *Am J Emerg Med*
11. Flanders SA, Stein J, Shochat G, *et al.* (2004) Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 116: 529-35
12. Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, *et al.* (2006) Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *Swiss Med Wkly* 136: 434-40
13. Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, *et al.* (2009) Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 338: b1374
14. Claessens YE, Schmidt J, Batard E, *et al.* (2010) Can C-reactive protein, procalcitonin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide measurements

- guide choice of in-patient or out-patient care in acute pyelonephritis? Biomarkers In Sepsis (BIS) multicentre study. Clin Microbiol Infect 16: 753-60
15. Piccoli BG, Cresto E, Ragni F, *et al.* (2008) The clinical spectrum of acute 'uncomplicated' pyelonephritis from an emergency medicine perspective. Int J Antimicrob Agents 31 Suppl 1: S46-53
  16. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, *et al.* (2011) Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. BMJ 342: d3082
  17. Schmit X, Vincent JL (2008) The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. Infection 36: 213-9
  18. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, *et al.* (2003) Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 107: 499-511
  19. Ho KM, Lipman J (2009) An update on C-reactive protein for intensivists. Anaesth Intensive Care 37: 234-41
  20. Sierra R, Rello J, Bailen MA, *et al.* (2004) C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. Intensive Care Med 30: 2038-45
  21. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, *et al.* (2006) Diagnostic value of C-reactive protein in discriminating fungal from nonfungal pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancies. Support Care Cancer 14: 874-7
  22. Wang YH, Lin AS, Chao TY, *et al.* (2004) A cluster of patients with severe acute respiratory syndrome in a chest ward in southern Taiwan. Intensive Care Med 30: 1228-31



## Généralités

La procalcitonine (PCT) est reconnue comme un paramètre majeur dans le diagnostic de l'infection bactérienne et fait partie des examens d'urgence. Utilisée dans un diagnostic précoce, elle permet la mise en route rapide d'une antibiothérapie et le suivi de son efficacité. Son intérêt potentiel comme marqueur biologique a été mis en évidence dès les années 1990 avec les travaux de l'équipe du Pr C. Bohuon qui a rapporté l'existence de concentrations sériques élevées d'un précurseur de la calcitonine chez des patients souffrant d'infection locale ou de septicémie, en dehors de toute pathologie thyroïdienne. Par la suite, une augmentation de la PCT dans le sérum de grands brûlés sans inhalation de fumées mais présentant un sepsis sévère a été mise en évidence [1]. Étant donné la complexité des traitements et interventions chez ces patients, la vérification de la spécificité et de la valeur pronostique de la PCT a été évaluée chez des enfants atteints de méningite bactérienne. C'est ainsi qu'en 1993 est publiée la première étude rapportant la spécificité et la valeur pronostique de la PCT dans les infections bactériennes sévères de l'enfant [2]. Depuis, de nombreuses études publiées ont confirmé son rôle comme marqueur spécifique de l'infection d'origine bactérienne ou parasitaire et les systèmes analytiques permettant son dosage se sont développés, rendant ce paramètre accessible en routine.

Enfin, la PCT est-elle un simple marqueur ou un acteur propre au cours du sepsis ? Il existe des arguments expérimentaux suggérant un

---

M. Bernard (✉), Services de biochimie métabolique et de biochimie endocrinienne et oncologique, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière – Charles Foix, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13 et Unité pédagogique de biochimie, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris

P. Hausfater, Service d'accueil des urgences, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière – Charles Foix, et UPMC-Univ Paris 6, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13

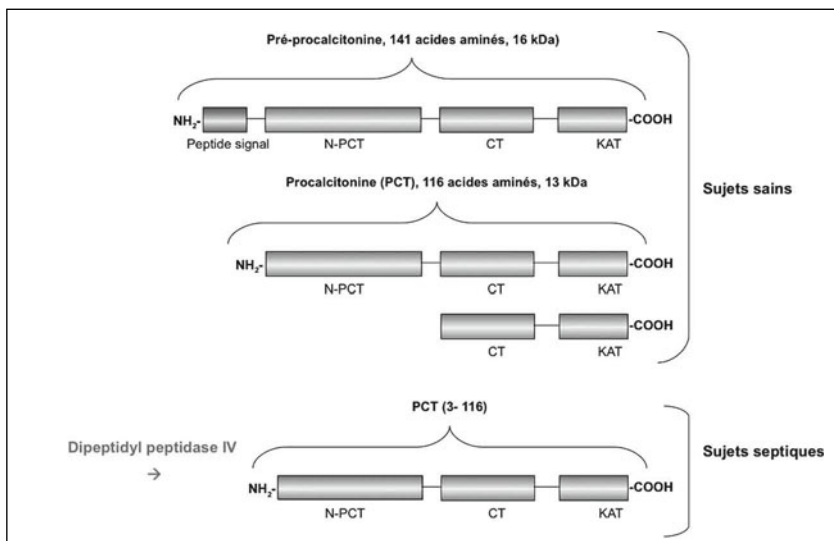
Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*

ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012

effet délétère de la PCT. En effet, deux études chez l'animal montrent que, dans un modèle expérimental de péritonite, l'injection de PCT augmente la mortalité des animaux [3, 4]. Inversement, l'administration d'anticorps dirigés contre la PCT diminue la mortalité par sepsis.

## Description et synthèse

La PCT est la pro-hormone de la calcitonine, hormone hypocalcémiante. C'est une protéine de 116 acides aminés (13 kDa) dont le gène CALC-1 est situé sur le chromosome 11. Le gène CALC-1 peut générer plusieurs transcrits selon un mécanisme d'épissage alternatif. Seuls les transcrits ARNm CT-1 et CT-2 codent pour la PCT. Après traduction, le premier produit, la pré-procalcitonine, est une protéine de 141 acides aminés qui comporte une séquence signal de 25 acides aminés rapidement éliminée dans le réticulum endoplasmique pour aboutir à une protéine de 116 acides aminés : la PCT [5]. En réponse à un stimulus hormonal, la PCT subit dans les cellules C de la thyroïde une protéolyse spécifique en N-PCT, calcitonine et katacalcine, aboutissant à l'excrétion de calcitonine mais pas de PCT. Cette protéolyse ne se produit pas en cas de sepsis et la PCT intacte est libérée dans la circulation sanguine [6, 7]. L'origine de la synthèse de la PCT au cours du sepsis est ubiquitaire, mais une augmentation de la PCT a été observée chez des sujets infectés et thyroïdectomisés, excluant une synthèse thyroïdienne



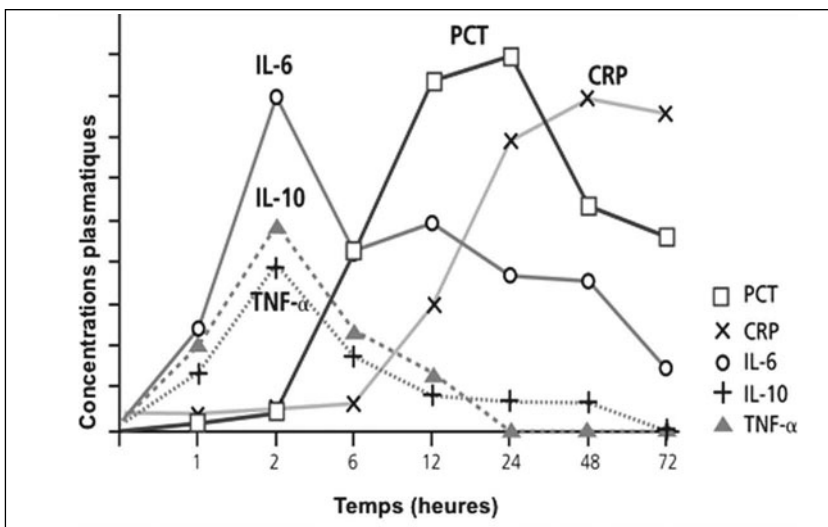
**Fig. 1** – Représentation schématique des formes clivées de la pré-PCT présentes dans le sérum de sujets sains et de patients septiques (procalcitonine PCT, calcitonine CT, katacalcine KAT).

au cours du sepsis. Sa sécrétion par les cellules parenchymateuses et les monocytes se fait probablement sous l'influence conjointe des toxines bactériennes et de médiateurs de l'inflammation.

La PCT circulante présente dans le sérum des sujets septiques n'est pas la protéine complète PCT (1-116), mais une forme tronquée (PCT 3-116) à laquelle manque un dipeptide Ala-Pro situé à l'extrémité N-terminale de la PCT (fig. 1). Il a été montré qu'une glycoprotéine, la dipeptidyl peptidase IV exprimée à la surface des cellules endothéliales, des cellules hématopoïétiques mais aussi sous forme circulante dans le sérum, était capable d'hydrolyser la PCT (1-116) en PCT (3-116) et dipeptide Ala-Pro [8].

## Cinétique

Sa cinétique est établie depuis l'expérience de Dandona. Chronologiquement, après injection d'endotoxine, l'apparition de la PCT dans le sérum suit le pic de  $\text{TNF-}\alpha$  (fig. 2) [9]. Sa concentration sérique augmente dès la 3<sup>e</sup> heure suivant le début de l'infection avec un pic entre 6 heures et 8 heures, et est d'autant plus élevée que l'infection est plus sévère [10]. Sa demi-vie est d'environ 20 à 24 heures [11]. Cette demi-vie et la bonne corrélation de la PCT avec la sévérité de la réaction inflammatoire permettent la réalisation de dosages quotidiens et ainsi de suivre en cinétique l'évolution de la pathologie infectieuse et la réponse au traitement [12].



**Fig. 2** – Cinétiques comparées de la PCT et des protéines de la phase aiguë (D'après Meisner M, référence 10).

## Méthodes de dosage de la PCT

L'échantillon de choix est le sérum mais le plasma (hépariné ou EDTA) peut être accepté dans certains systèmes. Les concentrations dans le sang artériel sont supérieures de 4,1 % par rapport au sang veineux. La PCT est un paramètre biochimique très stable et aucune dégradation n'est observée après des cycles de congélation/décongélation [13].

La PCT peut être dosée par plusieurs méthodes qui ont toutes été corrélées à la méthode de référence :

- la méthode immunoluminométrique (LIA PCT BRAHMS) est une technique sandwich utilisant un couple d'anticorps anti-katacalcine fixé et anti-calcitonine marqué. Elle présente une limite de détection de 0,01 µg/L et une sensibilité fonctionnelle (valeur pour laquelle le coefficient de variation est de 20 %) de 0,05 µg/L ;
- cette méthode a été ensuite adaptée à l'automate Kryptor® (*Thermo Scientific BRAHMS Biomarkers*) qui utilise la technologie TRACE (*Time Resolved Amplified Cryptate Emission*) et un couple d'anticorps anti-calcitonine marqué au cryptate d'euporium et anti-katacalcine marqué par un fluorophore. Le temps d'analyse est de 19 minutes. La limite de détection est de 0,02 µg/L et la sensibilité fonctionnelle de 0,06 µg/L ;
- puis, progressivement, le dosage de la PCT a été rendu possible sur d'autres analyseurs : Vidas® (bioMérieux), ADVIA Centaur® (Siemens) et Elecsys® (Roche). Leurs sensibilités fonctionnelles sont respectivement de 0,09 µg/L, < 0,05 µg/L et 0,06 µg/L ;
- parallèlement à ces méthodes automatisées, il existe un test semi-quantitatif, PCT-Q® (*Thermo Scientific BRAHMS Biomarkers*) basé sur un principe d'immuno-chromatographie. La lecture se fait, au bout de 30 minutes, par comparaison à une échelle colorimétrique selon quatre zones (< 0,5 µg/L, > 0,5 µg/L, > 2 µg/L et > 10 µg/L). Cette méthode rapide ne nécessitant pas d'appareillage peut être mise en place très facilement mais son interprétation est délicate et opérateur-dépendante.

## Concentrations de PCT

Chez un individu sain, les concentrations de PCT sont extrêmement basses (< 0,1 µg/L) (tableau I). Une augmentation peut rarement être observée au cours des infections virales et des états inflammatoires sans excéder 1,5 µg/L, alors qu'en cas d'infection bactérienne sévère les concentrations peuvent augmenter jusqu'à 1 000 µg/L.

Chez le nouveau-né, il existe d'importantes variations physiologiques au cours des premières heures de vie avec un pic physiologique à 48 heures de vie, puis, vers le 5<sup>e</sup> jour de vie, les valeurs sont celles de l'adulte. Cela nécessite d'utiliser des seuils adaptés pour interpréter les variations de PCT.

La PCT s'élève spécifiquement en cas d'infection bactérienne et reste basse en cas d'infection virale ou fongique ou de pathologies inflammatoires, mais :

- il faut noter que la concentration de PCT n'augmente pas lors d'une infection localisée : c'est ce qui se passe en cas d'abcès des parties molles ou en cas d'appendicite aiguë non compliquée. De même, lorsqu'un patient se présente aux urgences peu de temps après le début des premiers symptômes de certaines pneumonies communautaires, on se trouve dans le début de la cinétique de

**Tableau I**

<b>Valeurs normales de PCT &lt; 0,1 µg/L</b>	
Sujets sains Valeurs spécifiques en néonatalogie (0-72 h)	Valeurs usuelles (IC de 95 %) Pas de réaction inflammatoire systémique
<b>PCT 0,1 – 0,24 µg/L</b>	
PCT mesurable	Réaction inflammatoire modérée ou non significative Infection débutante ou localisée possible
<b>PCT 0,25 – 0,50 µg/L</b>	
Réaction inflammatoire systémique modérée mais significative. L'infection est possible mais d'autres causes conduisent à la libération de PCT (traumatismes sévères, chirurgie lourde, choc cardiogénique)	Initiation d'une antibiothérapie encouragée (cf. chapitre B. Renaud, n° 29) Discuter le renouvellement du dosage (6-24 h)
<b>PCT 0,5 – 5 µg/L</b>	
Réaction inflammatoire systémique sévère probablement due à une infection bactérienne (sepsis)	Discuter la répétition des dosages sériés. En cas de persistance de valeurs de PCT élevées, reconsidérer la thérapeutique ou le diagnostic
<b>PCT ≥ 5 µg/L</b>	
Réaction inflammatoire systémique importante le plus probablement causée par un sepsis bactérien sévère	Risque élevé de sepsis sévère ou choc septique Une augmentation importante de PCT est associée à un mauvais pronostic Discuter la répétition des dosages

sécrétion de la PCT. Pourra également être considéré comme faux négatif le cas d'un patient arrivant aux urgences et étant déjà sous antibiothérapie efficace.

Enfin, un dosage négatif peut être le témoin indirect de l'origine virale d'une infection en l'absence de documentation bactériologique. Devant toute discordance clinico-biologique, un nouveau dosage 12 à 24 heures après se discute. Certaines infections dues à des bactéries intracellulaires ne s'accompagnent pas non plus d'une élévation de la PCT : c'est le cas de certaines pneumopathies à germes atypiques, de la brucellose, de la maladie de Lyme et de la tuberculose ;

– à l'inverse, il a été rapporté des concentrations élevées de PCT au cours du syndrome d'activation macrophagique, de la maladie de Kawasaki, du coup de chaleur, du syndrome d'hyper-sensibilité médicamenteuse, dans les tous premiers jours chez le polytraumatisé ou le grand brûlé, chez le nouveau-né dans le premier jour de vie, dans les réactions de rejet de greffe ou après injection d'OKT3 en post-transplantation d'organe, ou chez des patients présentant des états de choc prolongés notamment au décours d'une chirurgie lourde cardiaque ou vasculaire. Une augmentation des valeurs de PCT a également été rapportée au cours de certains carcinomes bronchiques à petites cellules, cancers médullaires de la thyroïde, thyroïdite de Quervain, ou en cas de cytolysé hépatique majeure.

L'insuffisance rénale chronique non terminale ne modifie pas les concentrations de base de PCT. En revanche, les patients en insuffisance rénale pré-terminale ou bénéficiant de séances itératives d'hémodialyse ont des valeurs de PCT entre 0,5 et 1,5 µg/L en dehors de tout contexte infectieux [14, 15].

Toutes ces données sont à prendre en compte pour l'interprétation des valeurs de PCT.

---

## Conclusion

L'augmentation de la PCT signe une réponse de l'organisme à une inflammation spécifique d'une infection bactérienne évolutive. C'est un outil sensible et spécifique capable de différencier un processus bactérien d'un processus inflammatoire. À ce titre, la PCT représente un biomarqueur de choix dans la prise en charge du sepsis aux urgences (*cf.* chapitre spécifique). Il faut cependant garder à l'esprit que, comme pour tout nouveau biomarqueur, des seuils décisionnels différents et propres à chaque situation clinique doivent être validés et appliqués. Enfin une valeur normale de PCT n'exclut pas automatiquement une infection bactérienne, et, dans ce cas, la réalisation de dosages sériels de PCT est possible.

## Références

1. Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, *et al.* (1992) Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 24: 439-43
2. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, *et al.* (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341: 515-8
3. Nylen ES, Whang KT, Snider RHjr, *et al.* (1998) Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 26: 1001-6
4. Becker KL, Nylen ES, Snider RH, *et al.* (2003) Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. *J Endotoxin Re* 9: 367-74
5. Becker KL, Nylen ES, White JC, *et al.* (2004) Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis : a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1512-25
6. Müller B, White JC, Nylen ES, *et al.* (2001) Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 396-404
7. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, *et al.* (2003) *In vitro* and *in vivo* calcitonin-I gene expression in parenchymal cells : a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 144: 5578-84
8. Wrenger S, Kähne T, Bohuon C, *et al.* (2000) Amino-terminal truncation of procalcitonin, a marker for systemic bacterial infection, by dipeptidyl peptidase IV (DP IV). *FEBS Letter* 466: 155-9
9. Dandona P, Nix D, Wilson MF, *et al.* (1994) Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1605-8
10. Meisner M (1999) Procalcitonin: Erfahrungen mit einer neuen Messgroesse fuer bakterielle Infektionen und systemische Inflammation. *J Lab Med* 23: 263-72
11. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF (1998) Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intens Care Med* 28: 888-9
12. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, *et al.* (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 396-402
13. Meisner M, Tschaikowsky, Schnabel S, *et al.* (1997) Procalcitonin-Influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 35/8: 597-601
14. Dahaba AA, Rehak PH, List WF (2003) Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in non-septic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med* 29: 579-83
15. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, *et al.* (2001) Procalcitonin for accurate detection of infection in hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16: 975-9

---

## Introduction

Les peptides natriurétiques de type B sont parmi les plus étudiés et les plus utilisés des biomarqueurs actuellement à la disposition du clinicien. Un récent regain d'intérêt pour le peptide natriurétique atrial (ou *Atrial Natriuretic Peptide*, ANP) a soulevé la question de la place potentielle de ce marqueur dans l'arsenal diagnostique de l'insuffisance cardiaque.

---

## Biologie de l'ANP

C'est en 1981 que Bold observa le premier les remarquables propriétés vasodilatatrices et natriurétiques d'une substance issue des oreillettes [1], identifiée trois années plus tard comme étant l'ANP. L'ANP correspond à une séquence polypeptidique de 28 aminoacides. Il est l'un des membres de la famille des peptides natriurétiques qui comporte : le *Brain Natriuretic Peptide* (BNP, 32 aminoacides), produit par le ventricule cardiaque ; le *C type Natriuretic Peptide* (CNP, 22 aminoacides), produit par l'endothélium ; le DNP (38 aminoacides), isolé dans le venin du mamba vert (*Dendroaspis angusticeps*), et secondairement retrouvé chez l'Homme dans le sang circulant et les cellules atriales. Les principales caractéristiques des peptides natriurétiques sont résumées dans le tableau I. Ces peptides possèdent de fortes homologies structurales et physiologiques et dérivent le plus probablement d'un gène ancestral commun, localisé chez l'Homme sur le chromosome 4.

---






Y.-É. Claessens (✉), Centre hospitalier Princesse Grace, département de médecine d'urgence, 1, avenue Pasteur, BP 489, MC-98012 Monaco

A. Eche, Service des urgences, Groupe hospitalier Broca Cochin Hôtel-Dieu, Université Paris-Descartes, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris Cedex 14

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*  
ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012



**Tableau 1** – Principales caractéristiques physiologiques des peptides natriurétiques. ANP : atrial natriuretic peptide ; MR-proANP : mid regional pro atrial natriuretic peptide ; BNP : brain natriuretic peptide ; NT-proBNP : N terminal pro-brain natriuretic peptide ; CNP : C-type natriuretic peptide ; DNP : dendroaspis natriuretic peptide ; aa : acides amines ; min : minute.

Structure	ANP	MR-proANP	BNP	NT-proBNP	CNP	DNP
						
Amino-acides (n)	28 aa	-	32 aa	-	22 aa	38 aa
Stockage	oreillettes	45	ventricules	60-90	endothélium	oreillette
Demi-vie (min)	2 – 5		12-22		2 – 3	inconnue
Propriétés						
Natriurèse	+++	+++	+++	0	++	+++
Vasodilatation	+	0	+	0	+++	+
SRAA	+	+	+	0	+	+

Durant l'embryogenèse, l'ANP est fortement exprimé au niveau du cœur. Les animaux invalidés pour le gène du récepteur NPR-1 (*Natriuretic Peptide Receptor-1*) de l'ANP meurent *in utero* d'anomalies du muscle cardiaque et de nombreux autres organes [2]. Comme les autres peptides natriurétiques, l'ANP intervient dans la régulation hydrosodée [3]. Il contrebalance l'activité vasoconstrictrice de l'endothéline et du système rénine-angiotensine-aldostérone [SRAA] après étirement pariétal des cardiomyocytes [4]. L'ANP réduit la libération de rénine, inhibe l'enzyme de conversion et bloque la libération d'aldostérone. Il augmente la filtration glomérulaire et l'excrétion rénale du sodium. Il diminue également la prolifération des muscles lisses vasculaires. Il possède donc des actions natriurétiques, diurétiques et vasodilatatrices. L'ANP est sécrété par l'oreillette en réponse à la mise en tension des fibres musculaires. Il représente 98 % des peptides natriurétiques circulants [5]. Ses concentrations physiologiques sont 10 à 50 fois supérieures au BNP.

L'ANP pourrait également contribuer à la réponse systémique. Il a été observé *in vitro* une sécrétion d'ANP après exposition de macrophages isolés à l'endotoxine bactérienne (lipopolysaccharides, LPS) [6]. De plus, l'administration de LPS induit une augmentation transitoire de MR-proANP chez le volontaire sain [1]. Son rôle exact dans ce contexte est à ce jour imparfaitement compris.

---

## Rationnel pour le dosage du MRpro-ANP

L'ANP mature dérive de la partie carboxyl-terminale 99-126 d'une pro-hormone, le proANP [5]. La sécrétion d'ANP est accompagnée de la libération équimolaire de la partie N-terminale de la pro-hormone [7]. L'ANP disparaît rapidement de la circulation après liaison aux récepteurs. L'ANP circulant est hydrolysé par les endopeptidases plasmatiques [7]. La demi-vie du proANP étant plus longue que celle de l'ANP, le dosage de proANP est plus fiable en pratique clinique [8], son élimination diminuant avec le débit de filtration glomérulaire.

Aujourd'hui, le dosage du *Mid Regional proAtrial Natriuretic Peptide* (MR-proANP) possède des avantages techniques [9]. Il repose sur l'automatisation d'une méthode immunologique de type sandwich. Les limites inférieures de détection sont très basses (de l'ordre de 4,5 pmol/L) avec une excellente précision, le coefficient de variation < 6,5 % qu'elles que soient les gammes de concentrations.

## MR-proANP et dyspnée aiguë

À l'instar des peptides natriurétiques de type B, l'intérêt du dosage de MR-proANP pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) a été soulevé. À ce jour, peu d'études ont été publiées sur le MR-proANP pour évaluer la dyspnée. Une étude rétrospective allemande a apporté la preuve que le MR-proANP possédait une performance satisfaisante (aire sous la courbe ROC 0,88) pour le diagnostic d'ICA, avec un seuil de 169 pmol/L [10]. Sur une cohorte d'insuffisants cardiaques chroniques, MR-proANP est corrélé à la classe NYHA. Les valeurs élevées apparaissent comme un facteur indépendant de mortalité à un an, et les performances pronostiques semblent peu modifiées par la fonction rénale [11]. MR-proANP possède des caractéristiques équivalentes au BNP pour le pronostic des insuffisants cardiaques (aire sous la courbe ROC 0,88 *versus* 0,92). Un seuil de 147 pmol/L est pertinent pour le diagnostic d'ICA, avec une sensibilité de 90 % mais une faible spécificité (68 %) [12]. Dans une étude sur 281 patients dyspnéiques aux urgences [13], MR-proANP et BNP possédaient une aire sous la courbe ROC de 0,92 ( $p = 0,79$ ) pour déterminer la présence d'une ICA pour un seuil de 206 pmol/L. Dans l'étude BACH s'intéressant aux patients ( $n = 1\ 641$ ) des urgences avec dyspnée aiguë, la performance diagnostique MR-proANP (seuil : 120 pmol/L) équivaut à celle du BNP et garde un intérêt diagnostique chez les insuffisants rénaux, obèses, âgés, ou chez les patients dont les valeurs de BNP ou NT-proBNP sont dans la zone d'incertitude [14]. De plus, il apporte une information supplémentaire pronostique, en plus du BNP et du NT-proBNP. Une autre étude nuance ces résultats, MR-proANP n'étant pas meilleur que BNP et NT-proBNP chez l'insuffisant rénal [15]. De plus, le seuil de MR-proANP était beaucoup plus élevé dans cette population particulière âgée (60 % avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min/m<sup>2</sup>) : seuil à 318 pmol/L, avec une sensibilité de 69 % et une spécificité de 80 %.

## MR-proANP et infection

Des résultats récents suggèrent l'intérêt du MR-proANP pour évaluer le pronostic des patients infectés. En effet, MR-proANP pourrait à la fois témoigner du déséquilibre des comorbidités, notamment cardiaque, et de l'impact du microorganisme responsable de l'infection. Ainsi, la concentration de MR-proANP est plus élevée lors d'une bactériémie chez les patients souffrant

de pneumonie aiguë communautaire (PAC) ou de pyélonéphrite aiguë [16, 17]. Dans le sepsis et les PAC, MR-proANP est mieux corrélé que la procalcitonine et la C-réactive protéine au niveau de sévérité [18], au besoin d'hospitalisation [19], à la survenue de complications [20, 21] et notamment à la mortalité [22]. La signification de MR-proANP est cependant incertaine dans ce contexte, reflet du poids des comorbidités notamment cardiovasculaires, de la charge microbienne, ou de l'association de ces deux paramètres [16, 17].

---

## Conclusion

Leurs performances diagnostique et pronostique font des peptides natriurétiques des outils majeurs à disposition de l'urgentiste, qu'il convient d'utiliser avec discernement et en connaissant leurs limites. La découverte récente de nouveaux membres complexifie le rôle de chacun de ces partenaires, mais constitue une source de progrès futurs dans la compréhension, le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque, notamment dans le contexte de l'urgence. Il relève du rôle des cliniciens de définir quelle sera la place de MR-proANP dans les stratégies de prise en charge.

## Références

1. de Bold A (1985) Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science* 230: 767-70
2. Scott NJ, Ellmers LJ, Lainchbury JG, *et al.* (2009) Influence of natriuretic peptide receptor-1 on survival and cardiac hypertrophy during development. *Biochim Biophys Acta* 1792: 1175-84
3. Suttner SW, Boldt J (2004) Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care* 10: 336-41
4. Jourdain P, Lefèvre G, Oddoze C, *et al.* (2009) [NT-proBNP in practice: from chemistry to medicine]. *Ann Biol Clin* 67: 255-71
5. Vesely DL (2002) Atrial natriuretic peptide prohormone gene expression: hormones and diseases that upregulate its expression. *IUBMB Life* 53: 153-9
6. Vollmar AM, Schulz R (1995) Expression and differential regulation of natriuretic peptides in mouse macrophages. *J Clin Invest* 95:2442-50
7. Ruskoaho H (2003) Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 24: 341-56
8. Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH (1999) Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin Sci* 97: 689-95
9. Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A (2004) Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chem* 50: 234-6
10. Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, *et al.* (2006) Midregional pro-A-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart

- failure in short-of-breath patients: comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP. *Clin Chem* 52: 827-31
11. Von Haehling S, Jankowska EA, Morgenthaler NG, *et al.* (2007) Comparison of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide With N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Predicting Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 50: 1973-80
  12. Dieplinger B, Januzzi JL Jr, Steinmair M, *et al.* (2009) Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma--the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta* 409: 33-40
  13. Potocki M, Breidhardt T, Reichlin T, *et al.* (2010) Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *J Intern Med* 267: 119-29
  14. Maisel A, Mueller C, Nowak R, *et al.* (2010) Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 55: 2062-76
  15. Chenevier-Gobeaux C, Guerin S, André S, *et al.* (2010) Mid-Regional pro-Atrial Natriuretic Peptide for the Diagnosis of Cardiac-Related Dyspnea According to Renal Function in the Emergency Department: A Comparison with B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal pro-BNP. *Clin Chem* 56: 1708-17
  16. Guinard-Barbier S, Grabar S, Chenevier-Gobeaux C, *et al.* (2011) Is Mid Regional pro-Atrial Natriuretic Peptide (MRproANP) an Accurate Marker of Bacteraemia in Pyelonephritis? *Biomarkers* 16: 355-63
  17. Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, *et al.* (2005) Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score : an observational study. *Critical Care* 9: R37-45
  18. Claessens YE, Mathevon T, Kierzek G, *et al.* (2010) Accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide to guide site of care of community-acquired pneumonia. *Int Care Med* 36: 799-809
  19. Prat C, Lacombe A, Dominguez J, *et al.* (2007) Midregional pro-atrial natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia. *J Infect* 55: 400-7
  20. Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Suttrop N, Welte T; CAPNETZ Study Group (2010) Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia : results from the German Competence Network CAPNETZ. *Thorax* 65: 208-14
  21. Masiá M, Papassotiropoulos J, Morgenthaler NG, *et al.* (2007) Midregional Pro-A-Type Natriuretic peptide and Carboxy-Terminal Provasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia. *Clin Chem* 53: 2193-201
  22. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, *et al.* (2002) Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J* 144: 1102-8

## Génétique et lieu de synthèse du NT-proBNP

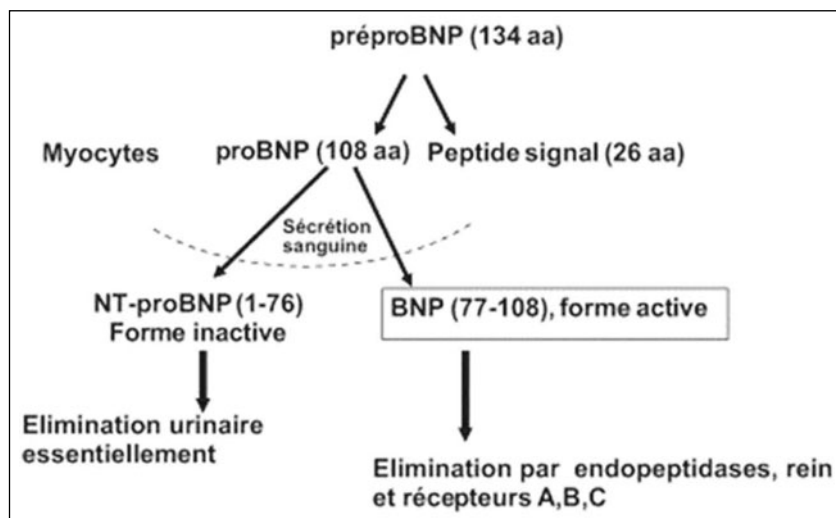
Présent chez la plupart des mammifères, le gène codant pour le BNP est situé sur le chromosome 1 (1p36.2) et se compose de 3 exons et de 2 introns chez l'Homme. Ce gène code une protéine de 134 acides aminés (AA), le pré-proBNP<sub>1-134</sub>. Ce précurseur est transformé par clivage enzymatique de son peptide signal (26 AA) en proBNP<sub>1-108</sub> (108 AA), une glycoprotéine O-glycosylée. Une nouvelle phase de maturation nécessitant l'action de protéases, la furine et la corine, génère de façon équimoléculaire d'une part, une partie C terminale, une holoprotéine, le BNP<sub>1-32</sub> (32AA) et, d'autre part, une partie N terminale, glycoprotéine de 76 AA, le NT-proBNP<sub>1-76</sub>, sans action physiologique connue à ce jour. La libération du BNP dans le flux sanguin par les myocytes, essentiellement ventriculaires gauches, est exclusivement régulée par la modulation de sa synthèse au niveau transcriptionnel, et non par le contrôle de l'exocytose de protéines déjà produites et stockées au niveau vésiculaire. Au niveau auriculaire, des vésicules de stockage sont décrites, mais participent peu à la libération du BNP dans le flux sanguin. La sécrétion sanguine implique une néosynthèse de BNP/NT-proBNP lors d'une stimulation, et donc un temps de latence pour les voir apparaître dans le sang.

## Concentrations plasmatiques

Après la synthèse du précurseur intracellulaire, le proBNP<sub>1-108</sub>, des quantités variables de BNP, de NTproBNP et de proBNP<sub>1-108</sub> sont retrouvées dans la circulation sanguine (fig. 1). Le proBNP<sub>1-108</sub> comme le NT-proBNP<sub>1-76</sub> n'a pas d'activité biologique connue.

Les dosages du NT-proBNP détectent un ensemble de plusieurs peptides dont le précurseur, le proBNP<sub>1-108</sub> (fig. 1). Dans le sang, ses concentrations sont cinq à dix fois supérieures au BNP. Les sécrétions de BNP et NT-proBNP sont pulsatiles, expliquant des variations intra-individuelles de concentration de 30 % à 50 % pour le BNP chez le sujet sain comme chez l'insuffisant cardiaque [1]. Cette variabilité doit être prise en compte pour interpréter les valeurs itératives du NT-proBNP.

Les valeurs de référence sont chez les sujets âgés du fait de l'hypertrophie physiologique du ventricule gauche. En conséquence, les seuils doivent être adaptés à l'âge. Quel que soit l'âge, la valeur d'exclusion du diagnostic d'insuffisance cardiaque est 300 pg/mL, et la valeur de certitude de 450 pg/mL pour les patients de moins de 50 ans, 900 pg/mL entre 50-75 ans et > 1 800 pg/mL au-delà de 75 ans [2, 3]. D'autres situations modifient les concentrations de NT-proBNP : les concentrations augmentent chez la femme sans que cela affecte les performances diagnostiques et sont inversement corrélées à l'indice de masse corporel et donc diminuées en cas d'obésité. Néanmoins, en dehors de l'âge, ni le poids, ni le sexe, ni une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine  $\geq 60$  mL/min) ne modifieraient vraiment les valeurs seuils de NT-proBNP. En revanche, comme pour le BNP, une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 60$  mL/min/m<sup>2</sup>) augmente la valeur seuil du NT-proBNP sans pour autant modifier de façon majeure la performance diagnostique [4, 5]. Il existe peu de données pour des clairances inférieures à 30 mL/min/m<sup>2</sup>.



**Fig. 1** – Synthèse du B-type natriuretic peptide et du NT-proBNP.

## Élimination, demi-vie et rôle physiologique

La physiologie des facteurs natriurétiques est schématiquement résumée dans la figure 2. Le NT-proBNP a une demi-vie classiquement estimée à 60-120 minutes et n'a aucune activité physiologique, contrairement au BNP. Le NT-proBNP est exclusivement éliminé par le rein.

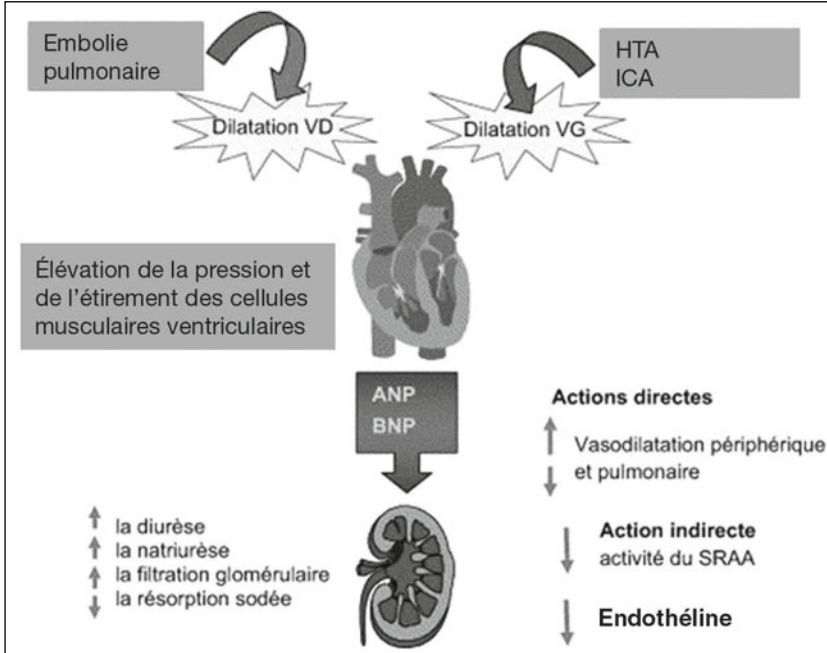


Fig. 2 – Rôle physiologique du facteur natriurétique de type B.

## Spécificités biochimiques et méthodes de dosage

Une hémolyse modérée ne modifie pas les valeurs des peptides natriurétiques quelle que soit la méthode de dosage employée. Les différentes techniques de dosage (tableau I) du NT-proBNP reposent sur les mêmes anticorps et le même calibrant (Roche), les résultats du dosage de ce peptide sont donc comparables chez un même patient d'un laboratoire à l'autre. Le dosage peut se faire sur sérum ou plasma. Des éléments analytiques suggèrent un intérêt pour le dosage du NT-proBNP comparativement au BNP : le NT-proBNP présenterait une meilleure stabilité dans le temps [6] et une plus grande précision analytique aux concentrations



physiologiques et pathologiques (coefficient de variation inférieur de 3-5 % par rapport à celles du BNP) [7].

**Tableau I** – Performances analytiques des différentes méthodes de dosage du NT-proBNP

	Domaine de mesure	Limite de détection	Sensibilité fonctionnelle (CV 20 %) en ng/L
VITROS, OCD	5-35 000 pg/mL	4,29	< 10
VIDAS, biomérieux	20-25 000 pg/mL	< 20	< 50
ELECSYS, RocheDiagnostic	5 à 35 000 pg/mL	5	50
COBAS H232, RocheDiagnostic	60-9 000 pg/mL		60
XPAND, Siemens (Dade)	10-30 000 pg/mL	< 10	< 30
DIMENSION VISTA, Siemens	5 à 35 000 pg/mL	< 5	< 30
TRIAGE, Alère	5 à 5 000 pg/mL	< 5	?
CENTAUR, Advia	2 à 5 000 pg/mL	< 2	2,5
ACCESS, Beckman Coulter	0 à 5 000 pg/mL	1	?
AQT90 FLEX, Radiometer	12-35 000 pg/mL	12	73 à 10 %

Les méthodes de dosage délocalisé permettent l'obtention rapide des valeurs de NT-proBNP. Leurs qualités analytiques (coefficient de variation >10 %) est moindre, mais leur rendu rapide permettrait une évaluation diagnostique, une prise en charge optimisée et une orientation précoce du patient, dans les petites structures d'urgence intra-hospitalières et aussi en pré-hospitalier.

## Les limites du NT-proBNP

Un taux élevé de NT-proBNP permet de détecter la « part cardiaque » chez des patients dyspnéiques. Chez les patients âgés, plusieurs causes de dyspnées sont possibles. Une augmentation des valeurs de NT-proBNP n'élimine pas une cause associée. Le NT-proBNP ne préjuge pas du mécanisme de la cardiopathie. Il est important de connaître les rares situations où le NT-proBNP peut être pris en défaut :

- l'OAPc « flash » : l'œdème pulmonaire est de survenue suraiguë avant que le NT-proBNP ne soit sécrété dans la circulation sanguine (une heure environ) ;

- les autres causes d'élévation du NT-proBNP (tableau II) ;
- chez un patient insuffisant cardiaque chronique qui se présente avec une dyspnée aiguë, une augmentation de plus de 50 % du taux de base de NT-proBNP serait un argument fort pour une insuffisance cardiaque aiguë ;
- dans la zone grise (15-20 % des patients), il faut se rappeler que l'insuffisance cardiaque aiguë reste la principale cause de la dyspnée (60 %).

**Tableau II** – Causes d'augmentation du NT-proBNP en dehors de l'insuffisance cardiaque

Pathologie pulmonaire aiguë et chronique avec retentissement ventriculaire droit (embolie pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire sévère)
Valvulopathies (RA, RM, IM)
Hypertrophie ventriculaire gauche primitive et secondaire
Insuffisance rénale
Arythmie, surtout fibrillation auriculaire
Sepsis grave (choc septique et sepsis sévère) et myocardite
Ischémie myocardique aiguë
Insuffisance cardiaque systolique chronique (augmentation modérée en l'absence de décompensation aiguë)
Endocrinopathies : hyperthyroïdie, maladie de Cushing ou prise de glucocorticoïdes, hyperaldostérionisme primaire ou maladie d'Addison, diabète (microalbuminurie, dysfonction autonome)
État de choc non septique
Cirrhose hépatique avec ascite
Syndrome paranéoplasique, chimiothérapie cardiotoxique
Hémorragie sous-arachnoïdienne ou accident vasculaire cérébral

## Conclusion

Le NT-proBNP, fraction N-terminale, n'a aucune action physiologique. C'est un excellent marqueur de l'insuffisance cardiaque gauche en situation d'urgence. En pratique, lorsque la cause de la dyspnée ne semble pas évidente, il est logique de proposer dès les urgences ou en pré-hospitalier, un dosage. Le NT-proBNP permet d'améliorer la morbidité et les coûts des patients admis pour dyspnée aiguë. Un taux supérieur à 2 000 pg/mL confirmerait l'ICA, alors qu'un taux inférieur à 500 pg/mL infirmerait le diagnostic.

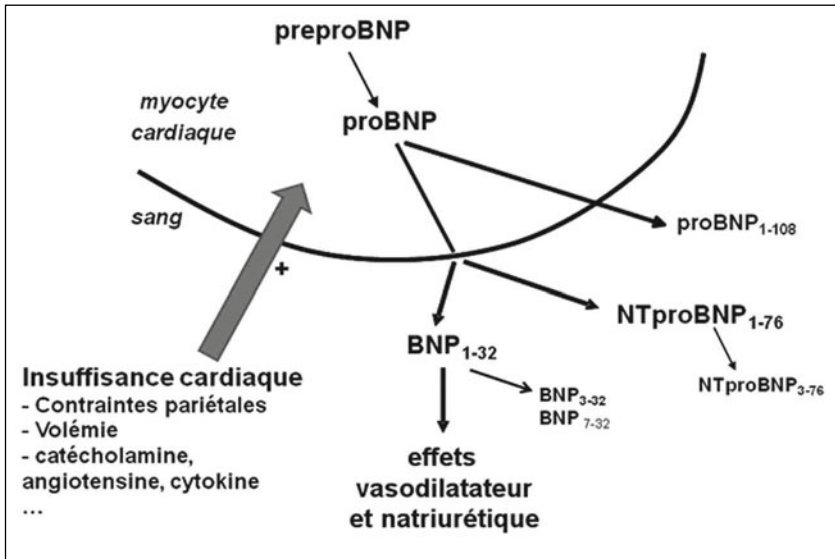
## Références

1. Bentzen H, Pedersen RS, Pedersen HB, *et al.* (2003) Abnormal rhythmic oscillations of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in heart failure. *Clin Sci (Lond)* 104: 303-12
2. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, *et al.* (2006) NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 27: 330-7
3. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, *et al.* (2005) The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 95: 948-54
4. Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, *et al.* (2005) Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). *Clin Chim Acta* 361: 167-75
5. Ray P, Arthaud M, Birolleau S, *et al.* (2005) Comparison of brain natriuretic peptide and probrain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in patients aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 53: 643-8
6. Yeo KT, Wu AH, Apple FS, *et al.* (2003) Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 338: 107-15
7. Rawlins ML, Owen WE, Roberts WL (2005) Performance characteristics of four automated natriuretic peptide assays. *Am J Clin Pathol* 123: 439-45

## Lieu de synthèse

Les peptides natriurétiques forment une famille dont les deux principaux membres sont l'ANP – *Atrial Natriuretic Peptide* ou peptide natriurétique de type A – et le BNP – peptide natriurétique de type B [1, 2]. Historiquement l'ANP ou ANF fut le premier mis en évidence de granulations dans l'oreillette et de propriétés natriurétiques des extraits de ces oreillettes quand ils étaient injectés chez l'animal. Ensuite, le BNP fut isolé via son ARN à partir d'une banque d'ADNc issu de tissu cérébral de porc, d'où la dénomination abusive de *Brain Natriuretic Peptide* que certains ont employés pendant plusieurs années. Ces peptides sont en fait synthétisés essentiellement par le tissu cardiaque, surtout par les cardiomyocytes (fig. 1). Le pré-proBNP est synthétisé dans la paroi ventriculaire, puis transformé en proBNP par clivage d'un petit peptide de 26 acides aminés. Contrairement à l'ANP, il n'y a pas de stockage pour le proBNP. C'est lors de sa sécrétion dans la circulation que le proBNP est clivé par une enzyme (furine/corine) en deux fragments : le fragment N terminal ou NT-proBNP<sub>1-76</sub>, biologiquement inactif et le BNP<sub>77-108</sub>, doué d'une activité biologique. La régulation enzymatique de ce clivage ou maturation est très mal connue. À noter que du proBNP non clivé est également relargué dans la circulation et en quantité significative, voire supérieure aux fragments BNP et NTproBNP [3]. L'absence de vésicule de stockage suggère une régulation transcriptionnelle. Chez un individu normal, les taux de BNP sont donc faibles, le plus souvent < 10 pg/mL.

La synthèse et la sécrétion des peptides nécessitent un délai de 2-4 heures. Dans des expériences sur cardiomyocytes isolés, l'hypoxie et plusieurs hormones (angiotensine II, endothéline 1,



**Fig. 1** – Synthèse et sécrétion des peptides natriurétiques de type B.

catécholamines) stimulent sa sécrétion. Les effets physiologiques du BNP sont, comme l'ANP, natriurétiques et vasodilatateurs [1, 2]. Ces effets sont médiés par des récepteurs NPR-A et B au niveau des tubules rénaux et des vaisseaux et par la voie du GMP cyclique. Ils inhibent le système rénine-angiotensine et le métabolisme des catécholamines. Ils ont des effets trophiques sur les tissus cardiaques et vasculaires.

### **Demi-vie, cinétique, élimination**

Le BNP est épuré de la circulation par deux mécanismes : internalisation à l'intérieur des cellules par un récepteur NPR-C dit de clairance puis dégradation par une endopeptidase neutre ancrée à la surface des cellules endothéliales, et élimination par voie rénale. La demi-vie du BNP n'est que de 20 minutes.

### **Méthodes de dosage**

Le BNP est actuellement dosé par une technique immunométrique de type sandwich. Les fournisseurs de kits proposent plusieurs tests qui utilisent des anticorps reconnaissant des épitopes différents ; ces tests ne sont donc pas équivalents entre eux

et donneront des valeurs différentes pour un même prélèvement. Cette absence de standardisation explique qu'il est fortement recommandé au patient que ses dosages soient faits par le même laboratoire. Le résultat est rendu très rapidement et il existe même un kit de dosage délocalisé Triage®. La précision analytique (coefficient de variation) varie de 5 à 10 % selon les tests, acceptable dans le cadre du diagnostic aux urgences. S'y ajoutent d'autres sources de variation plus liées au patient et qui importent pour le suivi d'un insuffisant cardiaque. Ainsi, il est conseillé de ne tenir compte que de variations supérieures à 30-40 % pour considérer que cela a une pertinence clinique [4]. À noter enfin que le dosage du BNP n'est pas spécifique du BNP<sub>1-32</sub> car les anticorps fixent également le proBNP et les formes dégradées du BNP.

Le BNP et la fiabilité de ses dosages en font un biomarqueur majeur, notamment de l'insuffisance cardiaque [2]. Leurs taux sanguins augmentent en effet en cas de stress myocardique, de dysfonction cardiaque, d'insuffisance cardiaque (fig. 2). Plusieurs facteurs influent sur la synthèse de BNP, tels que la masse ventriculaire, le degré d'étirement de la paroi ventriculaire, l'angiotensine, les catécholamines. Les taux sont corrélés à la sévérité de l'insuffisance cardiaque, à l'importance de la dysfonction ventriculaire gauche, à l'augmentation des pressions de remplissage ventriculaire et surtout aux contraintes pariétales ventriculaires gauches [5].

De nombreux paramètres doivent être pris en compte dans l'interprétation clinique de ces dosages [6] (tableau I). L'existence d'une pathologie cardiaque avec dilatation et/ou hypertrophie ventriculaire et/ou atriale augmente les taux sanguins, en dehors de toute insuffisance cardiaque clinique ou même dysfonction VG évidente. La synthèse et la sécrétion des peptides nécessitant un délai de quelques heures, un OAP hypertensif « flash » ou suraigu ne s'accompagnera pas immédiatement d'une augmentation des taux sanguins.

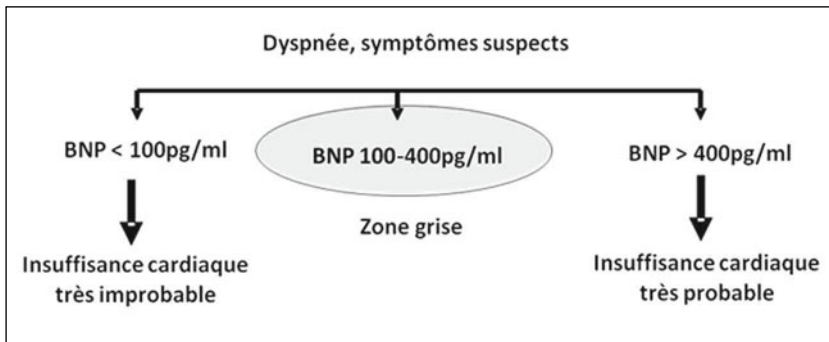


Fig. 2 – Algorithme décisionnel pour l'utilisation du dosage du BNP en cas de dyspnée.

**Tableau I** – Facteurs interférant avec les taux plasmatiques de BNP et de NT-proBNP

Majoration des taux de BNP	Minoration des taux de BNP
Dysfonction ventriculaire gauche, augmentation de la volémie, hypertrophie ventriculaire gauche	Traitement de l'insuffisance cardiaque
Dysfonction ventriculaire droite (embolie pulmonaire, HTAP primitive), emphysème	Obésité
AC/FA isolée	
Viellissement surtout chez les femmes	
Insuffisance rénale	
Inflammation sévère, sepsis	
Hypoxie	

## Situations cliniques où le BNP s'élève

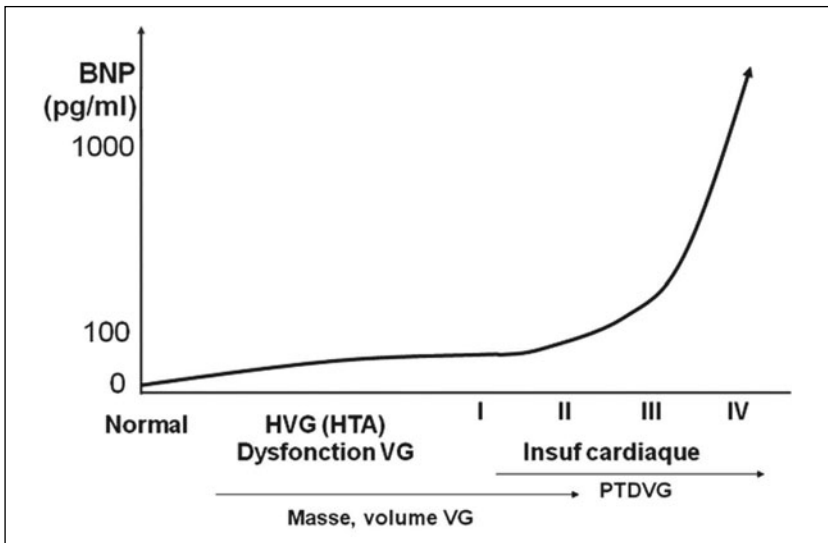
Le taux de BNP augmente essentiellement dans l'insuffisance cardiaque mais pas seulement. Le BNP est sécrété par le ventricule droit et peut donc augmenter dans l'embolie pulmonaire sévère, l'hypertension artérielle pulmonaire ou l'emphysème décompensé, indépendamment de toute dysfonction ventriculaire gauche associée. Éliminés en partie par le rein, les taux sanguins augmentent dans l'insuffisance rénale. Ceci n'annule pas la valeur diagnostique du dosage mais doit être pris en compte au moins en cas de clairance < 30 mL/min. Les taux sanguins augmentent modérément avec l'âge et de façon plus marquée chez les femmes pour des raisons mal connues. Une étude a montré que plus de 25 % des femmes âgées de plus de 75 ans, indemnes de pathologies cardiovasculaires, avaient des taux de BNP supérieurs à 100 pg/mL [7]. Le sepsis (sévere) peut induire une augmentation importante des concentrations, indépendamment de tout retentissement cardiaque démontrable. Les taux varient avec les modifications hémodynamiques induites par le traitement et peuvent diminuer, voire se normaliser, dans des délais très variables (24 heures à plusieurs mois). Enfin, le principal facteur interférant négativement avec les taux est l'obésité, pour des raisons encore mal élucidées [8]. Tous ces paramètres expliquent l'existence d'une zone grise de valeurs intermédiaires dans l'interprétation clinique du résultat, notamment à visée diagnostique (fig. 3).

## Indications cliniques

Le dosage du BNP peut être envisagé dans de nombreuses situations cliniques mais, actuellement, il n'est clairement recommandé que dans le cadre du diagnostic et de la stratification de l'insuffisance cardiaque :

– diagnostic de l'insuffisance cardiaque, notamment en situation aiguë, dans les services d'urgences : situation où le dosage du BNP a été très largement étudié et validé, notamment grâce à sa capacité à éliminer le diagnostic [9-13]. À côté des études observationnelles, seules quelques rares études randomisées ont essayé de démontrer que la réalisation du dosage avait réellement un impact médical ou médico-économique, et les méta-analyses de ces essais montrent un bénéfice finalement assez modeste [12, 14] ;

– dépistage d'une dysfonction ventriculaire ou d'une cardiopathie, stratification du risque et suivi de l'insuffisant cardiaque : et stratification du risque des embolies pulmonaires aiguës et des syndromes coronaires aigus [15-23].



**Fig. 3** – Évolution des taux de BNP en fonction de la gravité de l'atteinte cardiaque.

## Conclusion

Le dosage du BNP, hormone sécrétée par le cœur, s'est imposé sur une durée de temps relativement courte comme un biomarqueur pertinent dans tout le spectre des maladies cardiovasculaires et surtout dans l'insuffisance cardiaque. Son utilisation est notamment bien validée dans le diagnostic étiologique de la dyspnée. Le rendement clinique de son utilisation dépend néanmoins de la bonne compréhension par le clinicien des variables influençant les concentrations.



## Références

1. Levin ER, Gardner DG (1998) Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339: 321-8
2. Maisel A, *et al.* (2008) State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 10: 824-39
3. Lam CS, Burnett JC Jr, Costello-Boerrigter L, *et al.* (2007) Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. *J Am Coll Cardiol* 49: 1193-202
4. Bruins S, Fokkema MR, Römer JW, *et al.* (2004) High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem* 50: 2052-8
5. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, *et al.* (1998) Plasma Brain Natriuretic Peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 135: 825-32
6. Knudsen CW, Clopton P, Westheim A, *et al.* (2005) Predictors of elevated B-type natriuretic peptide concentrations in dyspneic patients without heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study. *Ann Emerg Med* 45: 573-80
7. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, *et al.* (2002) Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 40: 976-82
8. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, *et al.* (2004) Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med* 164: 2247-52
9. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM *et al.* (2002) For the Breathing Not Properly multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347: 161-7
10. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, *et al.* (2004) Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 350: 647-54
11. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ (2004) A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 164: 1978-84
12. Trinquart L, Ray P, Riou B, Teixeira A (2011) Natriuretic peptide testing in EDs for managing acute dyspnea: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 29: 757-67
13. ESC guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic Heart Failure 2008 (2008) *European Heart Journal* 29: 2388-442
14. Lam LL *et al.* (2010) Meta-analysis: effect of B-type natriuretic peptide testing on clinical outcomes in patients with acute dyspnea in the emergency setting. *Ann Intern Med* 153: 728-35
15. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB, *et al.* (2004) Is B-type natriuretic peptide a useful screening test for systolic dysfunction in patients with coronary disease. *Am J Med* 116: 509-16
16. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ (2003) Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 41:113-20
17. de Groote P, Dagorn J, Soudan B, *et al.* (2004) 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* 43: 1584-9

18. Logeart D, Thabut G, Jourdain P *et al.* (2004) PredischARGE B-Type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of readmission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 43: 635-41
19. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P (2005) How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 330: 625
20. PorapakkhAm P, PorapakkhAm P, Zimmet H, *et al.* (2010) B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 170: 507-14
21. Richards AM, Richard W, Troughton RW (2012) Use of Natriuretic Peptides to Guide and Monitor Heart Failure Therapy. *Clinical Chemistry* 58: 62-71
22. Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, *et al.* (2007) Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 33: 286-92
23. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, *et al.* (2001) The prognostic value of B-Type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 345: 1014-21

---

## Introduction

Les troponines I et T cardiaques (Tnc) depuis 1990 sont devenues des protéines incontournables non seulement pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde (IDM) mais aussi pour la stratification du risque, orientant alors vers une stratégie thérapeutique et une évaluation pronostique. Par leur sensibilité et spécificité, elles ont amené à une redéfinition de l'IDM, mais surtout à créer une entité, « le syndrome coronarien aigu » (SCA), où elles tiennent une place primordiale [1]. Elles sont le *gold standard* biochimique dans l'ischémie myocardique et la nécrose. Toute valeur supérieure au 99<sup>e</sup> percentile d'une population saine est signe d'une souffrance myocardique qu'elle soit mineure (micro-infarctus) ou majeure dans un contexte de douleur thoracique suspecte de SCA.

---

## Structure

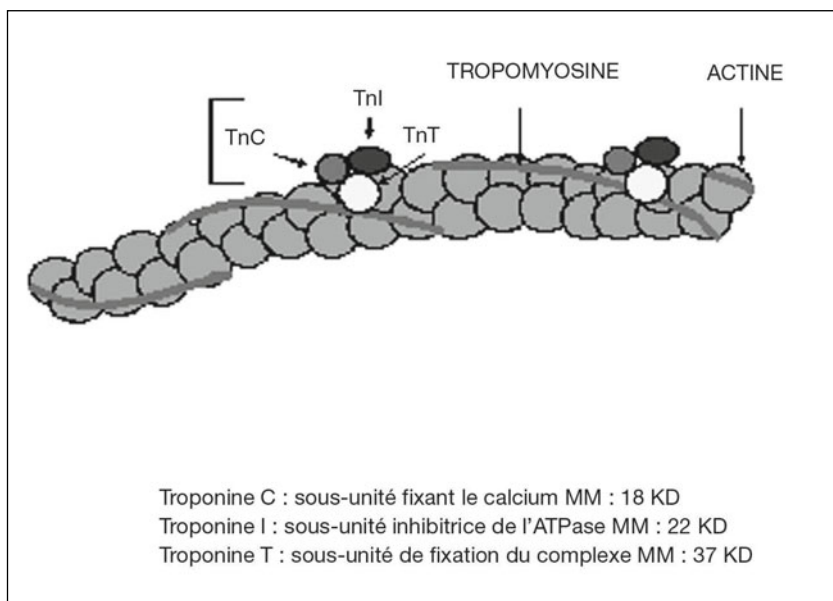
Les Tnc sont des protéines qui interviennent dans la régulation de la contraction des muscles striés aussi bien squelettiques que myocardiques [2]. On notera dans l'unité de base (fig. 1) l'interaction entre le « complexe troponine » et les filaments de troponomyosine et d'actine. Le complexe troponine est constitué de trois sous-unités de nature polypeptidique : troponine C, troponine I et troponine T :

- la troponine C, protéine de 116 acides aminés (aa) fixe le calcium nécessaire à la contraction. Elle ne présente pas d'isoforme spécifique à la cellule cardiaque et ne peut jouer un rôle dans le dépistage de la nécrose myocardique ;

– la troponine I, de structure globulaire, est la composante inhibitrice de l'ATPase de la tête de la myosine en l'absence de calcium. Elle est présente sous trois isoformes dont une isoforme cardiaque. Cette isoforme possède à sa partie N terminale non seulement 32 aa supplémentaires par rapport aux deux isoformes squelettiques, mais le reste de la protéine n'a qu'une homologie de structure de 60 % en moyenne avec les isoformes squelettiques. La zone entre le 30<sup>e</sup> et 110<sup>e</sup> aa présente une grande stabilité vis-à-vis de l'activité des protéases. La troponine I cardiaque (TnIc) a une très forte spécificité d'organe ;

– la troponine T, en présence de calcium, joue un rôle crucial dans la fixation du complexe troponine-tropomyosine sur l'actine. C'est une molécule hétérogène, ayant une isoforme cardiaque (TnTc, 287 aa) et des isoformes squelettiques. Il existe 90 % d'homologie entre les différentes isoformes et la spécificité d'organe ne porte que sur 6 à 11 acides aminés. La molécule présente une assez grande stabilité vis-à-vis des protéases circulantes.

En dehors du complexe troponine, les sous-unités existent à l'état libre dans le cytosol mais en très faible quantité (3 % pour TnIc et 5 % pour TnTc).



**Fig. 1** – Le complexe troponine.

## Aspects moléculaires et génétiques

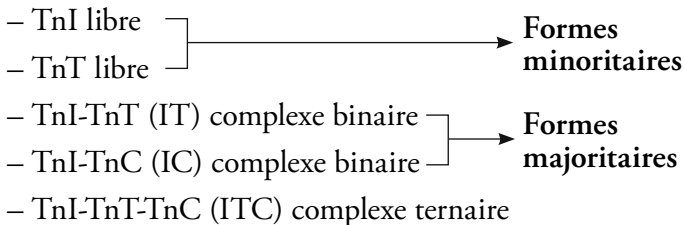
Huit gènes codant les troponines humaines ont été identifiés. Concernant les troponines exprimées au niveau du muscle cardiaque, un gène *TNNI 3* (localisation chromosomique 19p15.5) code spécifiquement la TnIc, un autre gène *TNNT2* (localisation chromosomique 1q32) code spécifiquement la TnTc. Quant à la troponine C, un même gène *TNNC1* (localisation chromosomique 3p14.3-p21.3) code à la fois pour le muscle cardiaque et les fibres lentes squelettiques [3].

La TnT peut avoir une à quatre isoformes exprimées dans le muscle cardiaque. Elles ne sont pas toutes exprimées dans le cœur adulte, la majoritaire dans ce cas est la TnT3 ; TnT2 uniquement fœtale est peu exprimée, alors que TnT1 est la forme majoritaire lors de la vie fœtale. TnT4 exprimée également dans le cœur fœtal est ré-exprimée dans des états physiopathologiques qui affectent la fonction cardiaque [4].

## Formes circulantes

En l'absence de dommage cellulaire myocardique, les troponines cardiaques sont absentes de la circulation générale ou à l'état de trace selon les sensibilités des méthodes de dosage.

1. Les formes circulantes relarguées après nécrose myocardique sont variables en fonction de l'intensité de la nécrose [5] : la troponine est spécifique du myocarde, mais pas de la thrombose coronaire.

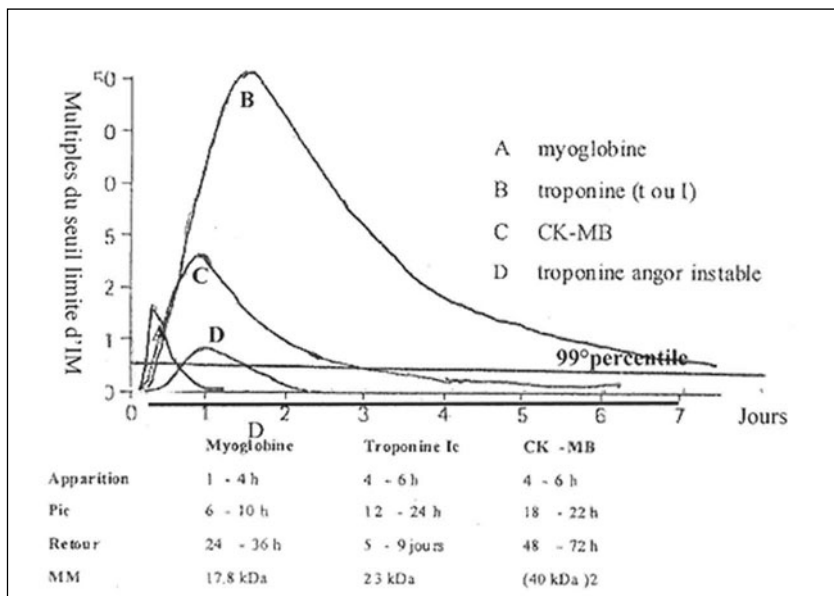


2. De plus, chacun de ces éléments peut exister sous formes plus ou moins glycosylées, oxydées, phosphorylées et des formes dégradées dues à l'action de protéases dans les tissus nécrosés ou dans la circulation. Cette diversité de formes circulantes est une des difficultés rencontrées lors d'essais de standardisation des méthodes de dosage.

## Cinétique

Les cinétiques de libération lors de l'ischémie myocardique sont voisines pour les deux isoformes cardiaques TnIc et TnTc. La figure 2 représente la cinétique comparative de l'isoforme MB de la créatine kinase et de la myoglobine (longtemps utilisé dans le diagnostic de l'infarctus) aux troponines « courantes » non « hyper/ultra-sensibles ». En effet, du fait de sa petite taille, la myoglobine s'élève dans le sang dans les 2 à 4 heures après la douleur thoracique alors que la troponine n'est détectée qu'entre 4 à 6 heures. Le retour au-dessous du seuil de normalité est lent, 5 à 9 jours après un IDM. Cette caractéristique augmente la fenêtre diagnostique de l'IDM [6].

Ce qui caractérise le SCA, par rapport aux autres pathologies avec augmentation de troponine, c'est la cinétique de libération et de clairance de ce marqueur en présence de symptômes ischémiques avec suspicion de SCA. Il est nécessaire d'avoir recours à deux dosages successifs lorsque le premier dosage est réalisé trop précocement par rapport à la douleur thoracique. Classiquement, toute variation entre deux dosages consécutifs supérieure à 20 % est significative d'une modification de l'état du patient [7]. Les progrès analytiques permettent à l'heure actuelle avec l'utilisation des nouveaux réactifs de détecter des taux faibles de Tnc circulantes (*cf.* chapitre 14).



**Fig. 2** – Cinétique de libération des marqueurs biologiques dans l'infarctus du myocarde (d'après WUU, 1999).

## Intérêts des Tnc en pathologie

### Dans le SCA

Les Tnc en plus de leur importance dans le diagnostic de l'IDM ont un rôle aux différents stades du SCA, surtout dans les SCA sans susdécalage du segment ST à l'électrocardiogramme, mais aussi un rôle dans la stratification du risque et un rôle pronostique [8-10]. Lors d'une douleur thoracique, un taux (ou deux taux successifs si nécessaire) normal n'exclut pas un SCA (angor instable), mais simplement un IDM et classe le patient à bas risque de complication cardiovasculaire à moyen terme.

### Autres causes possibles d'élévation des Tnc en dehors du SCA

Le tableau I résume les différentes situations cliniques où les Tnc peuvent s'élever. Dans ce cas, les cinétiques sont différentes, les concentrations sont faibles et on n'observe pas de variations rapides entre deux prélèvements (schématiquement faible élévation à la fois en valeur absolue et sur deux prélèvements successifs le plus souvent). Néanmoins, la présence de Tnc signe toujours une souffrance du myocarde dont il faudra diagnostiquer l'origine et est toujours associée à un mauvais pronostic, quelle que soit la cause.

**Tableau I** – Situations cliniques responsables d'élévation de la troponine.

Insuffisance cardiaque aiguë ou chronique
Chirurgie cardiaque
Dissection aortique, valvulopathie aortique, myocardiopathie hypertrophique
Contusion cardiaque, ablation, stimulation, cardioversion, biopsie endomyocardique
Myopéricardite
Poussée hypertensive
Tachycardie, AC/FA ou bradycardie
Embolie pulmonaire
Hypothyroïdie
Insuffisance rénale aiguë ou chronique
AVC ou hémorragie méningée
Maladies infiltratives : amylose, hémocromatose, sarcoïdose, sclérodermie
Toxicité : adriamycine, 5FU, herceptine, venin de serpent
Sepsis sévère
Insuffisance respiratoire sévère, exacerbation de BPCO, SDRA
Brûlure > à 30 % de la surface corporelle
Rhabdomyolyse, chute de la personne âgée

## Méthodes de dosage

Ce sont des méthodes immuno-enzymatiques de type sandwich. Selon les techniques, le complexe formé peut être révélé soit par luminescence, fluorescence ou colorimétrie [11].

## Nature du prélèvement

Elle dépend de la méthode choisie, il faut donc se référer aux recommandations des fabricants, normalement plasma hépariné et sérum conviennent mais les valeurs de référence peuvent alors dépendre de la nature du prélèvement. Certains systèmes travaillent sur sang total. Les Tnc sont stables plusieurs heures à température du laboratoire de même qu'à 4 °C ou après congélation.

## Différents kits

*La troponine T.* Une seule société commercialise les anticorps (Roche Diagnostics). Actuellement, la méthode dite de « 3<sup>e</sup> génération » est sensible (limite de sensibilité 0,01 ng/mL) et spécifique. Chez les sujets sains, les valeurs sont inférieures à 0,04 ng/mL. La valeur de 0,1 ng/mL est recommandée comme valeur seuil clinique par le fabricant.

*La troponine I.* Beaucoup de sociétés la commercialisent et il existe un vrai problème de standardisation, les valeurs variant de 2 à 20 selon les sociétés. Actuellement, une standardisation de l'étalon est faite. Pour les anticorps utilisés, la nature des épitopes choisis comme site antigénique est aussi d'une grande importance. La préférence se porte sur des épitopes se situant entre le 30<sup>e</sup> et 110<sup>e</sup> aa, partie la plus stable de la molécule.

Chaque technique de TnIc devrait avoir un seuil de sensibilité très bas, être définie par une limite supérieure de référence égale au 99<sup>e</sup> percentile de la distribution d'une population dite normale, avec un coefficient de variation inférieur à 10 % à ce seuil décisionnel (Consensus ESC/ACC) [1]. Actuellement, en pratique, peu de kits répondent à ces exigences, seules les troponines ultrasensibles doivent y répondre. Le seuil décisionnel donné par les laboratoires d'analyses médicales doit correspondre à la concentration de troponine pour laquelle leur méthode a une répétabilité inférieure ou égale à 10 %. Chaque méthode a donc sa propre valeur seuil qui doit être fournie par le biologiste.

Toutes les méthodes d'immuno-analyse peuvent être sujettes à des réactions faussement positives ou faussement négatives dues à la présence dans le sérum des patients d'anticorps hétérophiles ou



**Tableau II** – Caractéristiques analytiques des dosages de troponine cardiaque disponibles en décembre 20010 (d'après International Federation of Clinical Chemistry).

Fournisseur	Analyseur	99 <sup>e</sup> percentile (ng/L)	CV 10 % (ng/L)	Épitopes reconnus	Système de quantification
Abbott	AxSYM ADV	40	160	C: 87-91, 41-49; D: 24-40	Phosphatase alcaline
Abbott	Architect	28	32	C: 87-91, 24-40; D: 41-49	Acridinium
Abbott	i-STAT	80	100	C: 41-49, 88-91; D: 28-39, 62-78	Phosphatase alcaline
Alere	Triage SOB	non déterminé	no	C: NA; D: 27-40	Fluorophore
Beckman Coulter	Access Accu	40	60	C: 41-49; D: 24-40	Phosphatase alcaline
bioMérieux	Vidas Ultra	10	110	C: 41-49, 22-29; D: 87-91, 7B9	Phosphatase alcaline
Ortho	Vitros ECi ES	34	34	C: 24-40, 41-49; D: 87-91	Peroxydase
Radiometer	AQT90 FLEX TnI	23	39	C: 41-49, 190-196; D: 137-149	Europium
Radiometer	AQT90 FLEX TnT	17	25	C: 125-131; D: 136-147	Europium
Roche cTnT	Cardiac Reader	non déterminé	non communiqué	C: 125-131; D: 136-147	Particules d'or
Roche TnT (4 <sup>e</sup> gen.)	E 170 / E 601 / 602				
	E 2010/cobas e 411 /	160	300	C: 87-91, 190-196; D: 23-29, 27-43	Ruthénium
Roche hs-TnT	E 170 / E 601 / 602				
	E 2010/ E 411 /	14	13	C: 125-131; D: 136-147	Ruthénium

Tableau II – Suite

Fournisseur	Analyseur	99 <sup>e</sup> percentile (ng/L)	CV 10 % (ng/L)	Épitopes reconnus	Système de quantification
Siemens	Centaur Ultra	40	30	C: 41-49, 87-91; D: 27-40	Acridinium
Siemens	Dimension RxL	70	140	C: 27-32; D: 41-56	Phosphatase alcaline
Siemens	Dimension EXL	56	50	C: 27-32; D: 41-56	Chemiluminescence
Siemens	Immulite 2500 STAT	200	420	C: 87-91; D: 27-40	Phosphatase alcaline
Siemens	Immulite 1000 Turbo	non communiqué	640	C: 87-91; D: 27-40	Phosphatase alcaline
Siemens	Stratus CS	70	60	C: 27-32; D: 41-56	Phosphatase alcaline
Siemens	VISTA	45	40	C: 27-32; D: 41-56	Chemiluminescence
Tosoh	ST AIA-PACK	60	non communiqué	C: 41-49; D: 87-91	Phosphatase alcaline
Beckman Coulter	Access hs-cTnI	8,6	8,6	C: 41-49; D: 24-40	Phosphatase alcaline

C : anticorps de capture

D : anticorps de détection

d'immun-complexes circulants [12]. C'est pourquoi il est important d'attirer l'attention sur la cinétique entre deux prélèvements, le patient étant alors son propre témoin. Des artifices sont utilisés par les fabricants pour diminuer ces interactions, mais ils sont parfois insuffisants. L'utilisation de plus en plus fréquente dans les traitements d'anticorps monoclonaux peut en être la cause et interférer sur les dosages immunologiques.

Le tableau II résume les différentes caractéristiques des trousses de Tnc fournies par les industriels d'après l'IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) en décembre 2010.

## Conclusion

Les troponines cardiaques jouent un rôle majeur pour la prise en charge des douleurs thoraciques, tant dans le diagnostic que dans la stratification du risque de SCA, mais aussi pour la prise en charge thérapeutique et le pronostic de la maladie.

## Références

1. The joint European society of cardiology / American College of Cardiology Committee (2000) Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36: 959-69
2. Filatov VL, Katrukha AG, Bulargina TV, *et al.* (1999) Troponin: structure, properties, and mechanism of functioning. *Biochemistry* 64: 969-85
3. Bhavsar PK, Brand NJ, Yacoub MH *et al.* (1999) Isolation and characterization of the human cardiac troponin I gene [TNNI 3] *Genomic* 57: 102-9
4. Perry SV (1998) Troponin T: genetics, properties and function. *J Muscle Res Cell Motil* 19: 575-602
5. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC (2001) Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 38: 423-49
6. MacRae A, Kavsak P, Lustig W, *et al.* (2006) Assessing the Requirement for the 6 Hour Interval between Specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Clin Chem* 52: 812-18
7. Wu AH, Ford L (1999) Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta* 284: 161-74
8. Wu AH, Apple FS, Gibler B, *et al.* (1999) National Academy of Clinical Biochemistry standard of laboratory practice/ recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery disease. *Clin Chem* 45: 1104-21
9. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, *et al.* (2000) ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines [Committee on management of patients with unstable angina]. *Circulation* 102: 1193-209

10. Kaul P, Newby LK, Fu Y, *et al.* (2003) Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 41: 371-80
11. Christenson RH, Dhu SH, Apple, *et al.* (2001) Standardization of cardiac troponin I assays: round robin of ten candidate reference materials. *Clin Chem* 47: 431-7
12. Ericksson S, Junikka M, Laitinen P, *et al.* (2003) Negative interference in cardiac troponin I immunoassays from a frequently occurring serum and plasma component. *Clin Chem* 49: 1095-104

---

## Généralités sur le marqueur

Depuis l'intégration du dosage de troponine à la définition universelle de l'infarctus du myocarde en 2007, ce biomarqueur (dans son isoforme I ou T cardiospécifique) est devenu le biomarqueur de référence de la nécrose cardiaque, et constitue un élément indispensable au diagnostic et pronostic des syndromes coronariens aigus (SCA) [1]. Initialement développés au début des années 1990, les différents dosages de troponine cardiaque I (cTnI) ou T (cTnT) ont évolué de génération en génération vers des méthodes de plus en plus sensibles. Plus récemment, les recommandations internationales ont préconisé d'utiliser la valeur du 99<sup>e</sup> percentile comme seuil décisionnel, avec une exigence analytique reposant sur une imprécision maximale tolérable de 10 % à ce seuil. Seuls les dosages qualifiés d'ultra- ou hyper-sensibles (US/HS) peuvent répondre à ces critères [2]. Ainsi, les dosages de troponine US/HS cumulent à la fois une grande spécificité cardiaque et une grande sensibilité pour le diagnostic de SCA, fait rare en matière de biomarqueurs. Toutefois, l'absence de standardisation des dosages entraîne une hétérogénéité des valeurs de référence [3].

---

## Génétique

Les troponines représentent un ensemble de trois protéines contractiles (troponine C, troponine I, troponine T) appartenant au complexe troponine-tropomyosine, complexe commun à tous les muscles striés et localisé au niveau du sarcoplasme de la cellule (*cf.* chapitre 13).

Lieu de synthèse

Les isoformes cardiaques cTnI et cTnT ne sont synthétisées que dans les myocytes cardiaques. Dans des conditions physiologiques et pathologiques, la cTnI et la cTnT peuvent subir des modifications post-traductionnelles dans le cardiomyocyte, telles que la phosphorylation et la protéolyse. Ces modifications post-traductionnelles ont été détectées, dans un nombre limité de cas, dans la circulation sanguine : formes dégradées, phosphorylées, oxydées. La composition et la distribution intracardiaque des différents marqueurs de nécrose sont indiquées dans le tableau I (d'après [4]).

Tableau I – Distribution intracardiaque des marqueurs de nécrose

	Au niveau tissulaire	Au niveau cellulaire	
	mg/g de tissu	% dans le sarcoplasme	% dans le cytosol
cTnI	4 – 6	96 - 97	3 - 4
cTnT	11	92 - 94	6 - 8
Myoglobine	24	0	100

Concentrations plasmatiques

Depuis l'avènement des méthodes de dosage US/HS, les concentrations circulantes de cTn chez les sujets sains sont détectables [5]. Ainsi, les valeurs usuelles sont plus basses et la proportion de prélèvements mesurables a augmenté. Contrairement aux méthodes de dosages de génération précédente, les méthodes US/HS permettent de déterminer avec précision (CV < 10 %) la valeur du 99<sup>e</sup> percentile de cTn circulante dans une population de référence (cf. tableau II, d'après [6]). Il est important de rappeler qu'a été décrite une différence de valeurs selon le sexe, et une influence significative (et positive) de l'âge et de la fonction rénale sur les valeurs de cTn US/HS, chez des sujets sains [5]. D'où l'importance d'établir ou de vérifier la valeur seuil de la méthode utilisée dans la population de référence la plus adaptée.

**Tableau II** – Offre industrielle pour le dosage quantitatif des troponines ultra/hyper-sensibles

Société	Automate	Type de cTn (I ou T)	Limite de détection	99 <sup>e</sup> percentile	CV au 99 <sup>e</sup> percentile
Beckman Coulter	Access	I	2 ng/L	8,6 ng/L	10 %
Roche Diagnostics	Elecsys, Modular E, Cobas	T	5 ng/L	14 ng/L	8 %
Siemens Healthcare	ADVIA Centaur	I	6 ng/L	40 ng/L	10 %
	Vista	I	15 ng/L	45 ng/L	10 %
Nanosphere*		I	0,2 ng/L	2,8 ng/L	9,5 %
Singulex*		I	0,09 ng/L	10,1 ng/L	9 %

CV, coefficient de variation ; \*, méthode rapportée par la littérature, non adaptée à l'urgence.

## Quelles sont les situations où le marqueur s'élève ?

La principale indication clinique dans le contexte des urgences est évidemment la douleur thoracique et la suspicion de maladie coronarienne sous toutes ses formes : angor stable, l'angor spastique (angor de Prinzmetal) et les SCA avérés (infarctus du myocarde avec ou sans onde Q, syndrome de menace, angor *de novo*, angor instable). Les indications ne diffèrent pas de celles de la cTn conventionnelle.

L'interprétation des dosages US/HS repose pleinement sur la notion d'élévation ou de variation entre deux prélèvements espacés de quelques heures [7]. Le profil de variation aiguë entre deux prélèvements est à différencier de celui observé en cas de pathologie chronique dans laquelle la cTn est supérieure au 99<sup>e</sup> percentile mais sans évolution cinétique [4].

## Principales causes d'augmentation de la cTn en dehors du SCA

Elles sont nombreuses : myocardite/péricardite, insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, hypertension artérielle, arythmies, chirurgie cardiaque, hypothyroïdie, états critiques, toxicité cardiaque liée à une thérapie anticancéreuse, chirurgie non cardiaque (en postopératoire), insuffisance rénale chronique,

amyloïdose, sepsis [5]. Dans certaines situations, le dosage de la cTn permet d'établir un pronostic (insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire...) ou d'apprécier l'atteinte myocardique (en cas d'intoxication au monoxyde de carbone, de contusion myocardique...). L'utilisation d'une cTn US/HS augmente la proportion de cTn positives trouvée dans un contexte de douleur thoracique en dehors d'une thrombose coronaire [8].

---

## Demi-vie, cinétique

Après un infarctus du myocarde, les concentrations sanguines de cTnT et cTnI mesurées par des méthodes US/HS s'élèvent après 2-3 heures (*versus* 4-6 heures avec des méthodes conventionnelles) [7]. Le délai d'apparition du pic plasmatique (aux alentours de 18-24 heures) et la cinétique de décroissance sont identiques à celle observée avec les dosages conventionnels. Les concentrations circulantes de cTn restent élevées pendant 75 à 140 heures pour la cTnI et plus de dix jours pour la cTnT [4].

---

## Spécificités biochimiques, méthodes de dosage

Les méthodes de dosage des cTn sont des immunodosages faisant appel à la reconnaissance d'un antigène (cTnI ou cTnT) par des anticorps réactionnels spécifiques. Ils peuvent être réalisés par des automates dédiés à l'immunoanalyse ou des automates mixtes biochimie/immunoanalyse, mais ne sont pas encore disponibles sur des dispositifs destinés à la biologie délocalisée. Le dosage de cTn se fait sur plasma ou sérum après centrifugation de l'échantillon de sang recueilli. Il convient, pour chaque méthode, de vérifier quel type de prélèvement est le plus adapté. Le temps d'analyse est d'environ 20 minutes. Certaines méthodes sont sensibles à l'hémolyse (interférence négative) [9]. En conséquence, il est souhaitable de mesurer l'indice d'hémolyse simultanément au dosage de cTn, afin d'adapter l'interprétation du résultat.

Des faux positifs analytiques ont été décrits avec les dosages conventionnels : ils associent une dissociation clinico-biologique et une normalité des autres marqueurs cardiaques. Ils sont le plus souvent liés à une interférence immunologique (facteurs rhumatoïdes, anticorps hétérophiles) [4]. Bien que des solutions technologiques aient été adoptées pour diminuer la susceptibilité des dosages aux



anticorps hétérophiles, les méthodes US/HS ne sont pas complètement affranchies de ces écueils analytiques qu'il convient de ne pas sous-estimer.

## Conclusion

Les dosages de troponine US/HS, de plus en plus utilisés en pratique quotidienne, deviennent les marqueurs de choix de la souffrance cardiaque. Ces dosages présentent une grande précision analytique associée à une cardio-spécificité conservée et une très grande sensibilité pour le diagnostic de l'IDM. Toutefois, l'utilisation de ces nouvelles méthodes nécessite de connaître les valeurs de référence et les seuils d'interprétation propres à chaque méthode, ainsi que les situations (cliniques ou analytiques) susceptibles de modifier l'interprétation du résultat.

## Références

1. Thygesen K *et al.* (2007) Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 28: 2525-38
2. Apple FS (2009) A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 55: 1303-6
3. Capolaghi B *et al.* (2005) Recommandations sur la prescription, le dosage et l'interprétation des troponines cardiaques. *Ann Biol Clin* 63: 245-61
4. Lefevre G, Hammoudi N (2010) Troponines ultra/hypersensibles : « le nec plus ultra » ? *Spectra Biologie* 179: 34-42
5. Clerico A *et al.* (2009) High-sensitivity troponin: a new tool for pathophysiological investigation and clinical practice. *Adv Clin Chem* 49: 1-30
6. Analytical characteristics of commercial and research high sensitivity cardiac troponin I and T assays per manufacturer. [http://www.ifcc.org/pdf/scientificactivities/committees/c-smcd/ctn\\_assay\\_table\\_v091209.pdf](http://www.ifcc.org/pdf/scientificactivities/committees/c-smcd/ctn_assay_table_v091209.pdf)
7. Reichlin T *et al.* (2009) Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 361: 858-67
8. Christ M *et al.* (2010) Implementation of high sensitivity cardiac troponin T measurement in the emergency department. *Am J Med* 123: 1134-42
9. Florkowski C *et al.* (2010) The effect of hemolysis on current troponin assays – a confounding preanalytical variable? *Clin Chem* 56: 1195-7

---

## Introduction

Les maladies cardiovasculaires constituent l'une des premières causes de mortalité dans l'Union européenne et les pays développés et représentent un motif majeur de consultation dans les services d'urgences. La troponine fait partie intégrante du diagnostic d'infarctus du myocarde (IDM). Bien que les nouvelles générations de réactifs de troponines dites « ultra/hyper-sensibles » améliorent considérablement la qualité analytique des dosages, il reste séduisant de pouvoir exclure l'IDM dès les premières heures de la douleur thoracique avec une approche multi-marqueurs. Dans cet esprit, la voie du stress endogène représentée par le dosage de la copeptine représente une voie physiopathologique complémentaire particulièrement intéressante.

---

## Historique, origine du biomarqueur

L'intérêt du système vasopressine dans l'IDM a été montré par l'équipe de Donald en 1994 [1]. Les auteurs ont mis en évidence, chez des patients ayant un IDM, des taux significativement élevés de vasopressine. La vasopressine est une hormone peptidique appelée également ADH (anti diurétique hormone) ou arginine vasopressine. Le dosage de vasopressine est un défi. Plus de 90 % de la vasopressine de la circulation sanguine sont liés aux plaquettes et elle est rapidement éliminée de la circulation sanguine avec une

---

É. Bonnefoy-Cudraz (✉), Hospices civils de Lyon – Hôpital Louis-Pradel, 28, avenue du Doyen-Lepine, 69677 Bron Cedex.

D. Collin-Chavagnac, Hospices civils de Lyon – Centre hospitalier Lyon-Sud, Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet 69495 Pierre-Bénite Cedex

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*  
ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012

demi-vie de 24 minutes. Sa taille rend son dosage impossible par des techniques immunologiques.

La vasopressine est synthétisée à partir d'un précurseur, la pré-provasopressine qui est clivée en un peptide signal, en vasopressine, en neurophysine II et en copeptine qui est la partie C terminale du précurseur [2]. Ainsi, la copeptine et la vasopressine sont synthétisées en proportion stœchiométrique.

---

## Physiologie et lieu de synthèse

La pré-provasopressine est synthétisée dans l'hypothalamus, puis clivée et transportée dans des granules le long des axones des neurones à vasopressine. Vasopressine et copeptine sont ensuite stockées dans des granules au niveau de la neurohypophyse et libérées dans la circulation sanguine sous l'effet d'une stimulation. La vasopressine va agir au niveau de trois types de récepteurs. Les récepteurs de type V2 situés au niveau du rein entraînent une rétention d'eau. Les récepteurs de type V1a, situés au niveau des cellules musculaires lisses, induisent une forte vasoconstriction. Les récepteurs de type V1b, situés au niveau des cellules endocrines, participent à la régulation de la sécrétion d'ACTH au cours du stress. De par son action antidiurétique, vasoconstrictrice et de régulation de la sécrétion d'ACTH, la vasopressine est une hormone clé dans l'homéostasie cardiovasculaire.

La copeptine est libérée en réponse à un stress intense, en cas d'IDM notamment. Il existe deux voies d'activation de la réponse au stress. La première, la plus connue, est la voie de l'hypophyse antérieure qui entraîne la production d'ACTH puis la production de cortisol au niveau de la glande corticosurrénale. La deuxième voie simultanée passe par l'hypophyse postérieure et entraîne la production de vasopressine. La vasopressine stimule la production d'ACTH et donc la voie décrite précédemment. La vasopressine et le cortisol sont des activateurs simultanés du système de réponse au stress endocrine.

Morgenthaler *et al.* [3] ont montré chez 110 patients qu'il existait une bonne corrélation entre copeptine et vasopressine permettant ainsi d'étudier la vasopressine en pathologie via le dosage de copeptine. Malgré son rôle important dans l'homéostasie, les difficultés du dosage de la vasopressine n'ont jusqu'alors pas permis de réaliser le dosage en routine et il était réservé en biochimie spécialisée au diagnostic du diabète insipide et de la sécrétion inappropriée d'ADH.

---

## Valeurs normales

Les valeurs usuelles de copeptine ont été déterminées chez 359 individus sains [8]. Les valeurs médianes de copeptine diffèrent significativement entre les hommes (5,2 pmol/L) et les femmes (3,7 pmol/L). Les valeurs de référence sont identiques quel que soit le genre. Le 97,5<sup>e</sup> percentile, tous sujets confondus, a été déterminé à 17,4 pmol/L. Chez les individus sains, deux facteurs sont susceptibles de faire varier les concentrations de copeptine : la fonction rénale et l'exercice physique. Il existe une corrélation entre concentration de copeptine et débit de filtration glomérulaire [4]. Une étude avant et après exercice physique a montré que la médiane de copeptine augmente significativement de 3,6 à 6,3 pmol/L [3]. La copeptine n'est absolument pas cardiospécifique et peut être augmentée dans un certain nombre d'affections comme le sepsis ou d'autres « stress » physiologiques (embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque, épilepsie ou accident vasculaire cérébral...).

---

## Méthode de dosage

La stabilité de la copeptine est bonne, de sept jours à température ambiante et quatorze jours à 4 °C que le prélèvement soit réalisé sur sérum, plasma citraté, hépariné ou EDTA [2].

Pour contourner les problèmes du dosage de la vasopressine, il est plus aisé de doser la copeptine dont les caractéristiques techniques du dosage sont simplifiées : le volume de prélèvement nécessaire est faible (50 µL contre plus de 1 mL de plasma pour la vasopressine), la durée d'analyse est nettement raccourcie (3 heures contre 24 heures pour la vasopressine) et le peptide présente une excellente stabilité quel que soit le type de prélèvement. Cette astuce de doser le peptide stable dérivé du même précurseur que la vasopressine a déjà été largement utilisée en biochimie pour le dosage de l'insuline (peptide C) par exemple et du BNP (NT-proBNP).

La première méthode de dosage à avoir été mise au point pour le dosage de copeptine est une technique immunoluminométrique commercialisée par la société Brahms (CTpro-AVP LIA Brahms®). C'est une technique dite de type « sandwich » où la protéine à doser est prise en sandwich entre un anticorps de capture reconnaissant les AA 132 à 147 et un anticorps de détection reconnaissant les AA 149 à 164. Cette technique nécessite une phase d'incubation de deux heures à température ambiante, quatre étapes de lavages et une mesure de la chimiluminescence grâce à un luminomètre [3]. En 2009, la société Brahms a commercialisé sur l'analyseur

Kryptor® une technique de dosage en une seule étape en phase homogène, basée sur la technologie TRACE (*Time Resolved Amplified Cryptate Emission*) qui consiste en un transfert d'énergie non radiatif entre un donneur et un accepteur. La technique LIA a d'excellentes performances analytiques qui lui permettent d'explorer les facteurs de variabilité. La technique Kryptor® de 1<sup>re</sup> génération a l'avantage d'être rapide (20 min) et totalement automatisée. En revanche, ses performances analytiques sont en retrait par rapport à la technique LIA. Elle reste toutefois compatible avec l'utilisation en clinique. La limite de quantification de la technique rend impossible l'utilisation en clinique d'un seuil décisionnel inférieur à 14 pmol/L.

---

### Situations cliniques d'élévation de la copeptine

Expérimentalement, le pic de vasopressine est obtenu 40 minutes après le début de l'IDM par embolisation coronaire et concerne tous les animaux. Puis les concentrations diminuent très vite pour rejoindre des valeurs proches de la normale au cours des 12-24 premières heures [5]. La copeptine suit la cinétique de la vasopressine. C'est cette période de décroissance qui est utilisée pour le diagnostic d'élimination de l'IDM en urgence.

Après la 24<sup>e</sup> heure, il existe une réascension des concentrations vers un plateau atteint au 2<sup>e</sup> jour [6]. Cette deuxième phase est corrélée à la taille de l'IDM, la dysfonction ventriculaire gauche et aux signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Elle a une forte valeur pronostique [7]. Les concentrations de copeptine lors des angors instables sont basses et du même ordre que celles observées lors de douleurs thoraciques non coronariennes [8]. Comme la copeptine est un marqueur non spécifique de stress, elle n'a aucune spécificité pour l'IDM et ne peut servir au diagnostic positif d'IDM.

En revanche, on utilise les cinétiques complémentaires de la troponine et de la copeptine pour éliminer un IDM. En effet, la copeptine est toujours élevée à la phase aiguë d'un IDM. Maximale dans les minutes qui en suivent le début, elle décroît rapidement en une douzaine d'heures. La troponine est aussi toujours élevée à la phase aiguë d'un IDM mais n'est détectable qu'à partir de la 3-4<sup>e</sup> heure et de façon fiable avec les tests actuels qu'à partir de la 6<sup>e</sup> heure. Par définition, on ne détecte pas de troponine lors des angors instables. De fait, une troponine négative élimine un IDM au-delà de la 6<sup>e</sup> heure et une copeptine négative élimine un IDM avant la 6<sup>e</sup> heure. L'intérêt pronostique de la copeptine est en cours d'évaluation dans diverses situations cliniques (SCA, insuffisance cardiaque...) et semble intéressante en plus des autres biomarqueurs usuels.

---

## Résultats des études d'évaluation

Deux études de cohorte récentes ont montré que l'association d'un résultat de troponine négatif et d'un résultat de copeptine également négatif (concentration inférieure au seuil de positivité) réduit considérablement la probabilité d'un IDM [8, 9]. Sur les prélèvements obtenus à l'admission, une copeptine avec une concentration inférieure à 14 pmol/L et une troponine T inférieure à 0,01 µg/L permettaient d'éliminer le diagnostic d'IDM (prévalence 8,6 %) avec une aire sous la courbe ROC de 0,97 et une valeur prédictive négative de 99,7 %. Ces résultats sont inchangés si l'on ne retient que les IDM sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI). D'après ces travaux, la répétition des prélèvements sanguins pour éliminer le diagnostic d'IDM sur la base du seul dosage de la troponine ne serait plus nécessaire pour les patients avec une valeur négative de troponine et de copeptine à l'admission (près de 65 % de la cohorte étudiée).

Avec les dosages ultra- ou hyper-sensibles de troponine, le bénéfice de cette association est réduit mais persiste. Par exemple, pour les NSTEMI, la valeur prédictive négative est à l'admission de 95,8 % pour la hs-TnT et celle de l'association hs-TnT-copeptine de 99 % [10]. Dans une autre série, les VPN sont respectivement de 98 % et 100 % [11]. Comme les nouvelles recommandations européennes sur les NSTEMI recommandent deux dosages négatifs de hs-Tn à 3 heures d'intervalle pour éliminer le diagnostic d'IDM, l'association troponine-copeptine garde un intérêt [12].

Il faut cependant être vigilant. L'ischémie, en l'absence de nécrose myocardique, ne semble pas être un facteur d'augmentation de copeptine plus important que d'autres causes de douleur thoracique. De fait, l'association « troponine négative-copeptine négative » n'exclut que l'IDM, mais un diagnostic d'angor instable reste possible. Une stratégie de prise en charge s'appuyant sur ces marqueurs doit donc en tenir compte et être associée à un suivi rigoureux de ces patients.

---

## Conclusion

La copeptine est toujours élevée à la phase « immédiate » d'un IDM mais pas lors d'un angor instable. Seule, elle n'est pas un bon marqueur diagnostique de l'IDM car elle manque complètement de spécificité. La complémentarité des cinétiques des troponines et de la copeptine fait de leur association un puissant outil d'exclusion d'un IDM dès l'admission aux urgences. Le bénéfice de cette

association est réduite mais persiste avec les troponines ultra/hypersensibles. L'intérêt de la copeptine pour le diagnostic positif ou d'exclusion d'autres pathologies cardiaques est incertain.

## Références

1. Donald RA, Crozier IG, Foy SG, *et al.* (1994) Plasma corticotrophin releasing hormone, vasopressin, ACTH and cortisol responses to acute myocardial infarction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40: 499-504
2. Morgenthaler NG (2010) Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail* 16 Suppl 1: S37-44
3. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A (2006) Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 52: 112-9
4. Bhandari SS, Loke I, Davies JE, *et al.* (2009) Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci (Lond)* 116: 257-63
5. Charles CJ, Rogers SJ, Donald RA, *et al.* (1997) Hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to coronary artery embolization: an ovine model of acute myocardial infarction. *J Endocrinol* 152: 489-93
6. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, *et al.* (2007) C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 115: 2103-10
7. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, *et al.* (2009) C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J* 30: 1187-94
8. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, *et al.* (2009). Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 54: 60-8
9. Keller T, Tzikas S, Zeller T, *et al.* (2010). Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 55: 2096-106
10. Giannitsis E, Kehayova T, Vafaie M, Katus HA (2011) Combined testing of high-sensitivity troponin T and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Chem* 57: 1452-5
11. Lotze U, Lemm H, Heyer A, Müller K (2011) Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital. *Vasc Health Risk Manag* 7: 509-15
12. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, *et al.* (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 32: 2999-3054

---

## Généralités

Les « *Fatty Acid Binding Proteins* » (FABP) sont des protéines qui ont pour ligands les acides gras libres (AGL) à longue chaîne (plus de 12 atomes de carbone) et sont les transporteurs intracellulaires de ces molécules. Les FABP sont retrouvées dans tous les tissus utilisant préférentiellement le métabolisme oxydatif des AGL. Neuf isoformes de FABP ont été décrites, chacune localisée préférentiellement dans les différents tissus [1, 2]. Les FABP ont entre elles 20 à 70 % d'homologie. Les différentes isoformes sont exprimées dans de nombreux tissus [2]. Néanmoins, l'augmentation de la h-FABP dans le sang a été observée dans les pathologies ischémiques cardiaques dès 1988 [3].

---

## Demi-vie, cinétique, élimination

La demi-vie de la h-FABP n'est pas précisément connue. Suite à un infarctus du myocarde (IDM), la cinétique de la h-FABP est voisine de celle de la myoglobine [1, 4]. Dans l'IDM non thrombolysé, la h-FABP présente une valeur maximale à 8 heures et revient à une concentration normale en 36 heures (fig. 1). L'élimination de la FABP est essentiellement rénale en relation probable avec sa faible masse moléculaire, ce qui expliquerait l'augmentation des valeurs usuelles avec l'âge, notamment à partir de 50 ans [4] : certains auteurs ont montré une augmentation de la h-FABP chez les insuffisant rénaux [6].



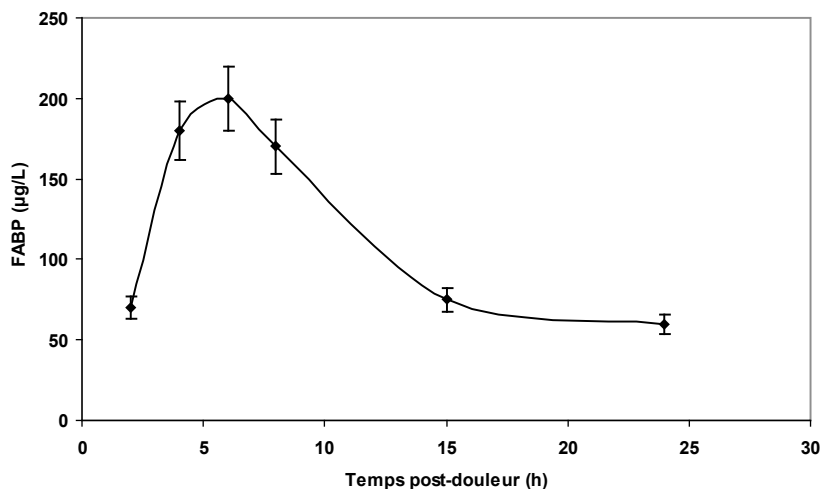


Fig. 1 – Cinétique de la h-FABP post-reperfusion (d'après Glatz *et al.* 2002 [5]).

## Lieu de synthèse et valeurs usuelles

L'isoforme cardiaque (*heart* FABP ou h-FABP) n'est pas spécifique d'organe. Certes, elle est abondante dans les cardiomyocytes mais aussi dans le muscle squelettique, les cellules rénales distales, le cerveau, le placenta et la glande mammaire. Les myocytes expriment uniquement la h-FABP (tableau I). Les concentrations intracellulaires relatives de la myoglobine et de la h-FABP sont dans un rapport inverse entre le muscle squelettique et le myocarde. En conséquence, le rapport  $R = \text{myoglobine/h-FABP}$  plasmatique a été préconisé pour réaliser un diagnostic différentiel entre une atteinte myocardique ( $R = 2$  à  $10$ ) ou une atteinte musculaire ( $R = 20$  à  $70$ ) [4]. Au cours de l'IDM, le rapport myoglobine/h-FABP est d'environ cinq.

La concentration plasmatique de la h-FABP varie peu avec les différents dosages. Selon les techniques, la valeur extrême de référence est inférieure à  $6 \mu\text{g/L}$ . Les valeurs de la h-FABP varient selon l'âge et le sexe. Un rythme circadien a également été décrit. La différence homme/femme est en relation probable avec la masse musculaire [7]. En général, la valeur du 97,5<sup>e</sup> percentile de la h-FABP chez les sujets sains est voisine de  $6 \mu\text{g/L}$ .

**Tableau I** – Contenu en h-FABP de différents organes chez l'homme (d'après Pelsers [2])

Tissu	Localisation	h- FABP ( $\mu\text{g/g}$ tissu)
Cœur	Épicarde	540
	Endocarde	550
Muscle squelettique		173
Foie		0
Petit intestin	Duodénum	3,5
	Jéjunum	4,9
	Iléum	3,2
	Côlon	2,7
Cerveau	Lobe frontal	26,3
	Lobe temporal	31,9
	Lobe occipital	21,9
	Striatum	30,6
	Cervelet	16,2

## Situations où le marqueur augmente

L'intérêt du dosage de la h-FABP comme marqueur sensible et précoce de l'atteinte cardiaque a été évalué par plusieurs auteurs. Pelsers a réalisé une synthèse des études évaluant le rôle de la h-FABP dans le diagnostic d'IDM. Dans douze études concernant un total de 2 130 patients (fréquence de l'IDM = de 16 à 100 %) et pour des seuils décisionnels variant de 5 à 12  $\mu\text{g/L}$ , la sensibilité diagnostique est de  $81,8 \pm 16,2$  %, la spécificité de  $79 \pm 19$  % et l'aire sous la courbe (AUC) de  $0,85 \pm 0,07$  [2].

La h-FABP a été comparée aux autres marqueurs de nécrose cardiaque. Dans toutes les études, l'aire sous la courbe de la h-FABP est voisine ou supérieure à celle de la myoglobine. L'utilisation de prélèvements répétés (1 à 2 heures post-admission) augmente la VPN de la h-FABP jusqu'à 100 % [8]. Un résultat différent ne démontrant pas l'intérêt du h-FABP (dosage qualitatif) vis-à-vis de la troponine classique a été rapporté (étude multicentrique incluant 100 suspicions d'IDM dont 36 % IDM) [9]. Dans une étude récente (monocentrique, 1 128 douleurs thoraciques dont 10 % IDM), l'efficacité diagnostique d'un dosage quantitatif de la h-FABP (seuil décisionnel = 5,4  $\mu\text{g/L}$ ) a été comparée à celle de la TnI (*Cardiac Assay Randox Biopuce* seuil décisionnel 0,37  $\mu\text{g/L}$  avec un CV 20 % à 0,14  $\mu\text{g/L}$ ), de la myoglobine et de la CKMB. La h-FABP possède la VPN la plus élevée de ces marqueurs (0 à

3 h : 93 % ; 3 à 6 h 97 %). L'association troponine /h-FABP augmente la sensibilité à 99 % de 6 à 12 heures post-douleur [10].

Le dosage du h-FABP a été incorporé au Japon dans le diagnostic de l'IDM en juillet 2010 [11].

Pour les dosages de troponines plus récentes, une étude comparant la troponine et la h-FABP à l'admission (étude monocentrique, n = 114 patients avec douleur thoracique dont 40 % IDM) a montré que la troponine I Abbott présentait une AUC supérieure à celle de la h-FABP (0,89 *versus* 0,59) [12]. Chez les patients avec SCA sans sus-décalage du segment ST, une concentration élevée en h-FABP prédisait mieux les événements défavorables à un an que la TnI ou la CKMB [13].

Dans l'angor instable (AI), la micronécrose cardiaque peut être objectivée par l'augmentation de la h-FABP. Ainsi Tanaka *et al.* montrent une augmentation de la h-FABP chez 41 % des patients en AI (n = 32 patients). La valeur du h-FABP est corrélée à la survenue de complication cardiaque et à la mortalité [14]. Chez les patients insuffisants cardiaques chroniques, une concentration élevée en h-FABP est associée à un risque accru de décès et de réhospitalisation. Une étude a montré que la h-FABP identifie les patients à haut risque qui sont par ailleurs troponine négatifs (TnIc Advia Centaur seuil 0,05 µg/L) et que la valeur pronostique du h-FABP est indépendante de l'âge et de la créatinine [15].

La h-FABP a aussi été proposée comme marqueur pronostique dans l'embolie pulmonaire. Pour autant, son utilisation en routine n'est pas recommandée.

---

## Méthode de dosage et spécificité biochimique

La spécificité analytique des dosages de la FABP est généralement élevée et aucune réaction croisée entre les FABP de différentes origines (intestinale, cardiaque, nerveuse, hépatique) n'a été décrite. Il n'y a pas d'interférences des anticoagulants (sérum, plasma) dans ce dosage. La h-FABP apparaît comme étant extrêmement stable même suite à plusieurs cycles de congélations/décongélations (jusqu'à huit fois) sans perte d'immunoréactivité (stabilité maximale à - 80 °C) [3].

Le dosage de la h-FABP est réalisé par des techniques immunométriques de type « sandwich ». Différentes combinaisons d'anticorps à la fois utilisables en immunohistochimie et/ou immunochimie ont été développées. Ces dosages sont utilisables sur les tissus, le sérum (ou le plasma) et l'urine. Initialement, les anticorps polyclonaux ont été utilisés pour le dosage de la FABP plasmatique [3]. Plus tardivement, des dosages utilisant des anticorps monoclonaux

soit en une ou deux étapes, sur différents milieux (plasma, sérum, sang total), ont été proposés. La première technique « sandwich » durait 45 minutes. Des dispositifs délocalisés ont été également développés. Ces dosages durent 15 minutes environ et se posent pour un seuil correspondant à environ 6 µg/L. Un test semi-qualitatif utilisant une technique immunométrique par flux latéral est disponible. Cependant, la visibilité de ce dosage est peu pratique et peu fiable [9]. Un dispositif de suivi continu utilisant une sonde immunométrique et une microdialyse a été proposé [6].

---

## Conclusion

Bien que non totalement spécifique d'organe, les dosages de la h-FABP pourraient présenter un complément d'information dans la phase précoce de la nécrose cardiaque. Les premières études affichent des résultats discordants et peu encourageants. Néanmoins, les progrès analytiques et l'automatisation de ce dosage sont indispensables pour évaluer son rôle exact dans la prise en charge du patient avec douleur thoracique suspect d'IDM aux urgences.

## Références

1. Glatz JF, van der Vusse GJ (1996) Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Prog Lipid Res* 35: 243-82
2. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF (2005) Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta* 352: 15-35
3. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, *et al.* (1988) Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 961: 148-52
4. Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH, *et al.* (1995) Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation* 92: 2848-54
5. Glatz JFC, van der Voort D, Hermens WT (2002) Fatty acid binding protein as the earliest available plasma marker of acute myocardial injury. *J Clin Ligand Assay* 25: 167-77
6. Górski J, Hermens WT, Borawski J, *et al.* (1997) Increased fatty acid-binding protein concentration in plasma of patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 43: 193-5
7. Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, *et al.* (1991) Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 24: 195-201
8. Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, *et al.* (2004) A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein. *Z Kardiol* 93: 388-97
9. Lefèvre G, Fayet JM, Graïne H, *et al.* (2007) Évaluation multi-centrique du dosage semi-quantitatif de la h-FABP (Cardio Detect®) au laboratoire central :

- intérêt dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde. *Ann Biol Clin (Paris)* 65: 377-84
10. McMahon CG, Lamont JV, Curtin E, *et al.* (2012) Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 30: 267-74
  11. Kagawa Y, Toyofuku M, Masaoka Y, *et al.* (2011) Comparison of heart-type fatty acid binding protein and sensitive troponin for the diagnosis of early acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* nov 10 (Epub ahead of print)
  12. Ramasamy I (2011) Biochemical markers in acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 412: 1279-86
  13. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, *et al.* (2003) Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 99: 96-104
  14. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, *et al.* (2010) Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol* 55: 2590-8
  15. van der Voort D, Pelsers MM, *et al.* (2003) Development of a displacement immunoassay for human heart-type fatty acid-binding protein in plasma: the basic conditions. *Biosens Bioelectron* 19: 465-71

---

## Introduction

La myoglobine fut découverte en 1897 par Mörner [1] comme étant la substance responsable de la couleur rouge du muscle.

---

## Structure et fonction

La myoglobine est une hémoprotéine monomérique présente dans le cytoplasme des cellules des muscles striés (cardiomyocytes et muscles squelettiques). La myoglobine pourrait être aussi exprimée dans certaines tumeurs humaines non musculaires localisées dans le sein, le poumon, l'ovaire et le côlon [2]. C'est une hétéroprotéine constituée d'une chaîne de globine de 153 AA, de masse moléculaire 17 800 daltons et d'un groupement prosthétique héminique ayant un atome de fer à l'état ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en son centre. Sa conformation très compacte lui est donnée par les huit hélices  $\alpha$  qui la composent. Le groupement héminique s'insère dans une cavité hydrophobe de la protéine (poche de l'hème). Le gène de la myoglobine porté par le chromosome 22(22q 1-22 q13) est composé de 3 exons et de 2 introns [3]. La synthèse de la globine a lieu au niveau des ribosomes et celle du groupement héminique est mitochondriale. Le fer se fixe sous l'action de l'hème synthétase. Dans la cellule musculaire, la myoglobine est cytosolique et est localisée dans trois régions, les stries transversales des éléments contractiles, le sarcolemme et les structures intracellulaires membranaires ou fibrillaires.

Elle constitue un réservoir d' $\text{O}_2$  en stockant environ 10 % de l' $\text{O}_2$  total du corps humain et facilite le transport de l' $\text{O}_2$  vers la

mitochondrie. Son affinité pour l'O<sub>2</sub> supérieure à celle de l'hémoglobine permet un échange rapide de l'O<sub>2</sub> entre les deux molécules pour subvenir aux besoins de la mitochondrie lors de la contraction musculaire. La myoglobine aurait également un rôle important dans le maintien de l'homéostasie du NO [4, 5].

## Utilisation de la myoglobine comme marqueur de nécrose

Toute lyse des cellules du myocarde et/ou des muscles squelettiques entraîne une libération précoce et rapide de la myoglobine grâce à sa petite taille, dans la circulation. Sa demi-vie dans la circulation est brève, de l'ordre de 1 à 3 heures, du fait d'une clairance rénale rapide.

Au niveau rénal, après filtration glomérulaire, elle est réabsorbée au niveau du tubule proximal où elle est dégradée par protéolyse. L'intervalle de référence de la myoglobine est compris entre 20 et 80 µg/L. Il dépend des techniques de dosage utilisées, de la nature de l'échantillon biologique et est plus élevé chez l'homme.

## Méthodes de dosage

Les techniques immunologiques sont les seules recommandées ; l'emploi d'anticorps polyclonaux ou monoclonaux permet une reconnaissance spécifique de la myoglobine.

Le dosage peut être réalisé sur sérum ou plasma, en évitant de changer de nature d'échantillon biologique d'un dosage à l'autre. Dans le plasma, la myoglobine se conserve plus de huit jours à +4 °C.

Dans les urines, le dosage est difficile. La myoglobine y est rapidement dégradée par l'acidification du milieu biologique lors de sa conservation [6]. Un prétraitement des urines par alcalinisation, au lit du patient, est recommandé.

Les techniques radioimmunologiques ont été abandonnées car non adaptées au dosage en urgence. Les techniques disponibles sur automate multiparamétrique et adaptées à l'urgence sont les techniques turbidimétriques et néphélométriques avec mesure spectrophotométrique de l'immun complexe formé et les techniques immunochimiques (ELISA de type sandwich, utilisant un anticorps de capture et un anticorps de révélation). Il existe des techniques pouvant être pratiquées au lit du patient (*point of care testing*, POC test).

## Limites des techniques et interférences

Les techniques immunochimiques, les plus utilisées, ont un domaine de mesure étendu allant au moins jusqu'à 1 000 µg/L pour la majorité d'entre elles.

Des valeurs de myoglobine faussement élevées ou sous-estimées peuvent s'observer :

- sur prélèvement lipémique lors de l'utilisation des techniques turbidimétriques et néphélométriques ;
- en présence du facteur rhumatoïde, d'anticorps antiphospholipides ;
- en présence d'anticorps hétérophiles dirigés contre des protéines animales, acquis par le patient lors de vaccinations ou par immunothérapie. Cette interférence analytique est le plus souvent observée avec les techniques utilisant des anticorps monoclonaux préparés chez la souris [7].

---

## Situations où la myoglobine augmente

### Dans les pathologies cardiaques

Dans le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde, c'est un marqueur sensible et précoce, mais non spécifique, qui nécessite l'exclusion d'une atteinte du muscle squelettique. Une élévation supérieure au seuil décisionnel de 110 µg/L généralement admis est le signe d'une lésion musculaire pouvant être d'origine cardiaque [8]. La concentration de la myoglobine s'élève dès la 2<sup>e</sup> heure après le début des symptômes. Le pic est observé entre 6 et 12 heures et sa valeur revient à la normale en 24 à 36 heures en l'absence de complications. C'est le marqueur le plus précoce de cette pathologie, comparé aux libérations de CK-MB et des troponines [9], à l'exception des troponines dites « hypersensibles » [10].

La myoglobine, de par sa forte valeur prédictive négative (jusqu'à 91 % à 98 % de VPN selon certaines études [11]), permet le diagnostic d'exclusion d'un IDM si aucune élévation au-dessus du seuil décisionnel n'est observée deux à trois heures après le début de la douleur. Deux sociétés internationales de cardiologie [12-14] recommandent le dosage de la myoglobine devant une suspicion de SCA si le délai est inférieur à six heures après le début des symptômes. Le dosage de la myoglobininémie est utile dans la détection d'une extension de la nécrose ou d'une récurrence précoce d'infarctus (normalisation rapide) et dans l'évaluation de la reperfusion coronaire au cours du traitement thrombolytique. La concentration de



myoglobine, déterminée 60 minutes après la mise en route de la thrombolyse, devra être au moins multipliée par quatre par rapport au taux de base pour affirmer le succès du traitement [16]. Le tableau I résume les indications de dosage de la myoglobine.

Le manque de spécificité de la myoglobine face à un événement cardiaque est son principal inconvénient. Son dosage est peu à peu abandonné au profit de celui des troponines cardiospécifiques, en particulier des troponines dites hypersensibles et d'autres nouveaux biomarqueurs comme la copeptine. À la nomenclature des actes de biologie médicale (novembre 2011), cotation de l'examen B58 : « *le dosage de la myoglobine n'est remboursable que lorsqu'elle est réalisée en milieu hospitalier et en filière d'urgence dans les six heures qui suivent le début des symptômes de la maladie coronaire* » (Recommandations HAS, juillet 2010 [15]).

**Tableau I** – Indications de dosage de myoglobine

	Délai	Seuils	Intérêt	En 2011
Syndrome coronarien aigu	< 2 h	> 110 µg/L	Diagnostic +	Abandonné au profit des Tn (Tn hs)
	< 6 h	< 90 µg/L	Diagnostic d'exclusion	Recommandations professionnelles
	TIMI, T0 et T60	Ratio T60/T0 > 4	Reperfusion +	Quasi abandonné au profit des Tn (Tn hs)
Rhodomolyse sévère	Séquentiel toutes les 6 h	Décroissance Pas de seuil établi	Diagnostic IR Suivi et adaptation traitement	Selon recrutement des patients

## Autres causes d'augmentation de la myoglobine

En dehors de toute nécrose myocardique, la myoglobininémie s'élève dans diverses situations : chirurgie, chute, traumatisme, rhabdomyolyse (concentrations extrêmes), myopathies, états de choc, brûlures étendues, insuffisance rénale sévère, entraînant une diminution de son élimination, injection intramusculaire, effort physique intense.

Au cours des rhabdomyolyses sévères, le dosage de la myoglobine dans le sang et dans les urines a été proposé pour détecter très précocement l'insuffisance rénale induite par l'élimination urinaire massive de la myoglobine. La décroissance de la myoglobininémie peut servir à l'adaptation de la prise en charge par alcalinisation et « diurèse forcée » de ces patients [17, 18].

## Conclusion

Dans les pathologies cardiaques, ce marqueur précoce mais non spécifique est remplacé peu à peu par le dosage de troponine surtout depuis l'apparition des techniques de dosage dites « ultra hyper-sensibles ». Toutefois, sa forte valeur prédictive négative dans les premières heures suivant l'apparition des symptômes permet un diagnostic d'exclusion. Dans les rhabdomyolyses, la myoglobémie déterminée de manière séquentielle permet une bonne prise en charge des patients susceptibles d'insuffisance rénale.

## Références

1. Mörner KHA (1897) Beobachtungen über den muskefarbstoff. Nord Med. Ark 30: 1-8
2. Flonta SE, Arena S, Pisacane A, *et al.* (2009) Expression and functional regulation of myoglobin in epithelial cancers. Am J Pathol 175: 201-6
3. Jeffreys AJ, Wilson V, Blanchetot A, *et al.* (1984) The human myoglobin gene: a third dispersed globin locus in the human genome. Nucleic Acids Res 12: 3235-43
4. Hendgen-Cotta UB, Flögel U, Kelm M, Rassaf T (2010) Unmasking the Janus face of myoglobin in health and disease. J Exp Biol 213: 2734-40
5. Flögel U, Fago A, Rassaf T (2010) Keeping the heart in balance: the functional interactions of myoglobin with nitrogen oxides. J Exp Biol 213: 2726-33
6. De Waard H, Van't Sant P (2009) Use of serum myoglobin assays for urine myoglobin measurements can cause false- negative results. Clin Chem 55: 1240-1
7. Bonetti A, Monica C, Bonaguri C, *et al.* (2008) Interference by heterophilic antibodies in immunoassays: wrong increase of myoglobin values. Acta Biomed 79: 140-3
8. Jurlander B, Clemmensen P, Wagner GS, Grande P (2000) Very early diagnosis and risk stratification of patients admitted with suspected acute myocardial infarction by combined evaluation of a single serum value of cardiac troponin T, myoglobin, and creatine kinase MB mass. Eur Heart J 21: 382-9
9. Godet G, Bernard M, Ben Ayed S (2009) Marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde. Ann Fr Anesth Reanim 28: 321-31
10. Kurz K, Giannitsis E, Becker M, *et al.* (2011) Comparison of the new high sensitive cardiac troponin T with myoglobin, h-FABP and cTnT for early identification of myocardial necrosis in the acute coronary syndrome. Clin Res Cardiol 100: 209-15
11. Dekker MS, Mosterd A, Van't Hof AWJ, Hoes AW (2010) Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome: systematic review and critical appraisal. Heart 96: 1001-10
12. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, *et al.* (2007) National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. Circulation 115: e356-75
13. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, *et al.* (2007) ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 116: e148-e304
14. Pollack CV, Braunwald E (2007) Update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. Ann Emerg Med 51: 591-606
  15. HAS juillet 2010 : Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronaire et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire
  16. De Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, *et al.* (2001) TIMI 14 investigators. Thrombosis in myocardial infarction: Early noninvasive detection of failed epicardial reperfusion after fibrinolytic therapy. Am J Cardiol 88: 353-8
  17. Lappalainen H, Tiula E, Uotila L, Mänttari M (2002) Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. Crit Care Med 30: 2212-5
  18. Cervellin G, Comelli I, Lipi G (2010) Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. Clin Chem Lab Med 48: 749-56

---

## Introduction

La reconnaissance précoce des patients septiques les plus à risque permet une prise en charge adaptée dans les plus brefs délais, seule garante d'une amélioration du pronostic, tandis que la reconnaissance des malades les moins sévères permet de limiter les temps de séjour aux urgences, et de prioriser les ressources. Ce chapitre exposera deux biomarqueurs de l'inflammation récemment développés, sTREM-1 et suPAR moins connus que les marqueurs habituels (CRP et la procalcitonine, PCT).

---

## sTREM-1

### Généralités

sTREM-1 est la forme soluble du récepteur membranaire TREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells-1*), appartenant à la famille des récepteurs TREM et à la superfamille des immunoglobulines. Les gènes codant pour les récepteurs TREM se situent sur le chromosome 6 chez l'homme [1]. L'expression de TREM-1 sur les phagocytes poly- et mononuclées matures est accrue en cas d'agression infectieuse bactérienne ou fongique [2]. Lors de son engagement par un ligand [3] encore mal connu et en présence d'une part de récepteurs *Toll-like* (TLR2 ou TLR4) ou *NOD-like*, et d'autre part de l'association obligatoire à une molécule adaptatrice DAP12, TREM-1 va jouer le rôle d'amplificateur de la réponse pro-inflammatoire, en modulant la production de

cytokines et chémokines, ainsi qu'en augmentant l'activation des cellules phagocytaires et la dégranulation des polynucléaires [4]. sTREM-1 est une molécule de 30 kDa issue du clivage et de la libération du domaine extracellulaire de TREM-1 au cours du sepsis [5]. Son rôle principal est d'agir comme un leurre pour le ligand de TREM-1, afin de le séquestrer, ce qui constitue un moyen d'atténuer l'activation de TREM-1 [6].

## **Situations d'élévation : sTREM-1 en pathologie**

Compte tenu, d'une part, des performances diagnostiques modestes des marqueurs usuels et, d'autre part, de la relative spécificité d'expression lors d'une agression infectieuse, de nombreuses études se sont attachées à évaluer l'intérêt diagnostique du dosage de sTREM-1 lors du sepsis. Initialement, le dosage de sTREM-1 a été effectué par dot-blot [7] ou western-blot. Bien que très sensible, cette méthode longue et fastidieuse a été abandonnée au profit d'une technique ELISA traditionnelle.

## **Intérêt diagnostique de sTREM-1**

Cinq études principales ont étudié la valeur diagnostique du dosage plasmatique de sTREM-1 pour la distinction entre sepsis et une cause non infectieuse de SIRS (tableau I). Dans une population de 76 patients admis en réanimation médicale pour suspicion d'infection, sTREM-1 se comparait favorablement à la CRP et à la PCT avec des sensibilité et spécificité de 96 et 89 % [8], résultats tempérés par plusieurs études, dont deux aux urgences et trois en pédiatrie [9-15].

De nombreuses études ont évalué l'intérêt du dosage de sTREM-1 dans des infections localisées (tableau II), au premier rang desquelles les infections pleuropulmonaires. Depuis la publication initiale de 2004, montrant l'élévation de sTREM-1 dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire, d'autres études [15-18] ont montré que la mesure plasmatique de sTREM-1 chez des patients suspects d'infections respiratoires basses n'atteignait pas les performances diagnostiques opérationnelles [16, 17]. Une méta-analyse récente, colligeant 733 patients de sept études, retrouve des sensibilités, spécificités et aires sous la courbe globale de 78 %, 84 % et 0,92, pour le dosage de sTREM-1 pleural pour détecter le caractère bactérien d'une pleurésie [18]. L'intérêt de sTREM-1 a également été démontré dans le cadre des méningites, des péritonites, des arthrites septiques. Ainsi, il semble bien que l'intérêt du dosage de sTREM-1 pour le diagnostic d'infection soit maximal lorsque ce dosage est réalisé au site infectieux et non pas dans le sang, pour les foyers infectieux localisés [19].

**Tableau I** – sTREM-1 et infections systémiques

	Patients	Sepsis confirmés	Kits	Dosage	Comparateur	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %	Cut Off	ASC ROC (IC95 %)	LR+ (IC95 %)	LR- (IC95 %)
Gibot [8]	76 adultes réanimation	62 %	Elisa Ac original	Plasma	CRP PCT	96	89	94	93	6 ng/mL	0,97 (0,94-1)	8,6 (3,8-21,5)	0,04 (0,01-0,2)
Barati [10]	132 adultes réanimation	39 %	Elisa Quantikine <sup>a</sup>	Plasma	VS CRP	70	60	67	65	72 pg/mL	0,65 (0,53-0,76)	–	–
Latour Perez [9]	114 adultes réanimation	63 %	Elisa Quantikine <sup>a</sup>	Plasma	CRP PCT	49	79	80	47	463 pg/mL	0,62 (0,51-0,72)	3,47 (1,45-8,28)	–
Gamez Diaz [15]	631 adultes urgences	66 %	Elisa Quantikine <sup>a</sup>	Plasma	CD64 HMGB-1	60	59	74	44	135 pg/mL	0,61 (0,57-0,66)	1,47 (1,22-1,76)	0,67 (0,57-0,79)
Kofoed [11]	151 adultes urgences	77 %	Elisa Luminex multiple assay	Plasma	CRP, PCT, MIF, sUPAR, combinaisons	82	40	71	56	3,5 ng/mL	0,61 (0,52-0,71)	–	–
Chen [12]	44 nourrissons	52 %	Elisa Quantikine <sup>a</sup>	Plasma	CRP Ratio PNN matures	87	51	83	85	24 ng/mL	0,88 (0,78-0,99)	4,6 (1,6-11,2)	0,2 (0,1-0,4)
Sarafidis [13]	52 nouveau-nés	59 %	Elisa Quantikine <sup>a</sup>	Plasma	IL6	70	71	78	62	143 pg/mL	0,73 (0,58-0,88)	–	–
Miedema [14]	43 épisodes neutropénie fébrile oncopédiatrie	33 %	Elisa	Plasma	CRP PCT IL8	Exclusion de l'analyse car taux plasmatiques de sTREM-1 < seuil de détection dans 35 cas							

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; ASC ROC : aire sous la courbe ROC ; LR : likelihood ratio, <sup>a</sup> R&D Systems Inc, Minneapolis, MN, États-Unis.

Tableau II – sTREM-1 et infections localisées

		Patients	Sepsis confirmé	Kits	Dosage	Sensi- bilité %	Spéci- ficité %	VPp %	VPN %	Cut Off	ASC ROC (IC95 %)	LR+ (IC95 %)	LR- (IC95 %)
Infections pulmonaires	Gibot [7]	148 patients ventilés réanimation médicale suspects pneumonie	26 % PAC 31 % PAVM	Immunoblot	Mini LBA	98	90	93	96	5 pg/mL			
	El Solh [35]	75 patients réanimation pneumonie inhalation	51 %	Elisa Duooser <sup>a</sup>	Plasma LBA	– 66	– 92	– 89	– 72	250 pg/mL	0,51 (0,39-0,62) 0,87 (07,8-0,94)	–	–
	Huh [36]	80 patients réanimation médicale suspects pneumonie	36 %	Elisa Duooser <sup>a</sup>	LBA	86	90	83	92	184 pg/mL	0,91 (0,83-0,98)	8,79	0,11
	Phua [17]	150 patients pneumologie PAC, BPCO, asthme	48 %	Immunoblot	Plasma	81 70	65 77	62 68	83 79	163 ng/mL 219 ng/mL	0,77 (0,70-0,84)	–	–
	Horonenko [37]	23 patients réanimation médicale suspects PAVM	63 %	Elisa Duooser <sup>a</sup>	LBA Humidif.	100 78	11 89	64 92	100 73	–	–	–	–
	Anand [38]	105 patients ventilés réanimation médicale suspects PAVM	18 % 53 % incertain	Elisa Quantikine <sup>a</sup>	LBA	42	75	27	85,5	200 pg/mL	0,55 (0,40-0,70)	–	–
	Oudhuis [39]	207 patients (rétro) réanimation polyvalente suspects PAVM	40 %	Elisa Quantikine <sup>a</sup>	LBA	–	–	–	–	–	0,58 (0,50-0,65)	–	–

Infections pulmonaires	Determann [40]	28 patients suspects PAVM	32 %	Elisa Duozer <sup>a</sup>	Plasma	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Muller [16]	302 patients urgences PAC	100 %	Immunoblot Elisa <sup>a</sup>	Plasma	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Pleurésies	Chan [41]	67 patients réanimation	33 % (dont BK et para- pneumonie)	Elisa Expression TREM-1 cytométrie	Liquide pleural	88 94	90 91	–	–	114 pg/mL 374 pg/mL	0,84 (0,70-0,93) 0,93 (0,80-0,99)	8,46 10,31	0,14 0,07	–	–	–
	Huang [42]	109 patients pneumologie	48 %	Elisa <sup>a</sup>	Plasma Liquide pleural	– 86	– 93	– 75	– 96	768 pg/mL	0,93 (0,86-0,99)	12,6	–	–	–	–
	Bishara [43]	89 patients	19 %	Elisa Duozer <sup>a</sup>	Liquide pleural	94	93	70	98	114 pg/mL	0,97 (0,90-1,0)	–	–	–	–	–
	Determann [44]	36 patients réanimation	44 %	Elisa Duozer <sup>a</sup>	Liquide pleural	93	86	–	–	50 pg/mL	0,93 (0,84-1,0)	–	–	–	–	–
	Kim [45]	48 patients	35 %	Elisa	Liquide pleural	71	74	60	82	55 pg/mL	–	–	–	–	–	–
SNC	Determann [46]	100 patients	92 bactérien	Elisa	LCR	73	77	94	34	20 pg/mL	0,82 (0,74-0,90)	3,1	–	–	–	–
	Bishara [47]	21 patients	43 %	Elisa Duozer <sup>a</sup>	LCR	77	100	100	86	128 pg/mL	0,89 (0,72-1,0)	–	–	–	–	–
IU	Determann [48]	89 patients	79 %	Elisa Duozer <sup>a</sup>	Urines	19	89	93	12	–	–	–	–	–	–	–
Abdomen	Determann [49]	83 patients postop laparotomie suspects surinfection	44 %	Elisa Duozer <sup>a</sup>	Plasma Ascite H48 H72	88 86	67 63	70 66	86 85	160 pg/mL	0,76 (0,63-0,90) 0,79 (0,66-0,92)	2,63 2,33	0,19 0,22	–	–	–

PAC : pneumonie aiguë communautaire ; PAVM : pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; IU : infections urinaires ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; ASC ROC : aire sous la courbe ROC ; LR : likelihood ratio ; <sup>a</sup> R&D Systems Inc, Minneapolis, MN, Etats-Unis.



Les récepteurs (TLR, NLR) dont dépend l'expression de TREM-1 peuvent être activés par des signaux de dangers d'origine non infectieuse. Ceci explique que, malgré les résultats des études princeps, sTREM-1 puisse s'élever dans des situations inflammatoires non infectieuses (pancréatite aiguë, période postopératoire, arrêt cardiaque, maladies inflammatoires chroniques intestinales, BPCO, ulcère gastrique, vascularites et polyarthrite rhumatoïde) [19].

### **Intérêt pronostique de sTREM-1**

En plus de l'intérêt diagnostique [20], TREM-1 s'avère utile en termes pronostiques, notamment au cours des processus infectieux. Dans une étude sur 63 patients septiques en réanimation, les taux de sTREM-1 à l'admission étaient plus élevés chez les « survivants » pour diminuer secondairement, alors qu'ils étaient plus bas et augmentaient secondairement chez les « non-survivants » [21]. Giamarellos-Bourboulis et Wu au cours des PAVM [22, 23], Tejera au cours des PAC [24] et Adib-Conquy au cours de l'arrêt cardiaque [25] confirment le caractère pronostique de la mesure de sTREM-1, alors que Muller ne retrouve pas de corrélation entre ces taux et la gravité clinique ou le pronostic chez 302 patients admis aux urgences pour PAC [16].

### **Intérêt thérapeutique**

Une étude réalisée sur 150 patients a évalué l'intérêt de sTREM-1 pour décider de l'instauration d'une antibiothérapie dans le cadre d'infections respiratoires basses. Sur un collectif de 150 patients, il notait que les taux de sTREM-1 plasmatiques étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de PAC et d'exacerbations de BPCO de classe 1 d'Anthonisen (donc relevant d'une antibiothérapie), par rapport à des classes 2 et 3 et des crises d'asthme. Toutefois, l'aire sous la courbe ROC n'était que de 0,77 (IC 95 % : 0,70-0,84), insuffisamment discriminante pour utiliser sTREM-1 comme guide thérapeutique [26].

Notons enfin que la modulation thérapeutique des voies de TREM-1, au moyen de peptides de synthèse, n'en est à l'heure actuelle encore qu'au stade préclinique.

## suPAR

### Généralités

Comme sTREM-1, suPAR est un biomarqueur de la réponse de l'hôte à une agression. Découvert en 1991 par Ploug, il s'agit également de la forme soluble d'un récepteur membranaire, uPAR (littéralement « *urokinase-type Plasminogen Activator Receptor* », CD87), dont le ligand est constitué par uPA, plus connu sous le nom d'urokinase [27].

Le gène codant pour suPAR se situe sur le chromosome 19q13.2 et est transcrit en un polypeptide de 313 acides aminés, formé de trois domaines homologues, DI (liant notamment uPA et la vitronectine), DII et DIII.

Ancré aux membranes cellulaires au niveau de DIII, suPAR est présent à la surface de nombreuses cellules, immunitaires (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages, lymphocytes T activés), mais également les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, les mégacaryocytes et certaines cellules tumorales [28].

Traditionnellement considéré comme un simple système protéolytique permettant la conversion du plasminogène en plasmine, suPAR est en réalité impliqué dans de nombreux processus comme l'adhésion cellulaire, la migration, le chimiotactisme, l'activation des cellules immunitaires, le remodelage tissulaire, l'invasion tissulaire, l'angiogenèse, et par conséquent dans l'inflammation et le développement tumoral [29].

suPAR est une protéine de 60 kDa issue du clivage et de la libération de suPAR membranaire, existant en fait sous trois formes solubles. Si suPAR est probablement impliqué également dans l'inflammation, son rôle exact ainsi que les phénomènes régulant sa libération sont incomplètement clarifiés [30].

suPAR I-III et suPAR II-III sont mesurées dans le plasma, mais également dans d'autres fluides biologiques comme le LCR, la salive ou le liquide de lavage bronchoalvéolaire. suPAR I est quant à elle mesurée uniquement dans les urines, probablement en raison d'une clairance plasmatique rapide, de l'ordre de 30 minutes [29]. Le dosage repose en routine sur une technique Elisa, le kit le plus utilisé étant le suPARnostic®, développé par ViroGates (Copenhague, Danemark).

Chez le sujet sain, il existe un taux basal faible et stable de suPAR influencé principalement par le sexe et l'âge, comme illustré dans le tableau III, et il n'existe pas de polymorphisme décrit du gène uPAR qui expliquerait en physiologie des variations importantes de ces taux.

**Tableau III** – Taux de suPAR physiologiques en fonction de l'âge et du sexe, exprimés en ng/mL

		Âge					
		20	30	40	50	60	> 70
Taux plasmatiques suPAR considérés comme physiologiques (ng/mL)	Femme	2,5	2,9	3,9	4,2	4,3	4,5
	Homme	1,5	2,5	3,5	3,7	4,0	4,3

Plusieurs arguments théoriques plaident pour un possible intérêt de suPAR comme biomarqueur de routine, en particulier aux urgences. Contrairement à d'autres marqueurs, les taux plasmatiques de suPAR ne présentent pas de variations circadiennes notables non seulement chez le sujet sain, mais également chez les patients VIH+ traités. De plus, la stabilité de suPAR dans les prélèvements plasmatiques, ne requérant pas de conditions de prélèvement ou de conservation complexes, simplifie grandement la phase préanalytique.

### Situations d'élévations de suPAR en pathologie

Toute situation d'activation de l'immunité, en particulier lors de l'inflammation, s'accompagne d'une augmentation d'expression membranaire d'uPAR et des taux circulants de suPAR. Contrairement à l'opinion initiale en oncologie, domaine où fut le plus étudié ce marqueur à ses débuts, suPAR n'est pas spécifique d'une pathologie, mais reflète un état d'inflammation globale et d'activation du système immunitaire aspécifique et a été décrit dans des situations infectieuses (sepsis, bactériémies, tuberculose, HIV, malaria) et non infectieuses (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, hémopathies malignes, hémoglobininurie paroxystique nocturne) [29].

### Intérêt diagnostique de suPAR

Si plusieurs études ont pu montrer que les taux systémiques de suPAR étaient plus élevés chez le malade critique par rapport à des contrôles sains, force est de constater que l'intérêt du dosage plasmatique de suPAR pour distinguer SIRS et sepsis aux urgences et en réanimation est modeste. Kofoed et Koch, chez respectivement 151 patients recrutés aux urgences et en infectiologie et 273 patients de réanimation médicale, retrouvent des aires sous la courbe de 0,5 et de 0,6 pour la détection d'un sepsis, non supérieures aux marqueurs usuels (leucocytes, CRP, PCT) [11, 31].

L'utilisation de suPAR au sein de panels de marqueurs combinés pourrait en améliorer le rendement diagnostique [11]. suPAR n'est pas discriminant de l'étiologie bactérienne, virale ou parasitaire d'une infection, ni du germe (gram+ ou -) lors des bactériémies, ni de l'origine systémique ou profonde d'une infection [11, 31, 32].

## Intérêt pronostique de suPAR

Si l'intérêt diagnostique de la mesure de suPAR est limité par sa faible spécificité, il est reconnu de longue date que des taux élevés de suPAR sont corrélés au pronostic de la maladie. Ceci a été particulièrement évalué au cours de pathologies d'évolution chronique (tuberculose ou SIDA) [29]. Cela reste vrai lors de pathologies aiguës chez le patient critique en général, mais également lors d'infections (bactériémies, méningites), où, de manière assez constante, des taux plasmatiques élevés de suPAR sont corrélés à la mortalité en réanimation et à l'hôpital, que le dosage soit réalisé à l'admission ou dans les premiers jours d'hospitalisation [31-33]. Toutefois, même si suPAR semble sur ce point supérieur aux biomarqueurs classiques, ses performances pour prédire la mortalité hospitalière des patients critiques restent là encore modestes, puisque avec des seuils aux alentours de 10 ng/mL, les aires sous la courbe ROC retrouvées vont de 0,62 à 0,80 [11, 31, 33]. De même, là encore, les performances pronostiques s'améliorent en combinant suPAR à d'autres marqueurs, voire à l'âge. Les taux de suPAR systémiques sont également corrélés à la gravité clinique à l'admission des patients de réanimation, qu'ils soient septiques ou non.

## Intérêt dans la stratégie thérapeutique

Là encore, comme la PCT dans le domaine des infections respiratoires, des stratégies thérapeutiques pourraient s'appuyer sur le dosage de suPAR. De tels algorithmes décisionnels n'existent pas à l'heure actuelle aux urgences ou en réanimation, même s'il est tentant de proposer les propriétés de suPAR pour détecter les patients à haut risque de mauvaise évolution, afin de permettre un triage et une prise en charge adaptée rapides. Ceci reste toutefois à évaluer en pratique clinique. La cinétique de suPAR, mal connue, paraît assez longue et ne semble pas se prêter correctement au suivi thérapeutique des patients en situation aiguë de réanimation [31, 34]. De même que TREM-1, la modulation des voies du système uPAR comme arme thérapeutique est envisagée en oncologie, également au stade préclinique.

## Conclusion

sTREM-1 et suPAR semblent être des biomarqueurs prometteurs, le premier principalement pour son rendement diagnostique intéressant, le second pour son rendement pronostique, ce qui ne fait que conforter l'idée que, plus qu'une molécule unique, une approche combinant plusieurs biomarqueurs, au travers de panels, serait probablement plus rentable en pratique clinique. Quoi qu'il en soit et quelle que soit la fiabilité de ces nouvelles molécules, il convient également probablement de garder à l'esprit d'une part que ces marqueurs ne seront intéressants que si leur utilisation permet de modifier la prise en charge du patient et idéalement son pronostic, à l'aide de démarches pragmatiques et rigoureusement évaluées (comme par exemple la rationalisation de l'antibiothérapie à l'aide de la PCT), et d'autre part qu'une approche « tout moléculaire » ne doit pas occulter l'abord traditionnel du malade, comprenant un examen clinique rigoureux et la lecture attentive de paramètres de laboratoires usuels souvent simples.

## Références

1. Ford JW, McVicar DW (2009) TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease. *Curr Opin Immunol* 21: 38-46
2. Colonna M, Facchetti F (2003) TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells): a new player in acute inflammatory responses. *J Infect Dis* 187 Suppl 2: S397-401
3. Haselmayer P, Grosse-Hovest L, von Landenberg P, *et al.* (2007) TREM-1 ligand expression on platelets enhances neutrophil activation. *Blood* 110: 1029-35
4. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M (2001) TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 410: 1103-7
5. Gomez-Pina V, Soares-Schanoski A, Rodriguez-Rojas A, *et al.* (2007) Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *J Immunol* 179: 4065-73
6. Wong-Baeza I, Gonzalez-Roldan N, Ferat-Osorio E, *et al.* (2006) Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM-1) is regulated post-transcriptionally and its ligand is present in the sera of some septic patients. *Clin Exp Immunol* 145: 448-55
7. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, *et al.* (2004) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 350: 451-8
8. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, *et al.* (2004) Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* 141: 9-15
9. Latour-Perez J, Alcalá-Lopez A, García-García MA, *et al.* (2010) Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem* 43: 720-4
10. Barati M, Bashir FR, Shahrami R, *et al.* (2010) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and the diagnosis of sepsis. *J Crit Care* 25: 362 e1-6

11. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, *et al.* (2007) Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care* 11: R38
12. Chen HL, Hung CH, Tseng HI, Yang RC (2008) Soluble form of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of serious bacterial infection in febrile infants less than three months of age. *Jpn J Infect Dis* 61: 31-5
13. Sarafidis K, Soubasi-Griva V, Piretzi K, *et al.* (2010) Diagnostic utility of elevated serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1 in infected neonates. *Intensive Care Med* 36: 864-8
14. Miedema KG, de Bont ES, Elferink RF, *et al.* (2011) The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 19: 1593-600
15. Gamez-Diaz LY, Enriquez LE, Matute JD, *et al.* (2011) Diagnostic accuracy of HMGB-1, sTREM-1, and CD64 as markers of sepsis in patients recently admitted to the emergency department. *Acad Emerg Med* 18: 807-15.
16. Muller B, Gencay MM, Gibot S, *et al.* (2007) Circulating levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1 in community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 35: 990-1
17. Phua J, Koay ES, Zhang D, *et al.* (2006) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections. *Eur Respir J* 28: 695-702
18. Summah H, Tao LL, Zhu YG, *et al.* (2011) Pleural fluid soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of bacterial infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 11: 280
19. Barraud D, Gibot S (2011) Triggering receptor expressed on myeloid cell 1. *Crit Care Clin* 27: 265-79
20. Jiyong J, Tiancha H, Wei C, Huahao S (2009) Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 35: 587-95
21. Gibot S, Massin F, Le Renard P, *et al.* (2005) Surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1: expression patterns in murine sepsis. *Crit Care Med* 33: 1787-93
22. Giamarellos-Bourboulis EJ, Zakynthinos S, Baziaka F, *et al.* (2006) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 as an anti-inflammatory mediator in sepsis. *Intensive Care Med* 32: 237-43
23. Wu CL, Lu YT, Kung YC, *et al.* (2011) Prognostic value of dynamic soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in bronchoalveolar lavage fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *Respirology* 16: 487-94
24. Tejera A, Santolaria F, Diez ML, *et al.* (2007) Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response. *Cytokine* 38: 117-23
25. Adib-Conquy M, Monchi M, Goulenok C, *et al.* (2007) Increased plasma levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and procalcitonin after cardiac surgery and cardiac arrest without infection. *Shock* 28: 406-10
26. Phua J, Koay ES, Zhang D, Lee KH (2008) How well do serum sTREM-1 measurements prognosticate in septic shock? *Anaesth Intensive Care* 36: 654-8
27. Blasi F, Carmeliet P (2002) uPAR: a versatile signalling orchestrator. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3: 932-43
28. Estreicher A, Muhlhauser J, Carpentier JL, *et al.* (1990) The receptor for urokinase type plasminogen activator polarizes expression of the protease to

- the leading edge of migrating monocytes and promotes degradation of enzyme inhibitor complexes. *J Cell Biol* 111: 783-92
29. Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J (2009) suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* 27: 157-72
  30. Fazioli F, Resnati M, Sidenius N, *et al.* (1997) A urokinase-sensitive region of the human urokinase receptor is responsible for its chemotactic activity. *EMBO J* 16: 7279-86
  31. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, *et al.* (2011) Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care* 15: R63
  32. Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, *et al.* (2011) Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med* 270: 32-40
  33. Molkkanen T, Ruotsalainen E, Thorball CW, Jarvinen A (2011) Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30: 1417-24
  34. Savva A, Raftogiannis M, Baziaka F, *et al.* (2011) Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis. *J Infect* 63: 344-50
  35. El Solh AA, Akinnusi ME, Peter M, *et al.* (2008) Triggering receptors expressed on myeloid cells in pulmonary aspiration syndromes. *Intensive Care Med* 34: 1012-9
  36. Huh JW, Lim CM, Koh Y, *et al.* (2008) Diagnostic utility of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bilateral lung infiltrates. *Crit Care* 12: R6
  37. Horonenko G, Hoyt JC, Robbins RA, *et al.* (2007) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia: a preliminary report. *Chest* 132: 58-63
  38. Anand NJ, Zuick S, Klesney-Tait J, Kollef MH (2009) Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in BAL fluid of patients with pulmonary infiltrates in the ICU. *Chest* 135: 641-7
  39. Oudhuis GJ, Beuving J, Bergmans D, *et al.* (2009) Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid is not predictive for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 35: 1265-70
  40. Determann RM, Millo JL, Gibot S, *et al.* (2005) Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 31: 1495-500
  41. Chan MC, Chang KM, Chao WC, *et al.* (2007) Evaluation of a new inflammatory molecule (triggering receptor expressed on myeloid cells-1) in the diagnosis of pleural effusion. *Respirology* 12: 333-8
  42. Huang LY, Shi HZ, Liang QL, *et al.* (2008) Expression of soluble triggering receptor expression on myeloid cells-1 in pleural effusion. *Chin Med J (Engl)* 121: 1656-61
  43. Bishara J, Goldberg E, Ashkenazi S, *et al.* (2009) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 for diagnosing empyema. *Ann Thorac Surg* 87: 251-4
  44. Determann RM, Achouiti AA, El Solh AA, *et al.* (2010) Infectious pleural effusions can be identified by sTREM-1 levels. *Respir Med* 104: 310-5
  45. Kim JH, Park EI, H. KW (2007) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1: role in diagnosis of pleural effusions. *Tuberc Respir Dis* 62: 290-8

46. Determann RM, Weisfelt M, de Gans J, *et al.* (2006) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1: a biomarker for bacterial meningitis. *Intensive Care Med* 32: 1243-7
47. Bishara J, Hadari N, Shalita-Chesner M, *et al.* (2007) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 for distinguishing bacterial from aseptic meningitis in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26: 647-50
48. Determann RM, Schultz MJ, Geerlings SE (2007) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is not a sufficient biological marker for infection of the urinary tract. *J Infect* 54: e249-50
49. Determann RM, van Till JW, van Ruler O, *et al.* (2009) sTREM-1 is a potential useful biomarker for exclusion of ongoing infection in patients with secondary peritonitis. *Cytokine* 46: 36-42



---

## Introduction

Les D-dimères se sont imposés au cours des vingt dernières années dans le diagnostic de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) [1]. Ces performances sont liées à deux facteurs : d'une part, l'évolution des techniques de dosage qui a permis une standardisation et une automatisation du dosage biologique ; d'autre part, un développement clinique complet exemplaire, allant de l'évaluation des qualités métrologiques jusqu'à la validation clinique pragmatique. Aujourd'hui, la sensibilité et la valeur d'exclusion sont parfaitement définies pour le diagnostic de la MVTE. En revanche, la spécificité pose problème, en particulier chez le sujet âgé. De même, la valeur du test pour le pronostic de la MVTE n'est pour l'instant pas définie. Par ailleurs, l'utilisation du test dans le diagnostic ou le pronostic des autres situations cliniques n'est pas validée.

---

## Nature des D-dimères

Les D-dimères sont des marqueurs d'activation de la coagulation. La thrombine activée clive la molécule de fibrinogène pour former un monomère de fibrine. Les monomères sont polymérisés sous l'action du facteur XIII, formant alors un réseau de fibrine insoluble autour du clou plaquettaire. La dégradation de la fibrine par le système fibrinolytique (plasmin) génère un mélange hétérogène de produits de dégradation de la fibrine, dont les D-dimères.

---

G. Le Gal (✉), D. Mottier, Groupe d'étude de la thrombose de Bretagne occidentale, EA3878, Département de médecine interne et de pneumologie, Centre hospitalier universitaire de la Cavale Blanche, Boulevard Tanguy-Prigent, 29609 Brest Cedex

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*  
ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012

## Circonstances d'élévation des D-dimères

Les D-dimères s'élèvent dans toutes les situations où existe une activation de la coagulation. Ils sont donc toujours élevés en présence d'une thrombose à la phase aiguë. Les rares cas où il n'y a pas d'élévation des D-dimères sont liés à des thrombus de très faible taille ou déjà anciens sans qu'il soit possible de fixer un délai nécessaire à leur normalisation, à des défauts de la fibrinolyse ou à l'effet de certains traitements comme les traitements anticoagulants.

Les principales causes d'élévation des D-dimères en dehors de la MVTE sont : l'infection, l'inflammation, le cancer, la chirurgie, les traumatismes et brûlures, la coagulation intravasculaire disséminée, la grossesse, l'insuffisance rénale, les autres localisations thrombotiques veineuses (thrombose veineuse superficielle, portale, cérébrale) et les complications thrombotiques secondaires à l'athérothrombose, aux anévrismes, aux valvulopathies, aux dissections et à la fibrillation atriale.

## Validation du test de référence pour le dosage des D-dimères

La validation des tests diagnostiques s'effectue en trois étapes. La première étape est la mise au point technique du test et la détermination de sa variabilité (inter- et intra-individuelle, inter-observateur).

Dans une deuxième étape, les qualités métrologiques du test sont évaluées dans une étude où tous les patients suspects de la pathologie d'intérêt ont à la fois le nouveau test à l'étude et le test ou la stratégie de référence. Dans cette deuxième étape, le test à l'étude n'est pas décisionnel, la décision thérapeutique étant prise sur la foi du test de référence. À cette étape, un tableau à quatre cases (tableau I) répartissant les patients en fonction du résultat des deux tests est établi, et sont déterminées la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative.

Troisième étape : une fois les qualités métrologiques connues, l'examen doit être validé dans une étude où il devient décisionnel. Un suivi clinique s'assure que la proportion de patients qui vont présenter des complications de la maladie n'est pas plus importante que chez les patients ayant bénéficié de l'examen de référence. L'idéal dans ces études « pragmatiques » est que les patients soient randomisés entre stratégie de référence et stratégie incluant le nouveau test. Ces études permettent d'affirmer qu'il était justifié de ne pas traiter le patient sur la base d'un test négatif.

**Tableau I** – Évaluation d'un test diagnostique : étude contre référence

Patients suspects d'EP	EP confirmée par le test de référence	EP non confirmée	
D-dimères positifs	A Vrais positifs (VP)	B Faux positifs (FP)	$VPP = A / (A + B)$
D-dimères négatifs	C Faux négatifs (FN)	D Vrais négatifs (VN)	$VPN = D / (C + D)$
	Sensibilité = $A / (A + C)$	Spécificité = $D / (B + D)$	

## Objectif du développement et de l'évaluation du dosage des D-dimères dans la MVTE

Les examens d'imagerie pour le diagnostic de MVTE sont irradiants, coûteux, invasifs et ne sont pas disponibles en tout lieu et à toute heure. Les D-dimères peuvent être mesurés sur un simple prélèvement sanguin avec un résultat rapide. Leur grande sensibilité (proche de 100 % pour certains) a permis de les utiliser comme « filtre » à la réalisation des examens d'imagerie. En revanche, leur faible spécificité explique qu'ils ne peuvent être utilisés pour affirmer le diagnostic.

## Méthodes de dosage des D-dimères validées pour la MVTE

Les méthodes de dosage disponibles sont basées sur des systèmes Latex, Elisa ou d'agglutination sur sang total. Ces méthodes ont des qualités métrologiques différentes. Seules celles qui ont été validées par des études diagnostiques pragmatiques prospectives avec suivi devraient être utilisées en pratique. Le seuil validé pour la plupart des tests quantitatifs est de 500 µg/L. En dessous de cette valeur, l'EP peut être éliminée, sauf probabilité clinique forte [2]. Ainsi, le dosage des D-dimères est inutile quand la probabilité clinique est forte car un résultat négatif ne peut éliminer le diagnostic dans cette circonstance. Cette attitude a été validée par plusieurs études pragmatiques. Les tests validés pour l'EP sont surtout le Vidas DD Exclusion® [3] et, dans une moindre mesure, le

test Tinaquant® (latex quantitatif, Roche) et le STA Liatest® (latex quantitatif, Stago). Pour la TVP, le test SimpliRED® est validé et utilisé en Amérique du Nord [4], moins en Europe du fait d'un défaut de sensibilité des D-dimères pour les TVP distales. Cet argument n'est pas retenu dans les pays anglo-saxons car l'usage est de ne pas rechercher ni traiter de façon systématique les TVP distales. En France, moins de la moitié des urgentistes connaissent la méthode utilisée dans le laboratoire pour doser les D-dimères. Cependant, la majorité des centres utilisent un test de haute sensibilité (surtout Liatest ou VIDAS DD exclusion).

---

### **Conduite à tenir en cas de D-dimères positif**

La faible spécificité du test fait qu'il faut réserver le dosage aux seules suspicions de MVTE, après avoir estimé la probabilité clinique. Un taux élevé n'a aucune valeur pour affirmer le diagnostic et doit simplement faire poursuivre la stratégie diagnostique. Aux urgences, une des erreurs la plus fréquemment commises est de suspecter la MVTE sur la seule foi d'un résultat de D-dimères positif demandé chez un patient non suspect, au cours d'un bilan systématique.

---

### **Utilité du test chez le sujet âgé, la femme enceinte et autres situations particulières**

Dans certaines circonstances associées à une augmentation des D-dimères, l'utilité du test est réduite : la proportion de patients avec un test négatif chez lesquels le diagnostic peut être écarté de façon non invasive est plus faible. Le nombre de tests de D-dimères à réaliser pour écarter un cas d'EP est plus grand dans un certain nombre de situations cliniques (tableau II). Ainsi, chez les patients de moins de 40 ans suspects d'EP, les D-dimères sont négatifs chez un patient sur deux et donc le test permet de ne pas exposer à d'autres examens un patient sur deux, alors qu'après 80 ans, les D-dimères ne sont négatifs que chez un patient sur 20. Toutefois, la valeur d'exclusion d'un test négatif est préservée quelle que soit la circonstance. En outre, le test reste coût-efficace tant que la proportion de D-dimères négatifs est d'au moins 5 % (nombre de tests à réaliser pour écarter un cas = 20) [5]. Un seuil de D-dimères ajusté à l'âge a récemment été proposé (seuil ajusté =  $\text{âge} \times 10$  après 50 ans). Sa validation pragmatique est en cours [6]. De même chez

les femmes enceintes, l'utilité du test est réduite, mais les D-dimères gardent leur place car il est particulièrement intéressant d'éviter des examens irradiants dans ce contexte, qui ne sont cependant pas contre-indiqués et qui doivent être réalisés si les D-dimères sont positifs.

**Tableau II** – Efficience des D-dimères selon la situation clinique

Situation clinique	Nombre de D-dimères à réaliser pour écarter un cas d'EP
Patients avec probabilité clinique non forte aux urgences	2,5
Âge	
< 40 ans	2
40-50 ans	2,1
50-60 ans	2,3
60-70 ans	3,9
70-80 ans	8
> 80 ans	20
Cancer actif	5 à 9
Antécédent de TVP ou d'EP	6
Patients hospitalisés	15
Grossesse	
< 30 SA	2,6
31-42 SA	4

Il a été montré que la persistance de D-dimères élevés à la fin du traitement anticoagulant pour un épisode thromboembolique prédit le risque de récurrence, mais ne justifie pas en l'état actuel des connaissances de prolonger le traitement anticoagulant sur ce seul argument. De même, si le taux des D-dimères est associé à l'importance du caillot, il n'est pas un marqueur pronostique validé. Enfin, il n'y a aucun argument convaincant pour adapter les doses d'un traitement anticoagulant curatif ou préventif au taux de D-dimères.

Il n'y a pas à ce jour de situation ou de pathologie thrombotique autre que le diagnostic de la MVTE dans laquelle il y a eu une évaluation suffisante de leur intérêt pour pouvoir les recommander. En particulier, certaines études suggèrent que l'on peut éliminer le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale ou de dissection aortique sur la foi d'un D-dimères négatif. Toutefois, ceci n'a pas été validé par des études diagnostiques pragmatiques. Les D-dimères ne doivent donc pas être utilisés pour exclure ces diagnostics.

## Conclusion

Le dosage des D-dimères est un examen biologique simple, non invasif, dont la sensibilité proche de 100 % pour les méthodes les plus sensibles permet d'exclure l'embolie pulmonaire avec sécurité chez environ un tiers des patients suspects avec probabilité clinique non forte. Leur coût-efficacité est démontrée, même dans les populations où la spécificité est moins importante (sujet âgé, femmes enceintes). Des D-dimères positifs ne font pas la suspicion et ne font pas le diagnostic de MVTE. Dans les autres situations thrombotiques, les D-dimères n'ont pas d'intérêt démontré.

## Références

1. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H (2008) D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 6: 1059-71
2. Stein PD, Hull RD, Patel KC, *et al.* (2004) D-Dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 140: 589-602
3. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, *et al.* (2009) VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 101: 886-92
4. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, *et al.* (2003) Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 349: 1227-35
5. Righini M, Nendaz M, Le Gal G, *et al.* (2007) Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 5: 1869-77
6. Douma RA, le Gal G, Sohne M, *et al.* (2010) Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 340: c1475

---

## Introduction

L'adrénomédulline (ADM) est une hormone découverte au début des années 1990, qui connaît un regain d'intérêt dans le domaine d'application des biomarqueurs. Initialement caractérisée dans les glandes surrénales, l'ADM a été détectée dans de nombreux autres tissus et la circulation systémique. Son activité biologique dépend de sa forme mature. Les propriétés vasomotrices de l'ADM ont suggéré son intérêt potentiel comme témoin de l'équilibre hémodynamique. Récemment, les progrès techniques conduisant au dosage plus stable de la pro-hormone ont permis de mieux étudier et comprendre le rôle de l'ADM dans diverses situations cliniques aiguës, et son intérêt comme marqueur de sévérité.

---

## Bases physiologiques : structure, fonction, régulation

L'adrénomédulline (ADM) fait partie d'une « superfamille » de peptides comptant trois autres membres : l'amyline, la calcitonine, et le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) [1]. Ces quatre protéines partagent des homologies de séquences entre elles et avec la chaîne bêta de l'insuline. Chez l'homme, le gène codant pour l'ADM est situé sur le chromosome 11, comme celui de l'insuline, de la calcitonine et du CGRP, avec lequel il partage 24 % d'homologie. La proximité structurale de ces protéines suggère la duplication d'un gène ancestral commun. Le produit du gène codant pour l'ADM est une Pré-Pro-hormone de 185 acides aminés, dont la séquence

---

Y.-É. Claessens (✉), Centre hospitalier Princesse Grace, département de médecine d'urgence, 1 avenue Pasteur, BP 489, MC-98012 Monaco.

É. Trabattoni, Service des urgences, Hôpital Cochin et Université Paris-Descartes, Faculté de médecine, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris Cedex 14

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*  
ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012

apparaît conservée chez les mammifères [2]. Chez l'homme, la Pré-ProADM possède un peptide signal dont le clivage permet la production de la ProADM. Un second clivage conduit à la production de *ProADM N-terminal Peptid* (PAMP, 20 acides aminés). Un dernier clivage libère l'ADM (52 acides aminés) ainsi qu'un peptide de 49 acides aminés. Cette dernière séquence peptidique répond au nom de *mid-regional proADM* (MRproADM). Libéré de façon stœchiométrique à l'ADM et à la PAMP, MRproADM varie parallèlement aux formes actives de l'hormone. Ce produit de clivage est considéré à ce jour comme dépourvu d'activité biologique. MRproADM est stable dans le plasma.

## Métabolisme de l'ADM

L'ADM, initialement découverte dans des broyats de phéochromocytome [3], a pour site préférentiel de production la région médullaire de la glande surrénale. Cependant, le produit de transcription du gène a été retrouvé dans d'autres organes chez l'homme. Ainsi, l'ARN messager de l'ADM a été détecté dans le cœur et les vaisseaux, le rein, le poumon, le cerveau et l'antéhypophyse, la plupart des structures digestives y compris le foie et le pancréas [4]. La production d'ADM est sous l'influence de stimuli très variés. La surcharge hydrosodée et le stress de tension pariétale stimulent l'activité transcriptionnelle du gène et la libération d'ADM par le cœur, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Certains facteurs de croissance, les hormones thyroïdiennes et les stéroïdes ont également la capacité d'induire la production d'ADM. Notons que les cytokines pro-inflammatoires (interleukine (IL)-1, IL-6 et *tumor necrosis factor* (TNF)) stimulent également la production d'ADM [5]. Plus intéressant encore, l'exposition de cellules isolées à de l'endotoxine (lipopolysaccharide, LPS), composant élémentaire de la paroi des entérobactéries, induit la transcription du gène et la libération de l'hormone. Dans les modèles murins, l'administration de LPS s'accompagne d'une production accrue quasi ubiquitaire d'ADM et d'une augmentation de sa concentration plasmatique [6].

Physiologiquement, l'ADM est présente en faible concentration dans le sang circulant. L'ADM circulante est couplée à une protéine de transport, le facteur H du complément. La demi-vie de l'ADM est très brève, estimée à 22 minutes. Sa clairance semble dépendre de l'activité des estérases plasmatiques et vraisemblablement de la fonction rénale. En effet, les concentrations chez l'insuffisant rénal terminal sont cinq fois plus élevées que celles du sujet sain. Cependant, il n'a pas été retrouvé de différence de



concentration d'ADM entre le sang artériel et le sang veineux rénal [7]. Des dosages différentiels de l'hormone dans le sang aortique et veineux pulmonaire ont soulevé l'hypothèse d'une clairance pulmonaire de l'ADM [7, 8]. Il est également possible que la clairance de l'hormone résulte de la dégradation intra-cellulaire après captation par son récepteur spécifique [9].

---

## Activité biologique

L'action de l'ADM et du PAMP est transmise par des récepteurs couplés aux petites protéines G, qui véhiculent la transduction du signal. L'ADM et la PAMP, tout comme CGRP, possèdent des propriétés vasodilatatrices [9]. Pour exercer leur fonction, l'ADM et la PAMP doivent se lier à leur cible, localisée sur les cellules du système vasculaire artériel, depuis les gros vaisseaux jusqu'aux artérioles. Si le récepteur pour la ProADM est caractérisé comme étant le CGRP1 receptor, le récepteur responsable de l'activité biologique de l'ADM est à ce jour inconnu. Néanmoins, la liaison de l'ADM ou du PAMP à leurs récepteurs induit l'activation de voies canoniques (adénylate cyclase et phospholipase C) dont la finalité est la production d'AMP cyclique, de GMP cyclique. La stimulation par ces hormones va permettre d'obtenir des réactions biologiques telles que la production de monoxyde d'oxygène (NO), dont l'effet vasodilatateur est reconnu. Si l'action vasodilatatrice de l'ADM est NO-dépendante [9, 10], celle de la PAMP résulte plus vraisemblablement d'un autre mécanisme, impliquant une action sur le tonus vasculaire par ses propriétés sympatholytiques [11]. L'hormone serait l'un des régulateurs de l'homéostasie hydro-électrolytique diminuant l'appétence au sel [8].

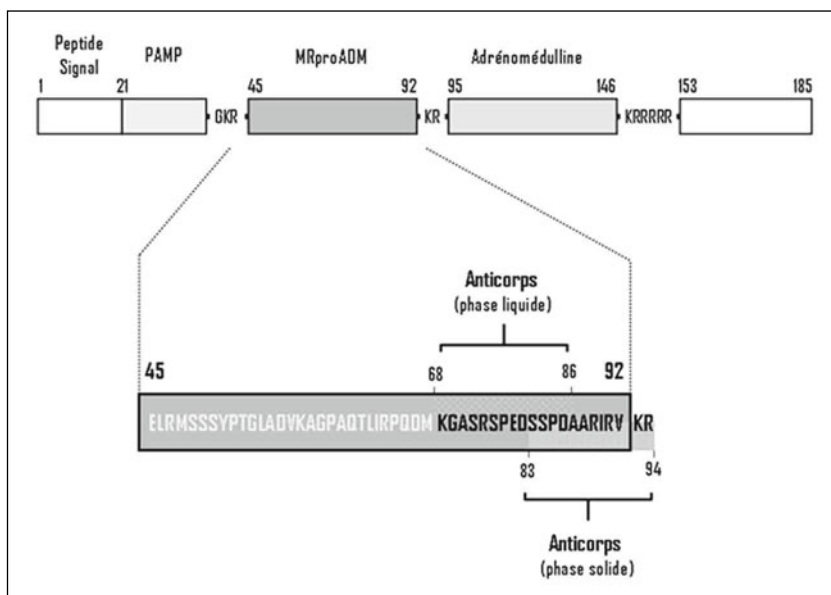
Dans le cadre de la réaction inflammatoire, des expériences ont montré que l'ADM pouvait avoir un rôle dans l'immunité innée en influençant la migration des leucocytes et en contribuant à l'activation du complément [9].

En résumé, l'ADM participe au contrôle hémodynamique par son effet vasodilatateur, à l'équilibre hydroélectrolytique par son action sur le pool hydrosodé, et possède des fonctions immuno-modulatrices [8, 9, 10].

## Dosage de MRproADM

La demi-vie brève de l'ADM est un obstacle à son dosage en routine. De plus, son couplage au facteur H masque l'hormone et compromet son dosage immuno-enzymatique.

À l'inverse, MRproADM est stable dans le plasma. Une méthode de dosage de MRproADM a récemment été développée, qui reconnaît la séquence des acides aminés 45 à 92 [2]. Ce test sandwich immunoluminométrique repose sur le principe standard : un anticorps dirigé contre la séquence peptidique 83-94 permet la capture sur une phase solide de MRproADM ; un anticorps dirigé contre la séquence 68-86 et pourvu d'un traceur colorimétrique permet de le révéler (fig. 1). Cette méthode permet un dosage de concentrations supérieures à 0,08 nmol/L. La précision du test est définie par le coefficient de variation, qui est inférieur à 20 % au-delà de 0,12 nmol/L [2]. Ce dosage permet d'obtenir une mesure fiable des concentrations circulantes d'ADM et de PAMP.



**Fig. 1** – Structure primaire du précurseur de l'ADM, sites de clivage et détection du MRproADM.

---

## **Domaines d'application de MRproADM comme biomarqueurs en médecine humaine**

L'ADM participe au contrôle hémodynamique par son effet vasodilatateur, à l'équilibre hydroélectrolytique par son action sur le pool hydrosodé, et possède des fonctions immuno-modulatrices [8, 9]. Il était donc prévisible que les concentrations de l'hormone et de ses métabolites varient en fonction de l'atteinte des grandes fonctions vitales, notamment respiratoire et circulatoire. Ce postulat est corroboré par l'expérience clinique. En effet, les concentrations de MRproADM évoluent parallèlement à la sévérité des atteintes cardiovasculaires et respiratoires, quelle qu'en soit l'origine. Les résultats des principales études cliniques sont disponibles dans le tableau I. Il faut noter qu'aucune étude interventionnelle n'est à ce jour disponible. MRproADM a en effet été évalué dans diverses situations cliniques telles que l'exacerbation de BPCO, la pneumonie aiguë communautaire, le sepsis. Ces études ont montré qu'un dosage élevé était associé à un pronostic péjoratif. De plus, son intérêt pronostique semblait supérieur à celui d'autres marqueurs. Cependant, les valeurs seuil ne sont pas encore définies et l'intérêt en pratique clinique quotidienne est encore incertaine.

---

## **Conclusion**

Les concentrations de MRproADM augmentent avec la sévérité des pathologies rencontrées couramment en médecine d'urgence. Ce marqueur apporte une information pronostique dont la capacité discriminante globale est comparable mais complémentaire aux scores de sévérité. Le MRproADM serait plus performant que les marqueurs de l'inflammation, dont la procalcitonine, pour compléter l'information pronostique délivrée par les scores de gravité [22]. Pour l'heure, nous ne disposons d'aucune étude d'impact de l'utilisation du MRproADM dans une stratégie de prise en charge des patients. Il est impératif que soit définie la valeur seuil de MRproADM selon les maladies et les objectifs des stratégies interventionnelles.

Tableau I – Résumé des études testant MRproADM en pathologie humaine

Domaines d'application	Réf.	Nombre de sujets et durée du suivi	Critères d'évaluation et principaux résultats de MRproADM (nmol/L)
Ischémie coronaire	[12]	20 SCA ST+, 10 SCA ST- Suivi : 117 jours	11 complications (choc, infarctus) (dosage J3-4) : 0,69 (choc, infarctus), 0,59 (non compliqués)
	[13]	983 SCA ST+ Suivi : 342 jours	101 décès, 48 insuffisances cardiaques MRproADM (J3-5) : 1,31 (décès), 1,1 (insuffisance cardiaque), 0,71 (non compliqués)
	[14]	745 SCA ST- Suivi : 760 jours	120 décès 30 jours MRproADM : 1,1 (décès J30), 0,81 ; RR 2,8 [IC95 % 1,2-6,9]
Insuffisance respiratoire chronique	[15]	167 BPCO	5 décès hospitaliers ; 32 décès 2 ans MRproADM : 1,07 (décès hospitaliers) ; 0,82 (survivants) MRproADM : 1,14 (décès 2 ans) ; 0,76 (survivants)
Sepsis	[16]	35 chocs septiques, 50 contrôles	MRproADM : 9,79 (choc septique) ; 0,325 (contrôles)
	[2]	95 sepsis, 54 cardiopathies, 264 contrôles	MRproADM : 3,7 (sepsis) ; 0,56 (cardiopathes) ; 0,33 (contrôles)
	[17]	53 sepsis ; 48 SIRS ; 160 contrôles Suivi : en réanimation	12 décès septiques MRproADM : 0,4 (contrôles) ; 1,1 (SIRS) ; 1,8 (sepsis) ; 2,3 (sepsis sévère) ; 4,5 (choc septique) MRproADM : 8,5 (décès en réanimation) ; 1,7 (survivants)
	[18]	99 chocs septiques Suivi : 28 jours	35 décès Mortalité à 28 jours : AUROC (MRproADM J1-2) 0,71 AUROC (MRproADM J3-4) 0,696 AUROC (MRproADM J5-7) 0,861

Pneumonie aiguë communautaire	[19]	302 PAC Suivi : 6,9 semaines	38 décès ; 13 complications (récidive/échec du traitement) ; 41 admissions en réanimation MRproADM : 2,1 (décès) ; 1,0 (survie) Admission en réanimation : AUROC 0,65 Mortalité : AUROC 0,76 ; seuil 1,8 RVP 2,9 RVN 0,28 Complications + décès : AUROC (MRproADM) 0,73 AUROC (MRproADM+PSI) 0,77
	[20]	1653 PAC Suivi : 30 jours et 18 mois	103 décès à 30 jours ; 152 décès à 18 mois Mortalité 30 jours : AUROC (MRproADM) 0,76 AUROC (MRproADM+PSI) 0,83 Mortalité 18 mois, seuil 1,97 : RR 3,3 [IC 95 % 1,7-6,2]
	[21]	925 PAC Suivi : 30 jours	134 complications Mortalité 30 jours : AUROC 0,72
	[22]	728 PAC Suivi : 28 jours et 180 jours	18 décès à 28 jours ; 37 décès à 180 jours Mortalité 28 jours : AUROC 0,85 Mortalité 180 jours : AUROC 0,78

Réf : références bibliographiques ; PAC : pneumonie aiguë communautaire ; Méd. : médiane ; RR : risque relatif ; IC 95 % : intervalle de confiance 95 %.

## Références

1. Becker KL, Nylen ES, White JC *et al.* (2004) Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1512-25
2. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A (2005) Measurement of Midregional Proadrenomedullin in Plasma with an Immunoluminometric Assay. *Clin Chem* 51: 1823-9
3. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, *et al.* (1993) Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 192: 553-60
4. Samson WK (2001) Proadrenomedullin derived peptides. *Front Neuroendocrinol* 19: 100-27
5. Yanagawa B, Nagaya N (2007) Adrenomedullin: molecular mechanisms and its role in cardiac disease. *Amino Acids* 32: 157-64
6. Matsui E, Kitamura K, Yoshida M, *et al.* (2001) Biosynthesis and secretion of adrenomedullin and pro-adrenomedullinN-terminal 20 peptide in a rat model of endotoxin shock. *Hypertens Res* 24: 543-9
7. Nishikimi T, Kitamura K, Saito Y, *et al.* (1994) Clinical studies on the sites of production and clearance of circulatingadrenomedullin in human subjects. *Hypertension* 24: 600-4
8. Vizzaa CD, Letiziab C, Sciomera S, *et al.* (2005) Increased plasma levels of adrenomedullin, a vasoactive peptide, in patients with end-stage pulmonary disease. *Regul Peptide* 124: 187-93
9. Samson WK (2001) Proadrenomedullin derived peptides. *Front Neuroendocrinol* 19: 100-27
10. Yanagawa B, Nagaya N (2007) Adrenomedullin: molecular mechanisms and its role in cardiac disease. *Amino Acids* 32: 157-64
11. Shimosawa T, Ito Y, Ando K, *et al.* (1995) Proadrenomedullin NH2-terminal 20 Peptide, a New Product of the Adrenomedullin Gene, Inhibits Norepinephrine Overflow from Nerve Endings. *J Clin Invest* 96: 1672-6
12. Behnes M, Papassotiriou J, Walter T, *et al.* (2008) Long-term prognostic value of midregional pro-adrenomedullin and C-terminal pro-endothelin-1 in patients with acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* 462: 204-11
13. Khan SQ, O'Brien RJ, Struck J, *et al.* (2007) Prognostic Value of Midregional Pro-Adrenomedullin in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 49: 1525-32
14. Dhillon OS, Khan SQ, Narayan HK, *et al.* (2010) Prognostic Value of Mid-Regional Pro-Adrenomedullin Levels Taken on Admission and Discharge in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. The LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II Study. *J Am Coll Cardiol* 56: 125-33
15. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, *et al.* (2008) Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest* 134: 263-72
16. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A (2004) Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 25: 1369-72
17. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, *et al.* (2005) Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 9: R816-24
18. Guignant C, Voirin N, Venet F, *et al.* (2009) Assessment of pro-vasopressin and pro-adrenomedullin as predictors of 28-day mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med* 35: 1859-67

19. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, *et al.* (2006) Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. Crit Care 10: R96
20. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, *et al.* (2009) Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. Chest 136: 823-31
21. Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, *et al.* ProHOSP Study Group (2010) Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. Crit Care 14: R106
22. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, *et al.* (2010) the German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers to Predict Short- and Long-Term Survival in Community-acquired Pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. Am J Respir Crit Care Med 182: 1426-34

---

## Introduction

La prise en charge de traumatismes crâniens (TC) mineurs fait partie du quotidien d'un service d'urgences. L'évaluation de la gravité du TC se fait sur un faisceau d'arguments cliniques et anamnestiques qui vont éventuellement conduire à la réalisation d'un scanner cérébral en contraste spontané. De nombreux essais ont été menés pour tenter d'identifier un marqueur biologique représentant une aide décisionnelle supplémentaire dans ce contexte. Les différents candidats se sont révélés peu spécifiques (lactate, aminotransférases...) ou peu sensibles (isoformes de la créatine kinase, de la lactate deshydrogénase...) du tissu cérébral lésé.

---

## Structure et demi-vie

La protéine S100- $\beta$  doit son nom à sa solubilité dans une solution saturée (à 100 pour cent) de sulfate d'ammonium. Découverte il y a moins de 50 ans, cette protéine très conservée entre les espèces est largement distribuée au sein du tissu cérébral. C'est une holoprotéine dimérique appartenant à la grande famille des protéines S100 [3], caractérisée par une faible masse moléculaire (environ 10 kD pour les monomères) et, au niveau structural, la capacité de fixer des atomes de calcium par l'intermédiaire de domaines peptidiques de type « main EF », motifs retrouvés dans d'autres

---

J.-L. Beaudoux (✉), Service de biochimie et hématologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Site Charles Foix, 7, avenue de la République, 94200 Ivry-sur-Seine.

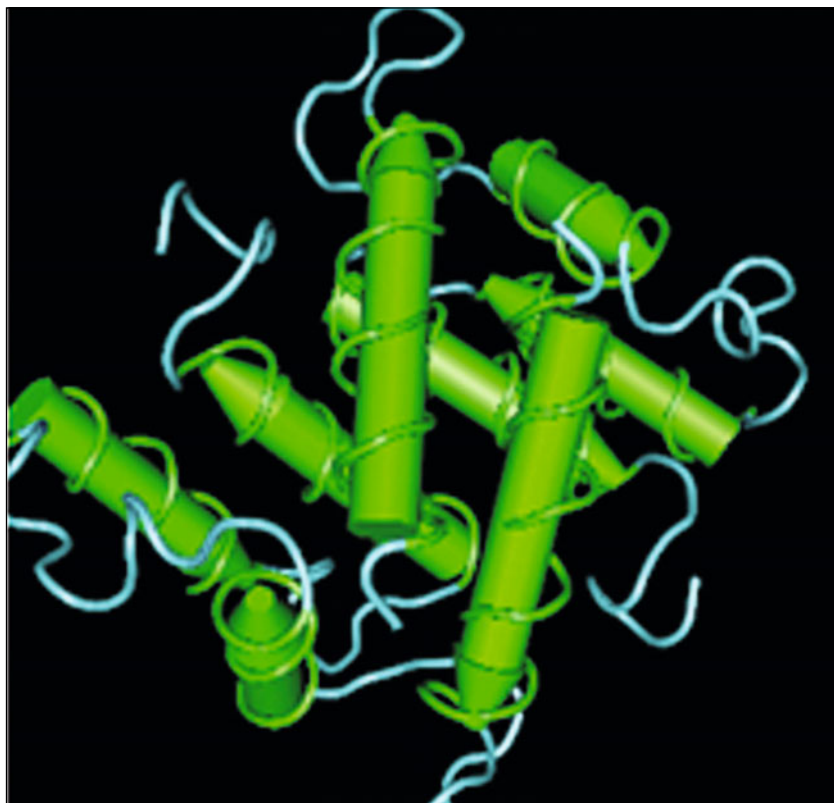
S. Castro, Service d'accueil des urgences, Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière-Charles Foix, Site Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*  
ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012



protéines de fixation du calcium telles que la calmoduline et la troponine [4] (fig. 1). La spécificité cérébrale de la protéine S100- $\beta$  (ou tout au moins sa neurosélectivité est liée à l'une des sous-unités, la sous-unité  $\beta$ , essentiellement synthétisée par les cellules astrogliales. La protéine S100- $\beta$  est en fait constituée de tous les dimères possédant au moins une sous-unité  $\beta$  dans leur structure. Le gène de la sous-unité  $\beta$  est codé par le chromosome 21, au niveau de la région q22.2-22.3, alors que les gènes de la majorité des protéines de la famille S100 sont localisés sur le chromosome 1 (région 1q21).

La protéine S100- $\beta$  n'est pas totalement neurospécifique. L'expression du gène et la synthèse de la protéine ont également lieu à très faible niveau dans les histiocytes, les adipocytes, les cellules dendritiques de la peau et les mélanocytes normaux... mais à des niveaux très faibles dans ces cellules ; 5 % environ sont présents au niveau extracellulaire, permettant à la protéine d'exercer des actions biologiques intercellulaires. La présence de la protéine



**Fig. 1** – Structure tridimensionnelle de la protéine S100- $\beta$  (source Swissprot).

dans le LCR à des concentrations significatives (entre 1 et 2  $\mu\text{g/L}$ ) résulte probablement d'un processus d'élimination de la protéine après ces actions intra- ou extracellulaires. Après passage de la barrière hémato-méningée, les concentrations plasmatiques, déterminées par des méthodes immunoluminométriques sont environ dix fois plus faibles que dans le LCR, 0,02 à 0,15  $\mu\text{g/L}$ . La demi-vie plasmatique de la protéine S100- $\beta$  est de 30 minutes environ, et son élimination est rénale.

---

## Propriétés biologiques

Par sa capacité de fixation du calcium cytosolique, la protéine S100- $\beta$  est un élément de régulation physiologique de l'organisation structurale de la cellule en interagissant avec trois protéines du cytosquelette : la tubuline, la protéine tau ( $\tau$ ), la protéine gliale fibrillaire acide (GFAP). Au niveau extracellulaire, la protéine S100- $\beta$  exerce des actions physiologiques paracrines, confirmant son rôle essentiel dans le développement physiologique et le maintien du tissu nerveux central, qu'il s'agisse des neurones eux-mêmes ou des cellules astrogliales. Selon ses cellules cibles et sa concentration locale, la protéine S100- $\beta$  possède donc des actions sur la croissance, la différenciation, la prolifération cellulaire mais aussi, à fortes concentrations *in situ*, l'apoptose des cellules cérébrales [12].

---

## Dosage dans les milieux biologiques

La mesure des concentrations de la protéine S100- $\beta$  dans les milieux biologiques met en œuvre des immunodosages utilisant un mélange d'anticorps monoclonaux anti-sous-unité  $\beta$ . Les méthodes actuellement disponibles ont une spécificité et une sensibilité analytiques très satisfaisantes (analyseur Liaison® Diasorin ; analyseur Elecsys® ou Modular E® Roche Diagnostics). Elles sont également rapides (30 minutes environ) et adaptées à l'urgence (biologie de proximité et de garde).

Le dosage est réalisable sur le liquide céphalo-rachidien (LCR) (recueilli sur tube sec), le sérum ou éventuellement le plasma (recueilli sur héparinate de lithium), ou les urines (miction ou échantillon des 24 heures). Après centrifugation et décantation, l'échantillon biologique peut être conservé à + 4 °C pendant 48 heures à -80 °C pendant plusieurs mois sans influence sur le dosage analytique. Contrairement au dosage de la *Neuron-Specific Enolase* (NSE), autre marqueur biologique de lésion du tissu cérébral, le

dosage de la protéine S100-β peut être réalisé sans interférence sur des échantillons hémolysés [13]. Les valeurs fréquentes (1 à 2 µg/L dans le LCR, < 0,10 ou < 0,15 µg/L dans le plasma selon que l'on utilise la méthodologie Roche ou Diasorin) ne diffèrent pas sensiblement en fonction de l'âge ou du sexe [14], mais sont apparues élevées chez les sujets sains de race noire par rapport à des sujets caucasiens [15] ; la prise en compte de l'ethnie du sujet peut donc être importante pour l'interprétation des résultats.

Élévation de la concentration de la protéine S100-β

Dans le cadre de la pathologie humaine, une augmentation de la concentration de la protéine S100-β dans les fluides biologiques peut avoir deux origines :

- une surexpression génique, le plus souvent d'origine tumorale, neurologique (gliome, glioblastome, neurinome...) ou extracérébrale (mélanome malin) ;
- une libération de la protéine S100-β intracellulaire consécutive à une lyse cellulaire cérébrale (traumatisme crânien, TC, hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral...).

L'apport potentiel ou déjà établi du dosage plasmatique ou dans le LCR de la protéine S100-β ne sera pas rapporté ici [16-19].

C'est dans le cadre de la prise en charge du TC crânien mineur que la protéine S100-β est la plus prometteuse, les données expérimentales et cliniques récentes étant aujourd'hui concordantes pour valider le biomarqueur.

**Tableau I** – Apport diagnostique de la protéine S100-β pour le traumatisme crânien mineur ou modéré : résultats de l'étude de Biberthaler *et al.* (2006) [26]

Nombre de sujets	Scanner cérébral négatif	Scanner cérébral positif	
S100-β < 0,10 µg/L	321	1*	VPN : 100 %
S100-β > 0,10 µg/L	895	92	VPP : 11 %
	Spécificité : 32 %	Sensibilité : 99 %	

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive.

Après réexamen du scanner cérébral de ce sujet, les auteurs affirment que les images radiologiques ne paraissaient pas suffisantes pour affirmer le TCM.

Les études évaluant l'intérêt de la protéine S100-β dans le contexte du TC ont pu préciser les points suivants : la concentration plasmatique de la protéine S100-β est significativement augmentée après un TC sévère (score de Glasgow < 9), dès l'admission des patients à l'hôpital [20]. Un intérêt pronostique de la protéine

S100- $\beta$  plasmatique a également été démontré : l'augmentation de la protéine S100- $\beta$  est un excellent marqueur prédictif de décès du patient ou de sa survie avec séquelles majeures irréversibles [21]. Mais l'apport le plus important de la protéine S100- $\beta$  dans les TC devrait être l'aide décisionnelle dans le TC mineur ou modéré pour réduire le nombre de scanners cérébraux à réaliser [22-25].

En effet, la présence physiologique de la protéine S100- $\beta$  dans l'ensemble du tissu cérébral en fait un bon marqueur de lésion intracérébrale diffuse, par exemple témoin d'une contusion [26]. Une étude allemande a été réalisée sur 1 309 sujets : 93 pour lesquels le diagnostic de TC mineur a été porté au vu des résultats du scanner cérébral, et 1 216 pour lesquels le diagnostic a finalement été exclu (scanner cérébral négatif). Le tableau I indique la répartition des patients selon la valeur de la concentration plasmatique de la protéine S100- $\beta$  lors de la prise en charge médicale. En considérant le scanner cérébral comme examen complémentaire de référence pour le diagnostic de TC, les auteurs concluent à la spécificité quasi absolue d'une concentration plasmatique basse de la protéine S100- $\beta$  pour exclure la présence de lésions cérébrales scannographiques secondaires au TC, en faisant un excellent marqueur de tri : valeur prédictive négative - VPN : 100 %. Ainsi, une concentration plasmatique augmentée de la protéine S100- $\beta$  dans les premières heures suivant le trauma permettrait donc, dans un SAU, un tri des patients souffrant de contusion cérébrale et donc à maintenir en observation médicale ou nécessitant une hospitalisation. À l'inverse, une concentration plasmatique de la protéine S100- $\beta$  restant dans les valeurs usuelles signe l'absence de contusion cérébrale et permet donc de ne pas pratiquer de scanner cérébral pour cette population de patients.

L'étude *princeps* de Biberthaler *et al.* [26] a été confirmée ces dernières années par trois autres études réalisées en France, par les centres hospitaliers de Clermont-Ferrand et Marseille [27] et Bordeaux [28], et par une étude multicentrique STIC-S100 dont les résultats sont en cours de publication, mais partiellement dévoilés et en totale cohérence avec les études précédentes [29]. En résumé, l'ensemble des études internationales démontre l'importance de la détermination précoce de la concentration plasmatique de la protéine S100- $\beta$  et son intégration parmi les autres éléments de diagnostic (d'imagerie notamment) pour apprécier la gravité du TC et son évolution à court terme et à long terme.

Un autre apport du dosage plasmatique de la protéine S100- $\beta$  semble être sa capacité à prédire les séquelles d'un TC et les conséquences médicales, voire sociales, de la contusion cérébrale. Certaines études ont en effet mis en évidence un lien entre les concentrations de la protéine S100- $\beta$  au décours d'un TC et l'issue clinique du patient [30-32]. Bien sûr, l'apport pronostique du biomarqueur apparaît très important pour le neurologue dans la prise

en charge des TC, même mineurs ou modérés, et ces premières études méritent d'être confirmées sur de plus larges cohortes.

---

## Limites du biomarqueur

Outre la faible spécificité du marqueur qui s'élève dans de nombreuses situations d'agression cérébrale (accident vasculaire, épilepsie, hémorragie méningée, méningo-encéphalites infectieuses), une étude récente suggère également que l'alcoolisation pourrait être une cause d'augmentation de la S100- $\beta$  [33].

---

## Conclusion

L'apport de la biologie à l'évaluation des pathologies cérébrales aiguës devient aujourd'hui une réalité par la mise à la disposition des biologistes du dosage de la protéine S100- $\beta$ . Ce biomarqueur répond à beaucoup des critères indispensables pour son utilisation en pratique clinique : sensibilité, sélectivité, temps d'analyse et automatisation du dosage adaptés à l'urgence, mise en œuvre sur échantillon sanguin d'abord aisé, coût et difficulté de réalisation parfois inférieurs à ceux d'un acte d'imagerie cérébrale. Dans le contexte du traumatisme crânien mineur ou modéré, les études internationales ont révélé l'apport du dosage précoce de la PS100- $\beta$  pour son pouvoir d'exclusion des lésions secondaires au TC, sur la base d'une valeur prédictive négative et d'une sensibilité de 100 % et 99 %, respectivement. L'étude multicentrique nationale française STIC-S100 doit confirmer ces résultats et évaluer l'apport pronostique de ce dosage pour apprécier les conséquences médico-sociales des TC modérés à trois mois.

## Références

1. Vieux M. Rapport du groupe de travail sur les traumatisés crâniens, ministère français de la Justice, juin 2002
2. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, *et al.* (2000) Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *New Engl J Med* 343: 100-5
3. Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS (2006) Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J* 96: 201-14
4. Donato R (2001) S100. A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 33: 637-68

5. Zimmer DB, Song W, Zimmer WE (1991) Isolation of a rat S100 $\alpha$  cDNA and distribution of its mRNA in rat tissues. *Brain Res Bull* 27: 157-62
6. Gazzolo D, Grutzfeld D, Michetti F, *et al.* (2004) Increased S100B in cerebrospinal fluid of infants with bacterial meningitis: relationship to brain damage and routine cerebrospinal fluid findings. *Clin Chem* 50: 941-4
7. Donato R (2003) Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech* 60: 540-51
8. Lin J, Yang Q, Yan Z, *et al.* (2004) Inhibiting S100B restores p53 levels in primary malignant melanoma cancer cells. *J Biol Chem* 279: 34071-7
9. Markowitz J, Mackerell AD Jr, Carrier F, *et al.* (2005) Design of inhibitors for S100B. *Curr Top Med Chem* 5: 1093-108
10. Kligman D, Marshak DR (1985) Isolation and characterisation of a neurite extension factor from bovine brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 437-43.
11. Iwasaki Y, Shiojima T, Kinoshita M (1997) S100 beta prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *J Neur Sci* 151: 7-12
12. Van Eldik LJ, Wainwright MS (2003) The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor Neurol Neur* 21: 97-108
13. Beaudex JL, Léger P, Dequen L, *et al.* (2000) Influence of Hemolysis on the Measurement of S-100 $\beta$  Protein and neuron-specific Enolase Plasma Concentrations during Coronary Artery Bypass Grafting. *Clin Chem* 46: 989-90
14. Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S (1998) Plasma S100B concentration in healthy adults is age and sex independant. *Clin Chem* 44: 1056-8
15. Ben abdesselam O, Vally J, Adem C, *et al.* (2003) Reference values for serum S100B protein depend on the race of individuals. *Clin Chem* 49: 836-7
16. Gonçalves CA, Concli Leite M, Nardin P (2008) Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin Bioch* 4: 755-63
17. Kleindienst A, Hesse F, Bullock MR, Buchfelder M (2007) The neurotrophic protein S100B: value as a marker of brain damage and possible therapeutic implications. *Prog Brain Res* 161: 317-25
18. Sen J, Belli A (2007) S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *Neurosci Res* 85: 1373-80
19. Beaudex JL (2002) Physiologie de la protéine S100B : intérêt de son dosage en biologie clinique. *Immunoanal Biol Spec* 17: 280-6
20. Ingebrigtsen T, Romner B, Trumphy JH (1997) Management of minor head injury: the value of early computed tomography and serum protein S-100 measurements. *J Clin Neurosci* 4: 29-33
21. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, *et al.* (2004) Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology* 62: 1303-10
22. Oh EU, Kim YM, Jegal DW, *et al.* (2007) Diagnostic value of Elecsys S100 as a marker of acute brain injury in the emergency department. *J Clin Lab Anal* 21: 387-92
23. Undén J, Astrand R, Waterloo K, *et al.* (2007) Clinical significance of serum S100B levels in neurointensive care. *Neurocrit Care* 6: 94-9
24. Poli-de-Figueiredo LF, Biberthaler P, Simao Filho C, *et al.* (2006) Measurement of S-100B for risk classification of victims sustaining minor head injury – first pilot study in Brazil. *Clinics* 61: 41-6
25. Begaz T, Kyriacou DN, Segal J, Bazarian JJ (2006) Serum biochemical markers for post-concussion syndrome in patients with mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 23: 1201-10

26. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, *et al.* (2006) Serum S100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock* 25: 446-53
27. Bouvier D, Oddoze C, Ben Haim D, *et al.* (2009) Interest of S100B protein blood level determination for the management of patients with minor head trauma. *Ann Biol Clin (Paris)* 67: 425-31
28. Zongo D, Ribéreau-Gayon R, Masson F, *et al.* (2012) S100- $\beta$  Protein as a Screening Tool for the Early Assessment of Minor Head Injury. *Ann Emerg Med* 59: 209-18
29. Beaudeau JL, and the investigators of STIC-S100 French Study (2011) La protéine S100B : biomarqueur pertinent de diagnostic des lésions cérébrales après traumatisme crânien mineur : l'étude STIC-S100. 5<sup>e</sup> congrès de la Société française de médecine d'urgence, Paris, 8-10 juin 2011
30. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J (2007) Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care* 6: 121-38
31. Towned W, Ingebrigtsen T (2006) Head injury outcome prediction: a role for protein S-100B? *Injury* 37: 1098-108
32. Stroick M, Fatar M, Radoschke-Schumm A, *et al.* (2006) Protein S-100B – A prognostic marker of cerebral damage. *Current Med Chem* 13: 3053-60
33. Brin T, Borucki K, Ambrosch A (2011) The influence of experimental alcohol load and alcohol intoxication on S100B concentrations. *Shock* 36: 356-60

## Introduction

Dans les années 1840, Scherer, professeur allemand de chimie organique, décrit pour la première fois la présence d'acide lactique dans le sang de patientes jeunes décédées de fièvre perpuérale [1]. Quelques années plus tard, plusieurs auteurs décrivent la présence de grandes quantités d'acide lactique dans le sang de patients en vie mais souffrant d'affections sévères au stade terminal [1]. Un demi-siècle plus tard, Araki et Eillessen montrent que l'interruption d'apport en oxygène à des muscles de mammifères est responsable de l'apparition d'acide lactique tissulaire [1]. C'est en 1907 que Fletcher et Hopkins prouvent que le lactate est le produit de la fermentation du glucose au cours de la glycolyse anaérobie et qu'il est ensuite épuré en présence d'oxygène [2]. Ce n'est que dans les années 1960 que plusieurs auteurs démontrent que le taux de lactate sanguin est corrélé au pronostic d'affections sévères telles que les états de choc [3-5]. Longtemps considéré comme un véritable poison car toujours associé à des pathologies au pronostic sévère, on sait maintenant que le lactate est un substrat indispensable en cas d'agression aiguë [6-8].

Le lactate est utilisé comme biomarqueur depuis longtemps dans les unités de réanimation, notamment pour évaluer le degré d'hypoxie tissulaire au cours de différents états pathologiques graves. Il a été étudié particulièrement dans les états de choc et lors des états infectieux sévères. L'usage de la mesure du lactate se répand en médecine d'urgence, car il permet la détection précoce de situations morbides nécessitant une prise en charge urgente et spécifique. Cet usage est facilité par le développement d'appareils de mesure permettant un dosage délocalisé de la lactatémie.



## Métabolisme du lactate

### L- et D-lactate

Le lactate existe sous forme d'isomères dextrogyre et lévogyre. Seule la forme lévogyre est produite par les organismes supérieurs et le dosage que nous réalisons quotidiennement dans nos services cliniques ne concerne que le L-lactate. Le D-lactate est quant à lui produit par les organismes inférieurs tels que certaines bactéries. Nous n'aborderons pas dans cet exposé le D-lactate, mais il faut savoir que certaines situations pathologiques peuvent être à l'origine d'une acidose D-lactique, situations au cours desquelles il existe en général une pullulation microbienne telle que celles rencontrées au cours du syndrome du grêle court avec pullulation intestinale de lactobacilles [9].

Le L-lactate est un métabolite issu du métabolisme intermédiaire. Il s'agit du sel de l'acide lactique qui est complètement dissocié au pH physiologique car le pKa de l'acide lactique est inférieur à trois. Sur un plan métabolique, le lactate est l'aboutissement de la glycolyse et se situe dans un cul-de-sac métabolique lorsque le pyruvate ne peut être métabolisé.

Le lactate s'accumule dans l'organisme dans deux conditions : en cas d'excès de production ou en cas de défaut d'élimination du lactate produit.

### Production de lactate

Le lactate est le produit de la réduction du pyruvate au sein du métabolisme intermédiaire. Sa production est dépendante de la quantité de pyruvate produite, du pH et du potentiel redox cytosolique (rapport NADH/NAD) qui détermine l'équilibre entre pyruvate et lactate. La lactate deshydrogénase est l'enzyme clé qui catalyse cette réaction de transformation entre pyruvate et lactate. Dans les conditions d'oxygénation normale, la production de lactate est minime au sein des tissus fonctionnant en aérobose puisque le pyruvate rentre dans la mitochondrie pour y être complètement oxydé au sein du cycle de Krebs afin de produire de l'ATP. Il est important de noter que de l'ATP est formé au cours de la glycolyse. Pour l'oxydation complète d'une molécule de glucose, deux ATP sont formés au cours de la glycolyse et 36 le sont au sein de la mitochondrie. En l'absence d'oxygène, la glycolyse anaérobie est donc la seule voie pourvoyeuse d'énergie mais cette production d'énergie a un très faible rendement et se fait au prix d'une production d'acide lactique importante. Certaines cellules sont dépourvues physiologiquement de mitochondrie et il existe

donc une production normale de lactate quotidienne. Celle-ci est proche de 1 500 à 2 000 mmol par 24 heures et aboutit en cas de clairance normale du lactate à une concentration plasmatique inférieure à 1,5 à 2 mmol/L.

La production de lactate peut augmenter au cours de deux circonstances principales :

- en cas d'hypoxie tissulaire puisque le blocage de l'utilisation du pyruvate va aboutir à une augmentation de la production de lactate. Dans ce cas là, le rapport concentration de lactate sur celle de pyruvate augmente au-delà de 10. Cependant, le dosage du pyruvate est difficile, ce qui le rend peu compatible avec une utilisation routinière en médecine d'urgence ;
- en cas d'emballlement de la glycolyse sans qu'il existe pour autant une hypoxie tissulaire. Ceci a particulièrement été montré au cours de différentes situations telles que le sepsis ou au cours de la perfusion d'adrénaline. Dans ces situations, il semblerait qu'une suractivation de la  $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase (pompe membranaire qui utilise l'ATP glycolytique pour maintenir le gradient  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  entre les milieux intra- et extracellulaires) soit à l'origine de cet excès de production de lactate [10]. Dans ce cas, le rapport lactate/pyruvate reste théoriquement inférieur à 10.

## Élimination

Dans les conditions normales, l'organisme élimine une quantité de lactate égale à celle produite, permettant un maintien de la lactatémie à un niveau faible. En situation de repos, l'élimination du lactate est assurée principalement par le foie au cours du cycle de Cori. Au cours de cette voie métabolique, moyennant de l'énergie d'origine lipidique, le lactate est transformé en glucose. Cette voie métabolique se produit dans une moindre mesure au niveau de la corticale rénale. Le lactate est également un substrat énergétique qui peut être oxydé, notamment au niveau musculaire. On sait par exemple qu'au cours de l'exercice musculaire, le lactate produit par les muscles en activité est consommé par les muscles au repos [11]. L'élimination du lactate est un processus très efficace qui aboutit à une demi-vie normale du lactate inférieure à 10 minutes. Dans certaines situations pathologiques telles que l'insuffisance hépatique au stade terminal, il se produit une accumulation d'acide lactique, aboutissant à une acidose qui fera partie du tableau terminal de l'insuffisance hépatique.

---

## Méthodes de dosage de la lactatémie

La lactatémie peut être mesurée au niveau artériel, veineux ou capillaire. La lactatémie artérielle reste la valeur de référence. Il semble que la lactatémie veineuse soit légèrement supérieure au taux artériel mais la différence reste faible, de l'ordre de 0,2 à 0,4 mmol/L [12]. Par ailleurs, la corrélation entre lactate veineux et artériel est suffisante pour se contenter de prélèvements veineux en pratique clinique quotidienne [12].

La méthode de référence reste la chromatographie en phase gazeuse mais cette technique longue et chère est très peu utilisée. Le dosage de la lactatémie s'opère généralement en laboratoire sur du plasma par méthode spectrophotométrique évaluant la production de NADH en présence de lactate déshydrogénase. D'autres techniques colorimétriques ou ampérométriques faisant appel à la lactate oxydase ou la lactate peroxydase permettent de réaliser le dosage de façon fiable et automatique sur des microéchantillons de sang total, soit sur des appareils à gaz du sang, soit sur bandelette réactive analysées sur des lecteurs de poche. Plusieurs publications récentes font état d'une bonne corrélation entre mesure de référence et mesures délocalisées [13-15]. La mesure de la lactatémie capillaire sur microéchantillon est rendue possible par les méthodes précédemment décrites, mais il existe encore trop peu d'études cliniques pour pouvoir la recommander en pratique courante.

---

## Intérêt du dosage du lactate en médecine d'urgence

Le tableau ci-après résume les principales indications de mesure de la lactatémie en structure d'urgence. Les indications rapportées ne sont bien entendu pas exhaustives. Il importe de retenir que tout patient présentant une lactatémie supérieure à 2,5 mmol/L doit être considéré comme un patient critique [20], surtout si cette hyperlactatémie persiste ou s'aggrave dans l'heure qui suit son dosage initial.

---

## Conclusion

Le monitoring de la lactatémie est essentiel pour l'évaluation des patients potentiellement graves pris en charge en urgence. C'est un bon outil de tri, de diagnostic et d'évaluation de l'efficacité des

Tableau I – Principales indications de mesure de la lactatémie en structure d'urgence

Intérêt	Résumé	Références
<b>Sepsis</b>		
Détection précoce du sepsis grave	Tout patient consultant aux urgences pour sepsis doit bénéficier d'une mesure de la lactatémie. L'existence d'un sepsis associé à une lactatémie supérieure à 4 mmol/L témoigne de l'existence d'un sepsis grave. Ces patients doivent bénéficier en urgence d'une prise en charge type <i>surviving sepsis campaign</i> associant au minimum expansion volémique, antibiothérapie précoce. Le dosage délocalisé du lactate aux urgences permet de gagner plus de deux heures pour la détection du sepsis grave. On estime qu'environ 10 % des patients des urgences hospitalisés pour sepsis ont un taux de lactate > 4 mmol/L.	[16] [17] [18] [19] [20]
Efficacité thérapeutique	La prise en charge thérapeutique du sepsis sévère visant à faire baisser la lactatémie d'au moins 10 % sur deux prélèvements réalisés à deux heures d'intervalle aux urgences est aussi efficace que celle basée sur la surveillance de la ScVO <sub>2</sub> .	[21]
<b>Trauma</b>		
Triage et dépistage précoce du trauma sévère occulte	Le dosage systématique du lactate semble être intéressant chez les patients victimes de traumatismes potentiellement sévères mais ayant des paramètres vitaux conservés à leur admission. Ceci a été évalué sur des grandes séries rétrospectives où l'ajout du dosage de la lactatémie a permis d'améliorer la sensibilité pour détecter un ISS > 14, un besoin de chirurgie précoce ou un risque de mortalité accru. Le travail cité le plus récent a été réalisé en préhospitalier et a utilisé une méthode de dosage veineux du lactate sur bandelette.	[22] [23] [24] [25]
<b>Malaise avec perte de connaissance</b>	En cas de malaise avec perte de connaissance sans témoin, l'existence d'une hyperlactatémie initiale permet d'évoquer une crise comitiale à l'origine de ce malaise. Ceci est vrai à la condition que le patient soit vu tôt (moins de 120 minutes après son malaise) et qu'il n'existe pas d'autre cause pouvant être responsable de l'hyperlactatémie. Il n'existe cependant que deux travaux qui rapportent l'intérêt du lactate dans cette situation dont un n'a été publié que sous forme d'abstract.	[26] [27]
<b>Méningite</b>		
Distinction précoce méningite virale et bactérienne (dosage LCR)	Le dosage du lactate dans le LCR au cours des méningites à liquide clair est un paramètre intéressant pour différencier les méningites bactériennes des méningites virales. Un taux de lactate supérieur à 3,5 mmol/L dans le LCR est fortement évocateur d'une origine bactérienne à la méningite et doit pousser à proposer une antibiothérapie précoce.	[28] [29] [30] [31]

thérapeutiques entreprises au cours de différentes pathologies cardinales rencontrées en médecine d'urgence et notamment le sepsis grave. Le lactate veineux, étroitement corrélé au lactate artériel, doit être encouragé du fait de la facilité de réalisation.

## Références

1. Kompanje EJO, Jansen TC, van der Hoven B, Bakker J (2007) The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. *Intensive Care Med* 33: 1967-71
2. Fletcher WM, Hopkins FG (1907) Lactic acid in amphibian muscles. *J Physiol* 35: 247-308
3. Phillipson EA, Sproule BJ (1965) The clinical significance of elevated blood lactate. *Can Med Assoc J* 92: 1334-8
4. Rosenberg JC, Rush BF (1966) Lethal endotoxin shock. Oxygen deficit, lactic acid levels, and other metabolic changes. *JAMA* 196: 767-9
5. Schumer W (1966) Lactic acid as a factor in the production of irreversibility in oligohaemic shock. *Nature* 212: 1210-2
6. Leverve XM, Boon C, Hakim T, *et al.* (2008) Half-molar sodium-lactate solution has a beneficial effect in patients after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 34: 1796-803
7. Gladden LB (2004) Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 558: 5-30
8. Schurr A (2006) Lactate: the ultimate cerebral oxidative energy substrate? *J Cereb Blood Flow Metab* 26: 142-52
9. Petersen C (2005) D-lactic acidosis. *Nutr Clin Pract* 20: 634-45
10. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE (1999) Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 354: 505-8
11. Van Hall G, Jensen-Ustad M, Rosdahl H, *et al.* (2003) Leg and arm lactate and substrate kinetics during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E193-205
12. Kruse O, Grunnet N, Barfod C (2011) Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: A systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 19: 74
13. Boldt J, Kumle B, Suttner S, *et al.* (2001) Point-of-care (POC) testing of lactate in the intensive care patient. Accuracy, reliability, and costs of different measurement systems. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 194-9
14. Pérez EH, Dawood H, Chetty U, *et al.* (2008) Validation of the Accutrend lactate meter for hyperlactatemia screening during antiretroviral therapy in a resource-poor setting. *Int J Infect Dis* 12: 553-6
15. Collange O, Charton A, Greib N, *et al.* (2010) Correlation between arterial and capillary lactate measurements in a porcine hemorrhagic shock model. *J Trauma* 68: 32-4
16. Booker E (2011) Sepsis, severe sepsis, and septic shock: current evidence for emergency department management. *Emerg Med Pract* 13: 1-22
17. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al.* (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368-77
18. Groupe transversal sepsis (2007) Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. *Réanimation* 16 : S1-S21
19. Goyal M, Pines JM, Drumheller BC, *et al.* (2010) Point-of-care testing at triage decreases time to lactate level in septic patients. *J Emerg Med* 38: 578-81

20. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, *et al.* (2005) Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 45: 524-8
21. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, *et al.* (2010) Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 303: 739-46
22. Aslar AK, Kuzu MA, Elhan AH, *et al.* (2004) Admission lactate level and the APACHE II score are the most useful predictors of prognosis following torso trauma. *Injury* 35: 746-52
23. Lavery RF, Livingstone DH, Tortella BJ, *et al.* (2000) The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center. *J Am Coll Surg* 190: 656-64
24. Paladino L, Sinert R, Wallace D, *et al.* (2008) The utility of base deficit and arterial lactate in differentiating major from minor injury in trauma patients with normal vital signs. *Resuscitation* 77: 363-8
25. Guyette F, Suffoletto B, Castillo JL, *et al.* (2011) Prehospital serum lactate as a predictor of outcomes in trauma patients: a retrospective observational study. *J Trauma* 70: 782-6
26. Hazouard E, Dequin PF, Lanotte R, *et al.* (1998) Losing consciousness: role of the venous lactate levels in the diagnosis of convulsive crises. *Presse Med* 27: 604-7
27. Hervé J, Calmette MJ, Lemiale V, *et al.* (2004) Intérêt de la lactacidémie dans la démarche diagnostique des crises convulsives généralisées des patients consultant dans les services d'accueil et d'urgence pour malaise avec perte de connaissance. Abstract Congrès Urgences 2004
28. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W (1999) Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis* 29: 69-74
29. Viallon A, Guyomarc'h S, Zeni F, *et al.* (2003) Méningites aiguës de l'adulte à examen direct négatif: intérêt de la procalcitonine sérique et de l'acide lactique céphalo-rachidien dans la prise en charge diagnostique en urgence. *JEUR* 16: 4-12
30. Kleine TO, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratori K (2003) New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull* 61: 287-97
31. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, *et al.* (2000) Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 28: 1828-32

---

## Généralités

La *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) aussi appelée sidérocaldine ou lipocaline 2 est une glycoprotéine de 25 kilodaltons (kDa) appartenant à la superfamille des lipocalines, capables de fixer des molécules hydrophobes diverses mais aussi le fer. Initialement identifiée par Triebel en 1992 dans le surnageant de polynucléaires activés, la NGAL a ensuite été mise en évidence dans de nombreux tissus et plus particulièrement dans les cellules tubulaires proximales du rein. L'une de ses fonctions biologiques les plus importantes semble être l'inhibition de la croissance bactérienne. Cette protéine est aussi fortement impliquée dans le développement du rein *in utero* mais aussi dans son fonctionnement à l'état adulte.

---

## Génétique

La NGAL est codée par le gène LCN2 (7 exons) situé sur le chromosome 9 (9q34) présentant une région non transcrite en 5' du gène de 63 paires de bases et une région codante de 591 paires de bases. L'ADN complémentaire code pour une protéine précurseur de 197 acides aminés avec un peptide clivable en N-terminal de 19 acides aminés aboutissant à une protéine mature de 178 acides aminés [1]. Initialement produite avec un poids moléculaire de 22 kDa, elle subit une maturation post-traductionnelle lui conférant une forme glycosylée de 25 kDa. Comme les autres lipocalines, elle présente une architecture tridimensionnelle commune

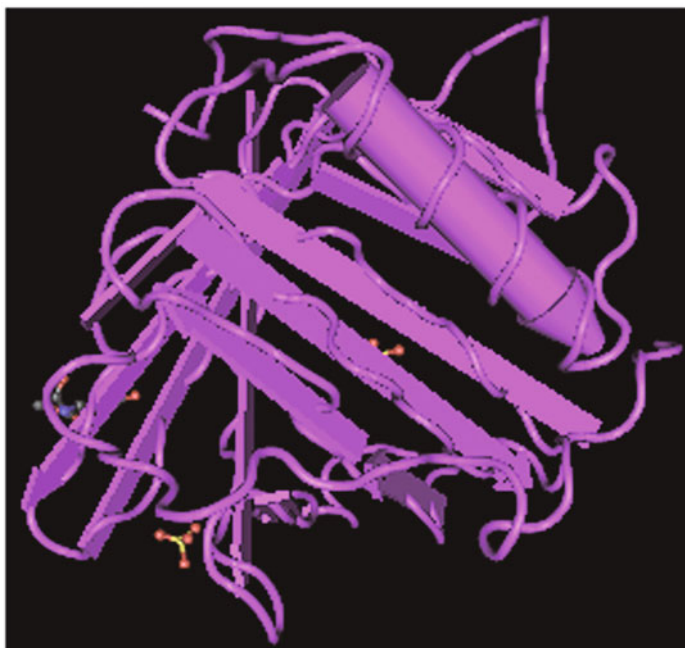
---

V. Sapin (✉), L. Roszyk, Biochimie médicale, CHU Estaing, Place Lucie-Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand

J.-M. Constantin, Anesthésie-Réanimation, CHU Estaing, Place Lucie-Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*  
ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012

aux autres membres de la famille : huit feuillets bêta antiparallèles en forme de tonneau avec, dans son creux, un site de liaison aux ligands hydrophobes (fig. 1). Elle peut se lier de façon covalente à la métalloprotéase matricielle 9 (MMP9) des polynucléaires neutrophiles, également appelée gélatinase. Le sidérophore est un des principaux ligands de la NGAL, lui conférant un rôle important dans les mécanismes de transport actif et d'apport en fer. En fonction de la présence (holo-NGAL) ou de l'absence (apo-NGAL) du sidérophore, les activités cellulaires de la NGAL sont d'ailleurs diamétralement opposées.



**Fig. 1** – Structure tridimensionnelle de la NGAL (d'après NCBI Structure).

## Lieu de synthèse

En situation physiologique, la NGAL est faiblement exprimée dans de nombreux tissus ou organes : œil, poumon, intestin, tissu lymphoïde, moelle osseuse, rein, cervix, larynx, glande mammaire, œsophage, muscle, ovaire, prostate, estomac, thyroïde, trachée, utérus, cerveau, foie (données EST Profile). Lors d'une inflammation et/ou d'une infection, le recrutement et l'activation de polynucléaires font de ce tissu ou de cet organe une zone de production et de sécrétion de NGAL.



## Situations où le marqueur s'élève

Dans le rein (tubule rénal), l'ARNm est détectable quelques heures après divers stimuli agressifs. L'élévation de la concentration sanguine très rapide (2 à 6 heures) après l'agression rénale permet une prise en charge précoce des patients contrairement aux autres marqueurs tels que la créatininémie qui s'élève dans les 48 ou 72 heures après une agression du rein. L'étude princeps de Mishra *et al.* a établi dans le cadre d'une chirurgie cardiaque pédiatrique, une augmentation sanguine de NGAL, dès deux heures après l'intervention cardio-chirurgicale compliquée d'insuffisance rénale aiguë (IRA) [2]. Nous avons démontré qu'un dosage de NGAL à l'admission en réanimation permet de diagnostiquer une IRA 48 heures avant les critères de *Risk Injury Failure Loss End stage* (RIFLE) [3]. La notion de troponine de l'IRA a été récemment proposée pour la NGAL [4].

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est aussi une cause d'augmentation de NGAL. Les concentrations plasmatiques de NGAL reflètent étroitement la présence de l'insuffisance rénale et fournissent également un reflet de la sévérité de la maladie rénale. Il a été récemment décrit une corrélation inverse entre les concentrations sanguines de NGAL et les valeurs de DFG estimé [5].

NGAL voit aussi sa concentration sanguine augmenter chez les patients atteints de diabète type 1 ou 2, et qui présentent ou non des stigmates biologiques urinaires [6]. Les infections bactériennes représentent des situations fréquentes d'augmentation du taux de NGAL, par sécrétion massive des polynucléaires neutrophiles. Néanmoins, des études démontrent que des augmentations des concentrations sériques de NGAL peuvent aussi être associées à des phénomènes inflammatoires de voies aériennes distales ou proximales, de l'intestin ou dans certains types de cancers [7]. Certains médicaments comme le cisplatine peuvent également entraîner des augmentations de NGAL [8]. De même, NGAL voit ses concentrations sanguines et urinaires augmenter en cas de néphropathie induite par des produits de contraste [9]. Des travaux récents établissent également une augmentation de NGAL chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique et présentant une insuffisance rénale [10]. Une équipe italienne a identifié une augmentation des valeurs sériques de NGAL chez des femmes enceintes hospitalisées pour une pré-éclampsie par rapport à celles de femmes enceintes sans complication [11].

## Élimination

Le mode d'élimination urinaire de NGAL permet son dosage dans les urines des patients. Dans une étude prospective de 196 patients ayant bénéficié d'une circulation extracorporelle, la concentration urinaire de NGAL est multipliée par 15 à deux heures et par 25 entre quatre et six heures post-intervention, chez les sujets qui vont développer une IRA [12]. Comme au niveau sanguin, les concentrations urinaires de NGAL sont aussi des biomarqueurs de l'IRC et de la progression de la maladie. Une étude chez 635 adultes recrutés dans un service d'urgences démontre qu'une simple mesure du taux de NGAL urinaire à l'admission peut être discriminante entre une IRA organique, une IRC ou une IRA fonctionnelle (AUC = 0,95 [13]).

## Spécificités biochimiques/Méthodes de dosage

La NGAL peut être mesurée dans les urines, le sérum ou le plasma. La présence de NGAL dans les polynucléaires neutrophiles rend préférable l'utilisation de plasma pour le dosage sanguin. De même, il est préférable de centrifuger l'urine avant le dosage notamment en cas d'infection urinaire. Pour du plasma prélevé sur EDTA, la stabilité de l'échantillon est de huit heures à température ambiante et de plusieurs mois à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Sur un échantillon urinaire, la concentration de NGAL diminue de plus de 20 % après 24 heures de stockage à  $4^{\circ}\text{C}$ . Un stockage rapide à  $-20^{\circ}\text{C}$  voir  $-80^{\circ}\text{C}$  est donc à privilégier.

Quatre techniques sont actuellement disponibles sur le marché :

- ELISA : cette technique présente de bons coefficients de variation, une linéarité jusqu'à des valeurs d'environ  $1\,000\ \mu\text{g/L}$  et une très bonne corrélation avec les techniques en western-blot utilisées pour les premiers dosages. Cependant, il s'agit d'une technique relativement longue, de mise en œuvre lourde (microplaque de 96 puits, gamme d'étalonnage) et donc peu utilisable en pratique clinique quotidienne. Les valeurs normales données pour les urines sont de  $0,7$  à  $9,6\ \mu\text{g/L}$  et de  $37$  à  $106\ \mu\text{g/L}$  pour le plasma ou le sérum (BioPorto Diagnostics®) ;
- immunofluorescence : il s'agit d'un test d'immunodosage rapide avec une lecture par fluorescence réalisée sur Triage® Meter (Alere). Cette technique (réalisable sur sang total ou plasma EDTA) est rapide, présente des coefficients de variations un peu hauts (intra-techniques en moyenne de 11 % et inter-techniques de 13,5 %) mais conformes à ceux retrouvés pour

des automates de biologie délocalisée avec une linéarité jusqu'à 1 300 µg/L. Basée sur le principe de cassette unitaire, cette technique est facile d'utilisation et ne nécessite pas de centrifugation préalable pour le sang total, et peut donc être délocalisée dans un service clinique. La plage de référence de la population de 120 sujets apparemment sains était de 148,8 µg/L (intervalle de confiance à 90 % : 99,9 à 194,2 µg/L) ;

– immunochimiluminescence : le dosage est fondé sur une réaction immunologique révélée par une réaction chimique émettant de l'énergie sous forme de lumière. La technique développée par la firme Abbott sur l'analyseur Architect® ne dose que la NGAL urinaire et ne nécessite pas de traitement préalable des urines. L'intervalle de mesure est de 10 à 1 500 µg/L et la valeur moyenne de référence obtenue pour une population sans IRA est de  $14,8 \pm 2,7$  µg/L ;

– immunoturbidimétrie et immunonéphélométrie : le dosage est fondé sur la mesure de trouble lié à la formation du complexe anticorps-antigène. Utilisant des couples d'anticorps de la société BioPorto Diagnostics, le dosage commence à être déployé en test-jokers sur les automates de biochimie classique (Roche Diagnostics, Siemens...). Doté d'un plus grand intervalle de mesure allant de 25 à 5 000 µg/L, ces dosages présentent aussi l'avantage d'être automatisés.

---

## Conclusion

Les données actuelles de la littérature font de NGAL (urinaire ou sanguin) un marqueur prometteur de l'agression rénale dans diverses situations cliniques. Sa place actuelle, et à venir, en pratique clinique est abordée plus précisément dans le chapitre sur les biomarqueurs de l'insuffisance rénale aiguë.

## Références

1. Bundgaard JR, Sengelov H, Borregaard N, Kjeldsen L (1994) Molecular cloning and expression of a cDNA encoding NGAL: a lipocalin expressed in human neutrophils. *Biochem. Biophys Res Commun* 202: 1468-75
2. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, *et al.* (2005) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 365: 1231-8
3. Constantin JM, Futier E, Perbet S, *et al.* (2010) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care* 25: 176.e1-6
4. Devarajan P (2010) Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 15: 419-28

5. Hazem A, Seham B, Eman O, *et al.* (2007) Serum and urinary NGAL in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 71: 967-70
6. Nielsen SE, Hansen HP, Jensen BR, *et al.* (2011) Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients in a four-year follow-up study. *Nephron Clin Pract* 118: c130-5
7. Roszyk L, Constantin JM (2010) NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, siderocalin, lipocalin 2. *EMC, Biologie Clinique* 90-0663
8. Gaspari F, Cravedi P, Mandalà M, *et al.* (2010) Predicting cisplatin-induced acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin excretion: a pilot prospective case-control study. *Nephron Clin Pract* 115: c154-60
9. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, *et al.* (2007) NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 22: 2089-95
10. Koura HM, Galal A, Elshamma MF, *et al.* (2011) Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of disease activity in patients with lupus nephritis. *Int J Acad Res* 3: 141-6
11. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, *et al.* (2008) Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87: 1370-3
12. Bennett M, Dent CL, Ma Q, *et al.* (2008) Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 665-73
13. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, *et al.* (2008) Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 148: 810-9

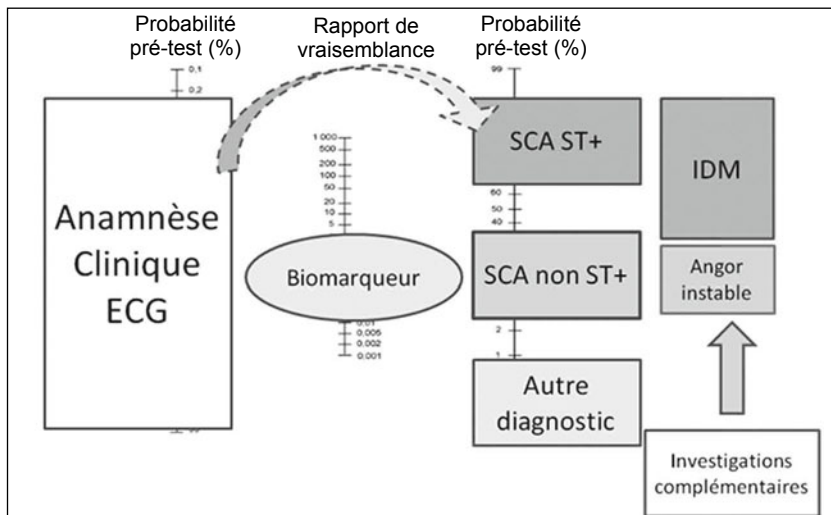
## Utilisation pratique des biomarqueurs

## Généralités sur les douleurs thoraciques en urgence

La douleur thoracique (DT) est un motif de recours fréquent en médecine d'urgence préhospitalière ou intrahospitalière. La démarche diagnostique en médecine d'urgence est majoritairement centrée autour de la recherche d'un syndrome coronaire aigu (SCA) du fait de sa gravité et des conséquences en termes de morbi-mortalité d'une erreur diagnostique [1]. De ce fait, la démarche est considérée comme sûre si elle permet d'identifier des patients qui auront moins de 1 % de risque d'événements à 30 jours [2].

Toutefois, toute DT n'est pas un SCA et la prévalence des SCA en médecine d'urgence est d'environ 15 % [1].

Dans ce cadre nosologique très spécifique, la présentation clinique et l'électrocardiogramme (ECG) sont souvent insuffisants pour identifier ou éliminer de façon formelle un SCA. Mais cette étape d'évaluation ou de probabilité pré-test est indispensable pour juger de l'utilité ou non de la prescription d'un biomarqueur et pour en interpréter les résultats. Cette démarche est moins standardisée que dans le cadre de l'embolie pulmonaire mais ne doit pas être négligée (fig. 1). Ainsi, une DT d'allure angineuse et un sus-décalage du segment ST dans au moins deux territoires concordants suffisent à affirmer le diagnostic de SCA ST+ et aucun biomarqueur n'est utile dans ce cas pour décider d'une revascularisation coronaire [3]. Il en est de même en cas de sous-décalage du segment ST pour le diagnostic de SCA non ST+ [4]. Néanmoins, en dehors de ce dernier cas, l'estimation de la probabilité clinique pré-test (basée sur les facteurs de risque cardiovasculaire, l'âge et le sexe du patient, le type de douleur et les anomalies ECG) est plus difficile car il n'existe pas de score validé. Ainsi, la faible performance de la clinique et l'ECG dans le SCA non ST+ rendent incontournables l'utilisation de biomarqueurs pour affirmer le



**Fig. 1** – Démarche diagnostique devant une douleur thoracique suspecte de SCA.

diagnostic, proposer une orientation et une stratégie thérapeutique. Outre leur intérêt diagnostique, les biomarqueurs peuvent également avoir une valeur pronostique.

## Biomarqueurs diagnostiques de SCA

Il n'existe pas *stricto sensu* de biomarqueurs de SCA validés en pratique clinique c'est-à-dire de marqueurs spécifiques d'une atteinte coronaire. Des travaux sont en cours pour évaluer des marqueurs de déstabilisation ou de rupture de plaque mais la plupart des biomarqueurs validés en pratique clinique mesurent les conséquences de l'occlusion des coronaires c'est-à-dire l'ischémie ou la nécrose myocardique [5]. Ceci est fondamental pour interpréter les résultats d'un dosage de biomarqueur car des situations très diverses rencontrées en médecine d'urgence peuvent être responsables d'une ischémie ou d'une nécrose myocardique en dehors d'une thrombose coronaire (*cf.* chapitres 13 et 14). Très peu de marqueurs d'ischémie ont été étudiés et la plupart des biomarqueurs sont des marqueurs de nécrose c'est-à-dire d'infarctus du myocarde (IDM).

## Marqueurs spécifiques de l'ischémie myocardique

Trois marqueurs ont récemment été étudiés. Le FFAu (*unbound free fatty acid*) et la choline ne sont pas actuellement utilisables en

routine [5]. L'*Ischemia Modified Albumin* (IMA) a été plus évaluée. La sérum-albumine possède une séquence d'acides aminés spécifiques de l'Homme à sa partie N-terminal avec la propriété de fixer le cobalt. Les radicaux libres libérés au cours de l'ischémie altèrent transitoirement la conformation de cette séquence peptidique et sa capacité à fixer le cobalt [6-8]. L'IMA, dosé par le test *albumin cobalt binding* (ACB), est détectable dans les 30 premières minutes suivant le début de l'ischémie [9]. Les études préliminaires prometteuses n'ont pas été confirmées sur des populations non sélectionnées [10-12]. De plus, l'IMA s'est révélée peu stable et de nombreux faux positifs ont été mis en évidence, invalidant l'utilisation de ce marqueur en médecine d'urgence.

## Marqueurs de nécrose myocardique

Les marqueurs anciens de nécrose (aspartate amino-transférases et les lactates déshydrogénases), les créatines kinases et l'isoenzyme MB ont été supplantés par des marqueurs plus spécifiques [13]. La myoglobine a l'intérêt d'une apparition précoce dans le sang après une nécrose myocardique. Elle est cependant peu spécifique d'une lésion coronaire et son utilisation n'est plus recommandée [13]. L'actuel marqueur de référence est la troponine et des stratégies utilisant des dosages de précision analytique supérieure sont en cours de validation [14]. D'autres marqueurs de nécrose sont également évalués : la *heart Fatty Acid Binding Protein* (h-FABP) et la copeptine (voir chapitres spécifiques).

### Troponines et troponine hypersensibles

Les troponines et les troponines hypersensibles ou ultrasensibles sont un seul et même marqueur d'IDM dont la précision analytique diffère (*cf.* chapitres 13 et 14) [15]. Plus que la valeur de la troponine elle-même, c'est la variation des valeurs après une cinétique de dosages qui permettra le diagnostic d'IDM. La définition de l'IDM associe des signes cliniques ou ECG d'ischémie myocardique et l'élévation et la diminution de la troponine [13].

Les recommandations pour l'utilisation des troponines dites conventionnelles préconisent de réaliser les dosages à l'admission puis de les répéter 6 à 9 heures après en cas de négativité du premier dosage. L'élévation de la troponine apparaît 4 heures en moyenne après le début des symptômes [14]. Attitude rarement suivie par les urgentistes français, il est même recommandé de répéter entre la 12<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> heure ce dosage, en cas de négativité persistante de la troponine et de clinique typique. Un seul dosage négatif peut suffire si les patients sont admis 26 heures après le début des symptômes [13, 16]. Un seul dosage positif de troponine



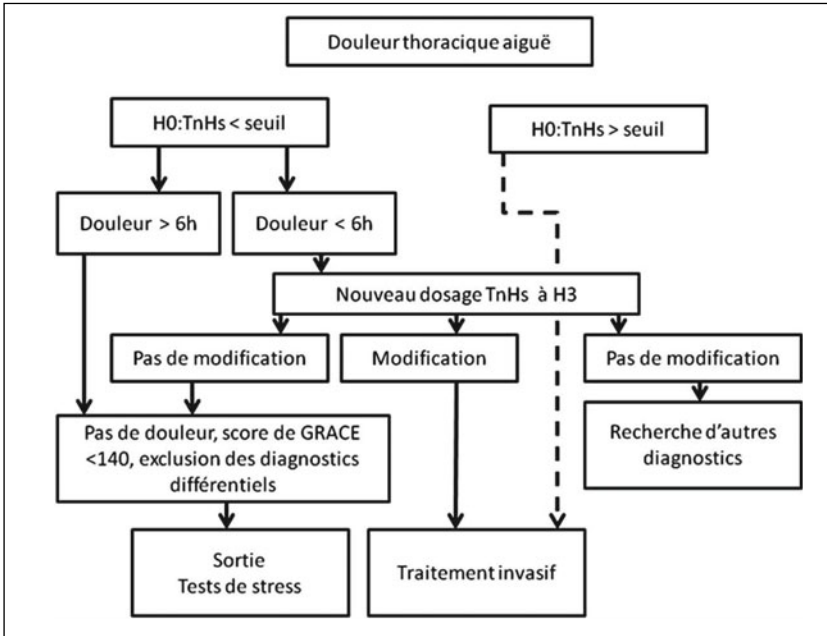
à l'arrivée aux urgences permet de poser le diagnostic d'IDM si le contexte clinique est évocateur. Les troponines hyper- ou ultrasensibles permettent de mettre en évidence des élévations beaucoup plus précoces et, de fait, les recommandations préconisent des dosages à l'admission et la 3<sup>e</sup> heure (fig. 2) [4]. Un seul dosage pourrait suffire pour une douleur datant de 6 heures ou plus. Cette stratégie permettrait d'exclure le diagnostic d'IDM avec une valeur prédictive négative de 100 %, mais pas celui de SCA puisque cela n'exclut pas le diagnostic d'angor instable (fig. 3).

Interpréter une cinétique après deux dosages de troponine nécessite de connaître la variation minimale requise entre les valeurs pour affirmer qu'il existe une augmentation ou une diminution significative. Pour les troponines conventionnelles, les recommandations proposent une variation supérieure à 20 % entre deux dosages [14]. Pour les troponines hyper- ou ultrasensibles, aucune recommandation n'est actuellement disponible. Des auteurs ont préconisé une augmentation de 30 %, d'autres de 100 % pour affirmer le diagnostic d'IDM [17, 18].

Outre sa valeur d'exclusion d'IDM en cas de négativité selon les schémas recommandés, cette cinétique permet de poser le diagnostic d'IDM d'origine coronaire lorsque la valeur faiblement élevée du 1<sup>er</sup> dosage s'élève franchement sur le deuxième. En effet, tout élévation de troponine n'est pas d'origine coronaire et de multiples causes sont retrouvées aux urgences. Dans ces situations, la découverte d'une élévation (souvent faible) de la troponine à l'admission sans élévation de 30 % sur le deuxième dosage permet de s'orienter vers une autre étiologie qu'un IDM. Il est donc important de réaliser les dosages de troponine dans des contextes évocateurs de SCA et non dans un contexte de débrouillage comme on le voit parfois. Les troponines peuvent également se doser en dehors de laboratoires de biologie sur des appareils délocalisés. Leur utilisation est recommandée lorsque les résultats ne peuvent être rendus dans un délai de moins de 60 minutes [4]. Certaines équipes l'utilisent en pré-hospitalier mais la plupart de ces appareils dosent les troponines conventionnelles. Les délais courts de prise en charge ne permettent souvent pas de mettre en évidence une augmentation de la troponine. Une étude française a toutefois montré que l'augmentation de la troponine permettait d'orienter plus facilement le patient vers un service de cardiologie interventionnelle [19].

### ***Heart Fatty Acid Binding Protein***

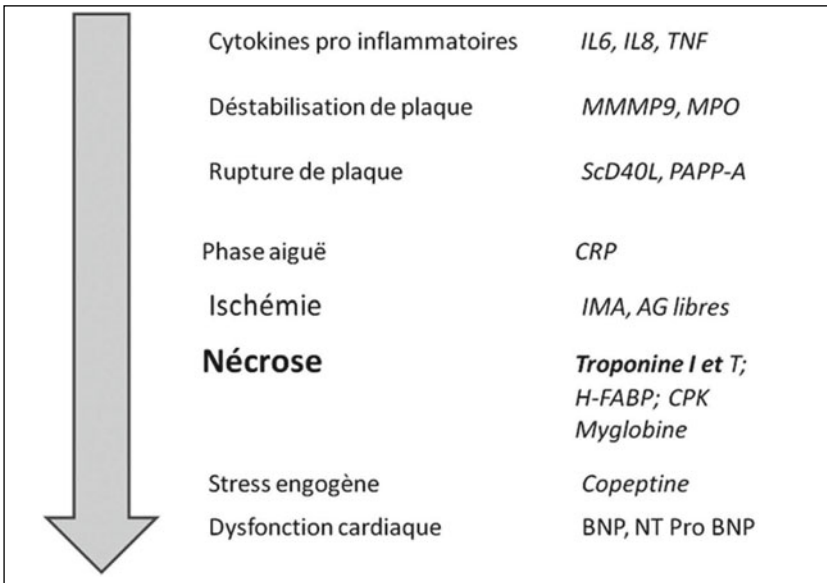
La h-FABP est une protéine de bas poids moléculaire localisée dans les myocytes cardiaques et relarguée dans la circulation 30 minutes après le début d'une nécrose myocardique (*cf.* chapitre 16) [20, 21]. Des études ont montré que l'h-FABP était plus intéressante que la troponine et la myoglobine pour le diagnostic



**Fig. 2** – Algorithme d'exclusion du SCA avec les troponine Hs (d'après les recommandations de l'ESC 2011).

TnHs : troponine hypersensibles.

H0 : admission H3 : 3 heures après admission.



**Fig. 3** – Marqueurs diagnostiques de SCA. IL6, IL8 : interleukines 6, 8 ; MMMP9 : Mouse Matrix Métalloprotéinase 9 ; MPO : Myéloperoxidase ; ScD40L, Soluble CD40 ligand ; PAPP-A : Pregnancy Associated Plasma Protein-A ; CRP : C Reactive Protein ; IMA : Ischemia Modified Albumin ; AG libre : antigène libres ; H-FABP : heart Fatty Acid Binding Protein ; CPK : Créatinine Kinase ; BNP : Brain Natriuretic Peptid.

d'IDM car plus précoce avec une sensibilité de 100 % dans les trois premières heures après le début des symptômes [21-23]. Toutefois, la majorité de ces études avaient inclus des patients avec SCA ST+. Des études incluant des patients moins sélectionnés n'ont pas montré de résultats aussi intéressants en termes de sensibilité, d'autant que les méthodes de dosage initialement évaluées étaient analytiquement médiocres [12, 24, 25]. Ce dosage n'est pas recommandé à l'heure actuelle, malgré le développement de méthodes plus sensibles analytiquement.

### *Copeptine*

La copeptine est la partie C-terminale de la prohormone de la vasopressine et est beaucoup plus stable que l'arginine vasopressine. Ce sont des marqueurs de stress reconnus qui s'élèvent dans l'insuffisance cardiaque ou les états de choc. La copeptine a un intérêt pour l'exclusion de l'IDM lorsqu'elle est associée à la troponine. Deux études princeps ont montré une sensibilité et une valeur prédictive négative élevée de l'association copeptine + troponine pour exclure le diagnostic d'IDM dès l'admission [26, 27]. Les performances de cette association sont toutefois plus faibles dans le cadre des IDM non ST+. Les dernières recommandations européennes attendent d'autres résultats avant de conclure que cette association permet de renvoyer à domicile en toute sécurité les patients dès un premier dosage fait à l'arrivée aux urgences. Les premières études associant copeptine et troponine hypersensibles donnent des résultats plutôt prometteurs. Mais, l'intérêt de cette association doit être confirmé par des études d'intervention [27-29].

---

## **Biomarqueurs pronostiques dans le SCA**

Les biomarqueurs cardiaques sont surtout utilisés en médecine d'urgence pour leurs performances diagnostiques plutôt que pour leurs performances pronostiques. Leur utilisation en urgence ne peut se concevoir que si la stratégie de prise en charge est modifiée.

### **Troponine**

Le risque d'événements cardiaques et de décès (mortalité à court et à long terme) est d'autant plus élevé pour les patients présentant un SCA non ST+ qu'il existe une élévation de la troponine, conventionnelle ou hypersensible, et que celle-ci est importante [30, 31]. Dans les recommandations européennes récentes, l'élévation de la troponine nécessite d'orienter le patient vers un plateau

de cardiologie interventionnelle pour réaliser un geste de revascularisation dans les 24 heures après le début des symptômes [4].

### **Peptide natriurétique de type B (BNP)**

Les deux hormones (BNP et NT proBNP) sont des marqueurs de mauvais pronostic de SCA [32-35]. Dans une étude récente, le NT-proBNP serait le meilleur marqueur pronostique à court et moyen terme de SCA [36]. Cependant, les implications thérapeutiques de cette élévation n'ont pas encore été démontrées en urgence.

### ***C-Reactive Protein***

Les marqueurs de l'inflammation sont activés lors de l'athérosclérose (fig. 3). La *C-Reactive Protein* (CRP) est une protéine de l'inflammation sécrétée par le foie. Elle a montré son intérêt en prévention primaire dans l'estimation du risque pronostique lié à l'athérosclérose chez les patients asymptomatiques [37]. Des études ont également montré l'intérêt pronostique de la CRP à court, moyen et long terme chez les patients présentant un SCA non ST+ [38, 39]. Une valeur > 10 mg/mL est associée à un risque accru d'événements cardiaques. Toutefois, les implications thérapeutiques en urgence de cette élévation n'ont pas encore été démontrées [37].

---

### **Conclusion**

La troponine reste la pierre angulaire aux urgences pour le diagnostic et la stratification pronostique du SCA. Il est indispensable d'interpréter les résultats de son dosage en fonction du contexte clinique car, si la troponine est un marqueur de nécrose myocardique, elle ne préjuge pas de son étiologie coronarienne. Les troponines ultrasensibles permettent de faire des diagnostics plus précoces et les cinétiques aident à exclure ou à identifier un SCA. La place de la copeptine associée aux troponines hypersensibles reste à évaluer.

## Références

1. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, *et al.* (2000) Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 342: 1163-70
2. Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, *et al.* (2009) One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med* 16: 693-8
3. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, *et al.* (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29: 2909-45
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, *et al.* (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32: 2999-3054
5. Collinson PO, Gaze DC (2007) Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction--an overview. *Heart Lung Circ* 16 Suppl 3: S71-82
6. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, *et al.* (2001) Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 47: 464-70
7. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, *et al.* (2003) Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 49: 581-5
8. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV (2000) A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 19: 311-5
9. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, *et al.* (2004) Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 21: 29-34
10. Roy D, Quiles J, Aldama G, *et al.* (2004) Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol* 97: 297-301
11. Keating L, Bengier JR, Beetham R, *et al.* (2006) The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J* 23: 764-8
12. Charpentier S, Ducassé J, Cournot M, *et al.* (2010) Clinical assessment of Ischemia Modified Albumin and heart-Fatty Acid Binding Protein in the early diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome in the Emergency Department. *Acad Emerg Med* 17: 27-35
13. Thygesen K, Alpert JS, White HD (2007) Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 28: 2525-38
14. Thygesen K, Mair J, Katus H, *et al.* (2010) Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 31: 2197-204
15. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, *et al.* (2000) It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 102: 1216-20
16. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, *et al.* (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 28: 1598-660

17. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, *et al.* (2009) Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem* 55: 930-7
18. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, *et al.* (2010) High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 56: 642-50
19. Viggiano M, Marx J, Fievet ML (2000) Prehospital diagnosis and direction of patients suspected of acute coronary syndrome. Feasibility of the combined evaluation of a single blood sample value of cardiac troponin-I, myoglobin and creatine phosphokinase MB. *JEUR* 13: 229-34
20. Alhadi HA, Fox KA (2004) Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein. *QJM* 97: 187-98
21. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF (2005) Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta* 352: 15-35
22. Seino Y, Tomita Y, Takano T, Ohbayashi K (2004) Office cardiologists cooperative study on whole blood rapid panel tests in patients with suspicious acute myocardial infarction: comparison between heart-type fatty acid-binding protein and troponin T tests. *Circ J* 68: 144-8
23. Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, *et al.* (2004) A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein. *Z Kardiol* 93: 388-97
24. Ghani F, Wu AH, Graff L, *et al.* (2000) Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 46: 718-9
25. Valle HA, Riesgo LG, Bel MS, *et al.* (2008) Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur J Emerg Med* 15: 140-4
26. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, *et al.* (2009) Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 54: 60-8
27. Keller T, Tzikas S, Zeller T, *et al.* (2010) Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 55: 2096-106
28. Meune C, Zuily S, Wahbi K, *et al.* (2011) Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *Arch Cardiovasc Dis* 104: 4-10
29. Karakas M, Januzzi JL, Jr., Meyer J, *et al.* (2011) Copeptin does not add diagnostic information to high-sensitivity troponin T in low- to intermediate-risk patients with acute chest pain: results from the rule out myocardial infarction by computed tomography (ROMICAT) study. *Clin Chem* 57: 1137-45
30. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, *et al.* (1996) Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 335: 1333-41
31. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, *et al.* (1996) Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 335: 1342-9
32. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, *et al.* (2002) Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347: 161-7
33. Grabowski M, Filipiak KJ, Karpinski G, *et al.* (2005) Prognostic value of B-type natriuretic peptide levels on admission in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Acta Cardiol* 60: 537-42

34. Lindahl B, Lindback J, Jernberg T, *et al.* (2005) Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol* 45: 533-41
35. Nilsson JC, Groenning BA, Nielsen G, *et al.* (2002) Left ventricular remodeling in the first year after acute myocardial infarction and the predictive value of N-terminal pro brain natriuretic peptide. *Am Heart J* 143: 696-702
36. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, *et al.* (2009) Prognostic value of biomarkers during and after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 54: 357-64
37. Paillard F, Froger-Bompas C (2007) Les nouveaux facteurs de risque : CRP, homocysteine, Lp(a), IPS, EIM... In: *Cardiologie de maladies vasculaires*. Masson, ed., Paris ; 317-20
38. James SK, Armstrong P, Barnathan E, *et al.* (2003) Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 41: 916-24
39. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, *et al.* (2003) Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107: 499-511
40. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, *et al.* (2005) Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 111: 3078-86
41. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, *et al.* (2008) Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 117: 1610-9

---

## Pourquoi les peptides natriurétiques de type B ont leur place aux urgences

Dans les pays industrialisés, l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) touche 10 % de la population âgée de plus de 75 ans. Ainsi, 120 000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année en France. L'ICA est la première cause de dyspnée aiguë aux urgences et en pré-hospitalier, et la première cause d'hospitalisation des sujets âgés. Son pronostic est sévère avec une mortalité hospitalière d'environ 10 % et proche de 25 % chez les patients de plus de 70 ans. Le diagnostic d'ICA ou d'œdème pulmonaire cardiogénique (OAPc) est souvent difficile à porter chez les sujets âgés, obèses, porteurs de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ou lorsqu'existent des sibilants. Dans la moitié des cas, l'étiologie de la dyspnée aux urgences est incertaine. Or, plus le diagnostic et le traitement de l'ICA sont adéquats et précoces, meilleur est le pronostic. Dans une étude portant sur plus de 500 sujets âgés dyspnéiques, débuter un traitement adapté à cause de la dyspnée dès les urgences permettait de diminuer la mortalité (11 % *versus* 26 %), la durée d'hospitalisation et les admissions en réanimation (25 % *versus* 40 %) [1].

---

## BNP et NT-proBNP biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque dans la dyspnée aiguë

De nombreuses études ont démontré une corrélation entre divers indices de gravité d'ICA (classification clinique, indices fonctionnels ou scores échocardiographiques) et les concentrations



de NT-proBNP [2]. Cependant, un taux élevé de NT-proBNP ou BNP ne permet pas de déterminer la cause de l'ICA, ni son type (systolique ou « diastolique »). De nombreuses études multicentriques ont démontré que le BNP et le NT-proBNP étaient des marqueurs diagnostiques très fiables d'ICA en urgence, avec des qualités identiques [3, 4], même chez les personnes âgées [5, 6]. La sensibilité diagnostique est proche de 85 % et les valeurs prédictives supérieures à 90 % avec les valeurs seuils définies par les industriels : exclusion du diagnostic d'ICA pour un taux de NT-proBNP inférieur à 300 pg/mL, et une quasi-certitude diagnostique pour une valeur supérieure à 450 pg/mL pour un patient de moins de 50 ans, 900 pg/mL pour un patient âgé entre 50-75 ans et 1 800 pg/mL chez un sujet âgé de plus de 75 ans. Pour le BNP, la valeur d'exclusion est de 100 pg/mL et de 500 pg/mL pour obtenir une valeur prédictive positive supérieure à 90 %.

### L'utilisation du BNP ou du NT-proBNP améliore-t-elle le pronostic du patient ?

Certains travaux (études d'impact ou interventionnelles) ont montré que pour les patients consultant pour dyspnée, l'utilisation dès les urgences du dosage de BNP améliorerait leur devenir : en pratique, diminution de la durée de passage aux urgences et diminution de la ré-hospitalisation et des coûts associés. Dans un travail suisse (BASEL study), 227 patients de 70 ans en moyenne ont été pris en charge de façon usuelle et 225 patients bénéficiaient du dosage de BNP (Triage®) associé à des recommandations

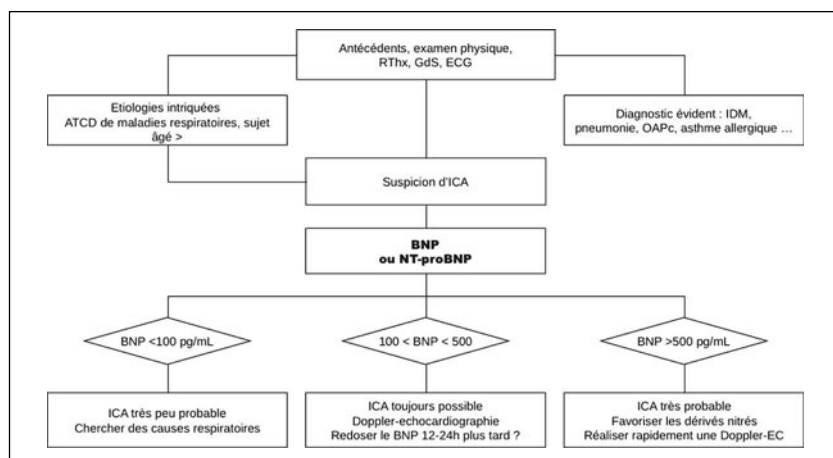


Fig. 1 – Algorithme décisionnel devant une dyspnée aiguë intégrant le dosage du BNP.

thérapeutiques en fonction des taux de BNP (l'algorithme proposé sur la figure 1 est proche de celui de l'étude en question). Le BNP permettrait de réduire de façon significative le pourcentage d'hospitalisation (75 % *versus* 85 %) notamment en soins intensifs, la durée d'hospitalisation (8 *versus* 11 jours) et les coûts d'hospitalisation (moins 27 %) [7]. La mortalité ne diminuait cependant que dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 70 ans (9 % *versus* 17 %). Les conclusions d'autres études d'impact sont moins enthousiastes [8, 9]. Néanmoins, le dosage est recommandé devant une suspicion d'ICA par l'*European Society of Cardiology* depuis 2007 [10]. Cependant, pour « optimiser » l'aide diagnostique du BNP/NT-proBNP, il faut :

- réserver ce dosage aux patients les plus difficiles à prendre en charge : sujets âgés ou BPCO. Il n'y a évidemment aucun intérêt à mesurer le NT-proBNP ou BNP chez un patient qui consulte pour une pneumopathie franche lobaire aiguë ou un SCA ST+ ou tout autre diagnostic évident ;
- interpréter correctement les valeurs ;
- et traiter correctement.

## Conclusion

Le NT-proBNP et BNP sont des excellents biomarqueurs de l'ICA gauche en situation d'urgence. Schématiquement, un taux supérieur à 2 000 pg/mL confirmerait l'ICA, alors qu'un taux inférieur à 500 pg/mL infirmerait le diagnostic d'ICA (100 et 500 pg/mL pour le BNP).

En pratique, lorsque la cause de la dyspnée ne semble pas évidente, il est logique de proposer dès les urgences ou en pré-hospitalier, un dosage. Le BNP ou NT-proBNP permettraient d'améliorer la morbidité et les coûts des patients admis pour dyspnée aiguë. La « tendance » est d'intégrer ce dosage dans un algorithme décisionnel pragmatique associé à une prise en charge thérapeutique standardisée. Compte tenu de l'intérêt pronostique de la précocité du diagnostic d'ICA, le dosage rapide du BNP devrait être accessible 24 heures sur 24 en urgence.

## Références

1. Ray P, Birolleau S, Lefort Y, *et al.* (2006) Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care* 10: R82
2. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, *et al.* (2005) The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 95: 948-54

3. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, *et al.* (2002) Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347: 161-7
4. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, *et al.* (2006) NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 27: 330-7
5. Ray P, Arthaud M, Birolleau S, *et al.* (2005) Comparison of brain natriuretic peptide and probrain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in patients aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 53: 643-8
6. Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, *et al.* (2005) Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). *Clin Chim Acta* 361: 167-75
7. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, *et al.* (2004) Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 350: 647-54
8. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H (2007) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 115: 3103-10
9. Trinquart L, Ray P, Riou B, Teixeira A (2011) Natriuretic peptide testing in EDs for managing acute dyspnea: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 29: 757-67
10. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, *et al.* (2008) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 10: 933-89

## Diagnostic d'état septique aux urgences

Poser avec certitude le diagnostic d'infection bactérienne repose *stricto sensu* sur l'isolement du germe en cause. Malheureusement, le délai de 24 à 48 heures inhérent à la culture des liquides biologiques (dont les hémocultures) est incompatible avec la prise de décision dans le contexte de l'urgence en dehors des rares situations où l'examen direct est positif (ECBU, liquides de ponction).

Dès lors, le médecin urgentiste doit statuer sur un faisceau d'arguments comportant des éléments cliniques (présence d'un foyer infectieux/porte d'entrée, d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique ou SIRS) et biologiques, comportant des paramètres généraux et le résultat de biomarqueurs. Si le symptôme fièvre, témoin d'un processus inflammatoire, est capital pour le clinicien, il n'est en rien synonyme d'infection et encore moins d'une étiologie bactérienne.

Pour le médecin urgentiste, disposer d'un biomarqueur parfaitement sensible et spécifique des infections bactériennes permettrait d'optimiser la prise en charge des patients suspects d'infection et notamment de rationaliser les prescriptions antibiotiques. L'intérêt potentiel des biomarqueurs d'infection est majeur étant donné l'extrême polymorphisme des modes de présentation des états infectieux (formes atypiques) dont l'identification précoce est rendue plus complexe dans un service d'urgence surchargé de patients.

Les qualités requises pour un biomarqueur idéal dépendent des objectifs recherchés : s'il s'agit d'identifier tous les patients infectés, le choix se portera sur un marqueur très sensible. Inversement, si le but est que ce marqueur n'identifie que les patients infectés, la spécificité est privilégiée. Quel que soit le biomarqueur, le gain en sensibilité se fait aux dépens de la spécificité et *vice versa*. Bien

souvent, le choix d'un seuil de positivité oblige à un compromis entre sensibilité et spécificité.

---

## **Intérêt et limites des biomarqueurs pour le diagnostic de sepsis aux urgences**

À ce jour, deux biomarqueurs sont théoriquement utilisables pour l'aide au diagnostic des états septiques : la C Réactive Protéine (CRP) et la procalcitonine (PCT).

### **CRP**

Connue depuis les années 1930 et largement utilisée comme outil diagnostique et dans le suivi thérapeutique, la CRP appartient à la famille des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (*acute phase proteins*). Son atout principal est sa bonne sensibilité (71 à 100 %) mais son principal défaut est son manque de spécificité (66 à 85 %), pour le diagnostic de sepsis avec des seuils variant de 40 à 100 mg/L selon les études [1, 2].

Les concentrations de CRP augmentent au cours de la plupart des processus pathologiques générant de la part de l'organisme une réaction inflammatoire, à l'exception du lupus systémique : infections bactériennes mais aussi virales, polytraumatisé, période postopératoire immédiate, maladies systémiques inflammatoires, pancréatite aiguë, appendicite aiguë, cette liste étant non exhaustive. Ce manque de spécificité rend difficile l'appréciation de l'apport réel du dosage de la CRP en pratique, notamment aux urgences [3]. En particulier, chez un patient fébrile, l'hyperthermie en elle-même témoigne d'un processus inflammatoire et il est alors rare que la CRP soit normale. À ce titre, la CRP n'est pas à proprement parler un marqueur d'infection, mais plutôt un reflet de l'importance du syndrome inflammatoire biologique.

Une façon de contourner ce problème de spécificité est de raisonner sur les seuils décisionnels. En effet, si la CRP augmente rapidement de manière non spécifique lors de tout processus générant une inflammation biologique, en revanche les valeurs les plus élevées ne s'observent que dans certaines situations, dont les infections bactériennes et certaines vascularites. Ainsi, pour le diagnostic de sepsis et pour des seuils variant de 40 à 100 mg/L, la sensibilité de la CRP va de 71 à 100 % et la spécificité de 66 à 85 % selon les études [3]. Dans un autre travail, la CRP s'est avérée performante (aire sous la courbe ROC de 0,83) comparée à un score clinique pour prédire l'existence d'une pneumopathie dans une

population de patients consultant en médecine ambulatoire pour toux d'apparition récente [4]. Les auteurs suggèrent que pour un seuil à 100 mg/L, la CRP pourrait être utile pour décider de réaliser un cliché thoracique dans cette population. On peut cependant regretter le faible nombre de patients inclus (168 patients, dont seulement 20 pneumopathies). Inversement, dans une étude randomisée danoise, l'utilisation ou non par les médecins généralistes d'un test rapide pour le dosage de CRP dans la prise en charge des infections respiratoires ne modifiait pas le taux de prescription d'antibiotiques (43 % dans le groupe CRP *versus* 46 % dans le groupe contrôle) [5]. D'une manière générale, il est classiquement admis que des valeurs de CRP supérieures à 60 ou 80 mg/L sont plus évocatrices d'une origine bactérienne que d'une autre étiologie. Cependant, là encore, l'impact décisionnel réel de la CRP dans la démarche diagnostique n'a été que peu étudié alors même que son dosage s'est généralisé. De plus, en dépit d'une synthèse précoce de la CRP après le stimulus initial, il faut garder à l'esprit que, chez un patient vu rapidement après le début des symptômes, la CRP peut être initialement basse, n'éliminant en rien la possibilité d'une infection bactérienne débutante.

En pratique, en dehors des syndromes appendiculaires et des douleurs abdominales en général, la valeur ajoutée d'un dosage de la CRP aux urgences n'est pas patente, notamment chez un patient fébrile dont la seule hyperthermie laisse déjà présager que le résultat du dosage ne sera pas normal. Ce serait une erreur que de se retrancher derrière l'attente du résultat avant d'engager des explorations morphologiques et/ou biologiques plus spécifiques.

## PCT

La PCT est la pro-hormone de la calcitonine (hormone hypocalcémiante). Ses concentrations sériques sont indétectables par les techniques de dosage actuelles chez le sujet sain. Au cours du sepsis, la PCT intacte est libérée dans le plasma (voir chapitre sur la PCT). De nombreux travaux sont venus conforter la PCT dans son rôle de marqueur spécifique des infections bactériennes ou parasitaires sévères (essentiellement les accès palustres). Contrairement à la CRP, la PCT ne s'élève pas ou très peu au cours des viroses aiguës ou des syndromes inflammatoires biologiques d'origine non bactérienne.

Une des applications privilégiées de la PCT en médecine d'urgence est certainement sa capacité à différencier un processus infectieux bactérien d'un processus inflammatoire, capacité que n'ont ni la mesure de la vitesse de sédimentation, ni le dosage de la CRP. Dans une méta-analyse comparant de manière systématique les performances de la CRP et de la PCT pour le diagnostic d'infection

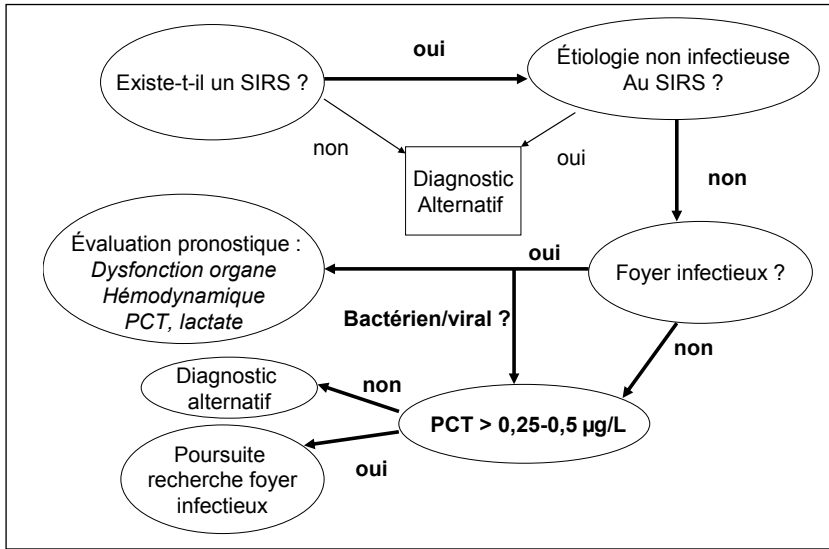
bactérienne, Simon *et al.* concluaient que la PCT avait une meilleure sensibilité et spécificité que la CRP : 88 % *versus* 75 % et 81 % *versus* 67 % respectivement [2].

Dans le diagnostic étiologique des méningites, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, la PCT a une sensibilité de 70 à 100 % et une spécificité de 100 % pour prédire l'origine bactérienne, pour des seuils de positivité variant entre 0,2 et 5 ng/mL selon les études [6-8]. Par ailleurs, l'utilisation de la PCT dans une optique de valeur prédictive négative en période épidémique de méningite virale peut aider à rationaliser les prescriptions d'antibiotique [9]. L'indication principale du dosage de la PCT dans ce contexte est la prise en charge des méningites à examen direct négatif, ce d'autant que la formule cytologique du liquide céphalo-rachidien est panachée.

La prise en charge des suspicions d'infection respiratoire basse est un autre domaine d'application de la PCT, car c'est une situation où ni la clinique ni la radiologie standard sont suffisamment discriminantes, source d'antibiothérapies abusives. L'équipe de Beat Müller en Suisse a été la première à rapporter la faisabilité et l'apport en termes d'économie d'antibiotiques liée à l'utilisation du dosage de la PCT dans le cadre des suspicions d'infection respiratoire aux urgences [10]. Le résultat principal de cette étude est que 83 % des patients du groupe standard ont reçu des antibiotiques contre seulement 44 % du groupe guidé par la PCT ( $p < 0,0001$ ) avec un seuil décisionnel à 0,25 µg/L [10]. Ces données hospitalières ont été confirmées en médecine ambulatoire dans une étude menée auprès de 53 médecins généralistes ayant inclus 458 patients consécutifs présentant un tableau d'infection respiratoire, avec une réduction de 72 % des antibiothérapies dans le groupe PCT [11]. Enfin, en regroupant l'ensemble des patients inclus dans ces différentes études, ces mêmes auteurs ont confirmé l'absence d'effet délétère lié à l'utilisation d'un algorithme comprenant le dosage de la PCT dans les suspicions d'infection respiratoire [12]. Il faut cependant garder à l'esprit, encore une fois, la cinétique des biomarqueurs, car si la PCT a une cinétique d'apparition plus rapide que la CRP dans le sérum (6 heures en moyenne *versus* 12 heures pour la CRP), un patient se présentant peu de temps après le début des symptômes pourra avoir des concentrations détectables par une technique sensible mais inférieur au seuil de 0,25 µg/L. Dans ce cas de figure, s'il existe une forte suspicion clinique de pneumonie communautaire, l'antibiothérapie peut se justifier et un contrôle de la PCT 12-24 heures après peut se discuter.

Récemment, deux études menées en réanimation ont rapporté, avec le même type de méthodologie, que l'utilisation de la PCT pour guider le traitement des états septiques était à même de réduire l'exposition aux antibiotiques, sans effet délétère sur la mortalité [13, 14].

Enfin, une revue récente de la littérature sur les études d'impact impliquant le dosage de PCT dans les infections respiratoires recommande clairement son utilisation [15].



**Fig. 1** – Algorithme décisionnel d'utilisation des biomarqueurs dans les suspicions d'état septique, particulièrement lorsque le mode de présentation est atypique.  
SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique, PCT : procalcitonine.

Sur des pathologies infectieuses spécifiques, l'intérêt de la PCT dans la prise en charge des infections respiratoires est très probable. Plus globalement, pour l'aide au diagnostic d'infection bactérienne aux urgences tous sites infectieux confondus, nous avons rapporté que la PCT était certes un biomarqueur diagnostique d'infection systémique mais que ses performances n'étaient pas parfaites : sensibilité de 62 à 77 % et spécificité de 88 à 59 % avec une aire sous la courbe ROC de 0,79 à 0,76 selon que l'on s'adresse respectivement à l'ensemble des patients suspects d'infection ou uniquement à une population de patients fébriles. Ces études nous ont enfin permis de confirmer que le seuil optimal en médecine d'urgence était d'environ 0,2 µg/L, ce qui nécessite de disposer d'une technique de dosage suffisamment sensible [16, 17].

## Intérêt et limites des biomarqueurs pour l'évaluation pronostique des états septiques aux urgences

L'utilisation à visée pronostique d'un biomarqueur d'infection se conçoit, tant il reste des progrès à faire dans l'identification précoce



et la prise en charge des états septiques graves aux urgences, et ce malgré la large diffusion des critères internationaux de définition de ces états septiques sévères. De plus, il n'est pas exceptionnel de constater une discordance ou un décalage temporel entre l'intensité de la réaction systémique inflammatoire et l'apparition des premiers signes de défaillance d'organe. Inversement, certains patients sont hospitalisés en excès par crainte justement de voir se développer un sepsis sévère ou un choc septique (ceci est notamment vrai pour les pneumonies communautaires et les pyélonéphrites).

## CRP

À ce jour, il n'y a pas d'étude spécifique ayant évalué au cours du sepsis l'intérêt pronostique du dosage de la CRP aux urgences. S'il est communément admis que plus la CRP est élevée plus le tableau est grave, cette assertion ne repose pas sur des bases scientifiques solides [18-20]. Inversement, la CRP étant un paramètre très sensible, un patient ayant un dosage de CRP négatif a peu de chance d'avoir un état septique sévère, bien que là aussi les éléments de preuves soient faibles. Il est de plus fondamental de garder en mémoire la cinétique de synthèse de la CRP (12-24 heures après le début du stimulus) rendant compte de tableaux septiques sévères à CRP normale dès lors que le début brutal des symptômes a entraîné le patient à consulter rapidement. Globalement, l'ensemble des études à visée pronostique a rapporté des performances moindres pour la CRP par rapport à la PCT.

## PCT

La valeur pronostique de la PCT avait déjà été identifiée lors de l'étude *princeps* puisque les enfants présentant les états infectieux les plus graves étaient également ceux qui avaient les concentrations de PCT les plus élevées [21]. Depuis, de nombreuses études ont confirmé la corrélation entre la valeur absolue de PCT circulante et la gravité de l'infection. Ainsi, plusieurs auteurs ont rapporté que les valeurs de PCT augmentaient graduellement en fonction de la gravité de l'état septique selon la classification internationale en syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), sepsis, sepsis sévère et choc septique [22]. La PCT est également corrélée aux scores de gravité utilisés en réanimation comme l'APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) ou au PSI (*Pneumonia Severity Index*) utilisé pour évaluer la gravité des pneumonies communautaires [23-25]. Nous avons également établi le fait que la PCT était un marqueur pronostique, notamment chez les patients fébriles, permettant d'identifier dès l'accueil

des urgences les patients septiques les plus sévères ou susceptibles de s'aggraver [16, 17].

Enfin, l'intérêt de la PCT pour l'aide à la décision d'hospitalisation à partir des urgences a été évalué récemment dans deux études prospectives multicentriques, l'une sur les pyélonéphrites aiguës non compliquées et l'autre dans les pneumonies communautaires de gravité faible ou intermédiaires [26, 27]. Dans ces deux études, les performances de la PCT sont supérieures à celles de la CRP pour identifier les patients justifiant d'une hospitalisation. Cependant, la valeur ajoutée réelle du dosage de PCT par rapport à l'évaluation clinique n'apparaît pas comme suffisamment importante pour en conseiller l'utilisation en routine dans cette indication.

## Lactate

Le dosage du lactate, sans être un marqueur du choc septique, permet d'apprécier le degré d'hypoxie tissulaire. Sa valeur pronostique (notamment la corrélation entre la décroissance du taux de lactate et l'amélioration de l'hémodynamique) est bien documentée en réanimation. L'intérêt du dosage du lactate a été repris aux urgences et des études cliniques ont récemment montré son intérêt dans ce domaine [28-30]. En particulier, dans l'étude monocentrique réalisée par Mikkelsen [29] incluant 830 adultes se présentant aux urgences avec un sepsis sévère, l'hyperlactatémie  $> 2$  mmol/L était corrélée à une plus grande mortalité. Cette association s'est avérée indépendante de la présence d'une défaillance d'organe aux urgences. Même dosé en pré-hospitalier, le lactate garde son intérêt pronostique. Ainsi, Jansen *et al.* ont montré qu'une hyperlactatémie pré-hospitalière est significativement associée à une plus grande mortalité [31]. Lorsque le diagnostic d'état septique est posé, un taux de lactates élevé ( $> 4$  mmol/L) est à l'évidence un bon marqueur de gravité. En revanche, devant un mode de présentation atypique, un taux de lactate normal ou peu augmenté ne préjuge pas de l'existence ou non d'un état septique. Enfin, l'augmentation du taux de lactate sérique n'est pas spécifique des états septiques sévères et peut se rencontrer au cours de tous les états de choc, des syndromes hémorragiques, des anémies et hypoxémies sévères, des crises convulsives ainsi qu'au cours du diabète, de certains cancers et lors de la prise de certains médicaments (biguanides, paracétamol, aspirine, simvastatine, bêta-2-agonistes), situations loin d'être exceptionnelles aux urgences (*cf.* chapitre spécifique) [32].

## Conclusion

Les biomarqueurs du sepsis ont un double intérêt aux urgences : diagnostique dans les modes de présentation atypiques et pronostique en complément de l'examen clinique. Leurs performances sont directement dépendantes de la qualité de l'évaluation clinique pré-test. Si le dosage de la PCT apporte un plus par rapport à la CRP en gagnant en spécificité et en valeur pronostique, il n'est pas encore le marqueur d'infection idéal. La qualité des études et les résultats obtenus dans les infections respiratoires basses doivent inciter dans l'avenir à privilégier les études d'impact, seules garantes de la démonstration de la valeur ajoutée des biomarqueurs actuels et à venir.

## Références

1. Póvoa P (2002) C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 28: 235-43
2. Simon L, Gauvin F, Amre DK, *et al.* (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 39: 206-17
3. Clyne B, Olshaker JS (1999) The C-reactive protein. *J Emerg Med* 17: 1019-25
4. Flanders SA, Stein J, Shochat G, *et al.* (2004) Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 116: 529-35
5. Diederichsen HZ, Skamling M, Diederichsen A, *et al.* (2000) Randomised controlled trial of CRP rapid test as a guide to treatment of respiratory infections in general practice. *Scand J Prim Health Care* 18: 39-43
6. Schwarz SM, Schwab S, Andrassy K, Hacke W (2000) Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 28: 1828-32
7. Viallon A, Zeni F, Lambert C, *et al.* (1999) High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 28: 1313-6
8. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, *et al.* (1997) Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 24: 1240-2
9. Marc E, Menager C, Moulin F, *et al.* (2002) Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an outbreak. *Arch Pediatr* 9: 358-64
10. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, *et al.* (2004) Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363: 600-7
11. Briel M, Schuetz P, Mueller B, *et al.* (2008) Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 168: 2000-7
12. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, *et al.* (2009) Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections: The ProHOSP Randomized Controlled Trial. *JAMA* 302: 1059-66

13. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, *et al.* (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 498-505
14. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, *et al.* (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375: 463-74
15. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL (2011) Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Recommendations for Clinical Algorithms. *Arch Intern Med* 171: 1322-31
16. Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S, *et al.* (2002) Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Inf Dis* 34: 895-901
17. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, *et al.* (2007) Serum Procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 11: R60
18. Gradel KO, Thomsen RW, Lundbye-Christensen S, *et al.* (2011) Baseline C-reactive protein level as a predictor of mortality in bacteraemia patients: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect* 17: 627-32
19. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, *et al.* (2009) Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med* 35: 909-13
20. Lee CC, Chen SY, Tsai CL, *et al.* (2008) Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock* 29: 322-7
21. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, *et al.* (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341: 515-8
22. Reinhart K, Karzai W, Meisner M (2000) Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 26: 1193-200
23. Claeys R, Vinken S, Spapen H, *et al.* (2002) Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 30: 757-61
24. Masia M, Gutierrez F, Shum C, *et al.* (2005) Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 128: 2223-9
25. Müller B, Harbarth S, Stolz D, *et al.* (2007) Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Inf Dis* 7:10
26. Claessens YE, Mathevon T, Kierzek G, *et al.* (2010) Accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide to guide site of care of community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 36: 799-809
27. Claessens YE, Schmidt J, Batard E, *et al.* (2010) Can C-reactive protein, procalcitonin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide measurements guide choice of in-patient or out-patient care in acute pyelonephritis? Biomarkers In Sepsis (BIS) multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 16: 753-60
28. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, *et al.* (2005) Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 45: 524-8
29. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DE, *et al.* (2009) Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 37: 1670-7

30. Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI (2011) Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med* 57: 291-5
31. Jansen TC, *et al.* (2008) The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Crit Care* 12: R160
32. Fall PJ, Szerlip HM (2005) Lactic acidosis : from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med* 20: 255-71

## Introduction

La douleur abdominale aiguë représente 5 % des motifs de recours aux urgences. Elle représente le type même de symptôme où l'urgentiste est amené à gérer un processus diagnostique dans l'incertitude, dans la mesure où aucun élément clinique ou biologique n'est pathognomonique. Le médecin urgentiste est confronté à cette gestion diagnostique à chaque étape du processus de prise en charge dont trois principales peuvent être individualisées. La première consiste à identifier d'emblée les grandes urgences abdominales afin de les traiter sans délais, la seconde est de poser le diagnostic de pathologies nécessitant un traitement chirurgical après quelques informations complémentaires et enfin la troisième est de poser un diagnostic particulier ou d'éliminer les éléments de gravité potentielle pour décider d'une orientation du patient à l'issue de son passage aux urgences [1]. L'intérêt de l'utilisation des biomarqueurs doit être évalué à chacune de ces étapes.

Le diagnostic d'un abdomen chirurgical relevant d'une intervention très urgente (péritonite) se base sur l'analyse des paramètres vitaux, l'examen clinique de l'abdomen, un examen complémentaire radiologique, le plus souvent une échographie abdominale effectuée en salle d'accueil des urgences vitales. Dans ces situations suraiguës, le passage au bloc opératoire est la première urgence et les examens de laboratoire, y compris les biomarqueurs, ne doivent servir qu'à établir une évaluation du terrain éventuellement utile pour la suite du traitement mais n'interviennent pas comme outil diagnostique.

L'abdomen aigu est une situation qui, en l'absence de traitement, risque d'évoluer vers un sepsis grave. C'est dans ce cadre que la quantification des paramètres inflammatoires, et surtout leur

D. Pateron (✉), Service des urgences, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12, Paris, Université Paris 6.

Y.-É. Claessens, Département de médecine d'urgence, Centre hospitalier Princesse Grace, 1 avenue Pasteur, BP 489, MC-98012, Monaco

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*

ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012

évolution, peut être utile à l'urgentiste. L'utilisation de la C-réactive protéine (CRP) montre que l'essentiel de son intérêt réside dans sa cinétique. L'apparition de la CRP dans la circulation sanguine nécessite un délai de synthèse, soit un minimum de 6 heures. La répétition du dosage permet d'identifier un processus inflammatoire, un résultat unique étant généralement insuffisant. L'analyse combinée des résultats de la CRP et de la numération des leucocytes permet d'obtenir la confirmation d'un processus inflammatoire avec une valeur prédictive positive de 88 % et une sensibilité de 90 % [2]. L'utilisation de la procalcitonine (PCT) s'inscrit dans l'identification précoce d'un sepsis grave risquant d'évoluer vers un choc septique. Des travaux récents ont montré l'intérêt du dosage de la PCT pour identifier les *systemic inflammatory response syndromes* (SIRS) chez les malades ayant des douleurs abdominales. La sensibilité était de 83 % avec une spécificité de 77,3 %, une valeur prédictive positive de 87,2 % et une valeur prédictive négative de 70,8 % pour une valeur de 1,1 ng/mL [3]. Ces résultats étaient obtenus lorsque les symptômes duraient depuis plus de 24 heures. Cette notion de durée des symptômes est importante dans la prise en considération des biomarqueurs, ceux-ci nécessitant un certain délai afin d'être synthétisés [4]. Dans le cadre du diagnostic des douleurs abdomino-pelviennes aiguës, les marqueurs biologiques les plus utiles sont les (bêta-)HCG (urinaire ou sanguin) lorsqu'il convient d'éliminer une grossesse, les transaminases lorsqu'une pathologie hépato-biliaire est suspectée, la lipasémie pour le diagnostic de pancréatite aiguë.

---

## Appendicite

L'appendicite aiguë est une inflammation aiguë d'origine habituellement bactérienne, plus ou moins étendue dans l'épaisseur de la paroi appendiculaire. L'évolution de la maladie entraîne une aggravation des lésions associée à une majoration des signes biologiques de l'inflammation. L'examen clinique possède une bonne sensibilité dans le diagnostic des appendicites aiguës mais, en cas de doute, l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et l'élévation de la C-réactive protéine (CRP) peuvent aider au diagnostic. La combinaison d'une augmentation de la CRP et d'une hyperleucocytose semble plus utile que l'un de ces marqueurs pris isolément [2]. Chez l'enfant, aucun biomarqueur n'a une valeur prédictive négative supérieure à 60 % [5]. Dans un travail prospectif multicentrique, l'augmentation de la PCT était observée essentiellement dans les cas de perforation appendiculaire ou d'appendicite gangréneuse. Cependant, la faible sensibilité de ce marqueur, dans

cette situation, ne permet pas de conseiller son utilisation dans le diagnostic d'appendicite mais peut être utile comme indicateur de la sévérité du sepsis lié à l'appendicite [6, 7]. L'échographie notamment chez le sujet jeune, la femme en âge de procréer et le sujet maigre et/ou le scanner si plusieurs diagnostics sont envisagés ont une meilleure sensibilité que les examens biologiques et doivent être privilégiés.

---

## Pancréatite

Dans une revue de la littérature, 17 études ayant étudié la valeur de la PCT pour prédire la sévérité d'une pancréatite aiguë et le développement d'une nécrose pancréatique infectée ont été prises en compte [8]. La définition de pancréatite aiguë sévère se basait sur la classification d'Atlanta. La sensibilité de la PCT pour prédire le développement d'une pancréatite aiguë sévère était de 72 % [IC : 64-77] et la spécificité était de 86 % [83-89]. Les caractéristiques de la PCT pour prédire le développement d'une infection de la nécrose pancréatique était marquée par une sensibilité de 80 % ([70-96] et une spécificité de 91 % [87-94]. L'infection de nécrose pancréatique repose souvent sur l'analyse bactériologique du matériel obtenu par ponction guidée du tissu pancréatique nécrosé. Cependant, la PCT n'apporte aucune information sur la source sous-jacente de l'infection et sur d'autres foyers infectieux tels que le parenchyme pulmonaire, les infections sur cathéter. Les conséquences pratiques de cette augmentation de PCT restent débattues. La PCT, comme marqueur précoce du développement d'une infection de la nécrose pancréatique, permet d'identifier certains patients qui sont à haut risque de développer ces infections et pourraient bénéficier d'une antibiothérapie prophylactique.

---

## Occlusion digestive par strangulation

Des études expérimentales [9] et cliniques ont montré que la PCT augmentait en cas d'occlusion par strangulation. Cette augmentation s'observe précocement dès la première heure. La PCT a été identifiée comme un facteur prédictif indépendant d'ischémie (odds ratio 2,25 [1,22-4,14]) et de nécrose (odds ratio 2,76 [1,35-5,62]) et une valeur prédictive négative de 95 % pour la nécrose [10]. Elle peut donc être utile dans le diagnostic d'exclusion de la nécrose ischémique. Ces résultats méritent d'être confortés.



## Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)

Les poussées inflammatoires de maladies chroniques de l'intestin sont des problèmes diagnostiques difficiles. En matière d'urgence, le clinicien est confronté au diagnostic différentiel entre les conséquences mécaniques des sténoses cicatricielles de la maladie, les poussées inflammatoires et les infections focalisées intra-abdominales. La PCT a été étudiée dans quelques travaux. Un travail a montré que le taux de PCT était corrélé aux autres marqueurs d'activité de la maladie avec un cut-off de 0,14 mg/L qui permettait de distinguer les formes sévères de la maladie [11]. Dans une autre étude, un taux bas de PCT permettait de distinguer les formes inactives de maladie inflammatoire chronique de l'intestin des formes actives ou des entérites infectieuses [12].

## Infections urinaires compliquées

Comme chez l'enfant, les infections urinaires de l'adulte sont dues à l'invasion du tractus urinaire par un pathogène. Les organes intéressés sont la vessie, les voies urinaires supérieures (uretère, rein) et la prostate. Les infections urinaires sont particulières en ce sens qu'elles posent en général peu de problème diagnostique. En effet, la clinique est évocatrice et l'accès au liquide biologique infecté le plus souvent aisé, permettant d'affirmer la présence d'un microorganisme des urines, normalement stériles. Dans ces conditions, le biomarqueur perd sa valeur pour le diagnostic d'infection. En tout état de cause, la PCT possède une bonne spécificité mais une sensibilité médiocre pour détecter une pyélonéphrite aiguë chez l'adulte [13]. Ainsi, c'est son intérêt pronostique qui prévaut dans ce contexte.

Les études portant sur l'intérêt de CRP et de PCT dans l'infection urinaire ont permis d'identifier leur valeur en cas d'infection systémique. En effet, leurs concentrations s'élèvent lorsqu'il existe une bactériémie [14, 15]. Dans une série prospective de 347 pyélonéphrites aiguës (15 % d'hémocultures positives), la présence d'une bactériémie était plus élevée chez les patients les plus âgés et présentant le plus de comorbidités [14]. Une étude néerlandaise incluant 581 infections urinaires compliquées dont des prostatites (38 % des inclus étaient de sexe masculin) et 131 hémocultures positives [15], les concentrations plasmatiques de PCT étaient supérieures chez les malades bactériémiques, avec un excellent pouvoir de détection d'hémocultures positives (aire sous la courbe ROC 0,81). Dans une moindre mesure, le MR-proANP, un peptide natriurétique

produit en réponse à la présence de lipopolysaccharides [16], est augmenté en présence d'hémocultures positives [14].

La présence d'hémocultures positives n'est cependant pas un argument de sévérité dans l'infection urinaire et notamment dans la pyélonéphrite aiguë. Ainsi, la réalisation même d'hémoculture est remise en question chez les patients ayant une pyélonéphrite sans comorbidité et sans élément clinique de sévérité initial [17]. Un marqueur de bactériémie pourrait donc ne pas être un marqueur de sévérité suffisamment fiable. Ce doute est corroboré par les résultats de la littérature, qui suggèrent que l'admission des patients présentant une pyélonéphrite aiguë ne peut être guidée par les résultats de PCT [18]. En effet, dans une étude prospective sur 582 pyélonéphrites non compliquées initialement, l'aire sous la courbe ROC pour prédire la nécessité d'admission était de l'ordre de 0,75 pour PCT et MRproANP (0,69 pour la CRP), mais les rapports de vraisemblance décourageaient l'utilisation de ces marqueurs en pratique. Par ailleurs, les concentrations de PCT ne sont pas associées à l'admission en réanimation ni à la survenue d'éléments de gravité [19]. Ainsi, les valeurs de PCT ne permettaient pas de prédire une évolution défavorable sur un critère combiné large (aire sous la courbe ROC 0,67) chez 58 patientes consultant aux urgences pour une pyélonéphrite aiguë.

---

## Conclusion

Prendre en charge une douleur abdominale aiguë aux urgences est un processus complexe du fait de l'incertitude diagnostique et pronostique. L'utilisation des biomarqueurs s'intègre dans l'arsenal du clinicien mais doit être centrée sur des situations précises, leur intérêt dans la prise en charge des malades restant à évaluer par des études d'impact [20].

## Références

1. Vermeulen B (2001) Douleurs sur-aiguës, aiguës, sub-aiguës de l'abdomen. Journées scientifiques de la société francophone de médecine d'urgence, Paris
2. Clyne B, Olshaker (1999) Clinical Laboratory in emergency medicine. The C-reactive protein. J Emerg Med 17: 1019-25
3. Ivancevic N, *et al.* (2008) Procalcitonin in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. Langenbecks Arch Surg 393: 397-403
4. Kharbanda AB, Cosme Y, Liu K, *et al.* (2011) Discriminative accuracy of novel and traditional biomarkers in children with suspected appendicitis adjusted for duration of abdominal pain. Ac Emerg Med 18: 568-74
5. Anielski R, Kusnierz-Cabala B, Szafraniec K (2010) An evaluation of the utility of additional tests in the preoperative diagnostics of acute appendicitis. Langenbecks Arch Surg 395: 1061-8

6. Kouame DB, Garrigue MA, Lardy H, *et al.* (2005) Is procalcitonin able to help in pediatric appendicitis diagnosis? *Ann Chir* 130:169-74
7. Mofidi R, *et al.* (2009) The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery* 146: 72-81
8. Ayten R, *et al.* (2005) Predictive value of procalcitonin for the diagnosis of bowel strangulation. *World J Surg* 29: 187-9
9. Markogiannakis H, Memos N, Messaris E, *et al.* (2011) Predictive value of procalcitonin for bowel ischemia and necrosis in bowel obstruction. *Surgery* 149: 394-403
10. Ayten R, Dogru O, Camci C, *et al.* (2008) Predictive value of procalcitonin for the diagnosis of bowel strangulation. *World J Surg* 32: 1566-7
11. Oussalah A, Laurent V, Bruot O, *et al.* (2010) Additional benefit of procalcitonin to C-reactive protein to assess disease activity and severity in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 32: 1135-44
12. Herrlinger KR, Dittmann R, Weitz G, *et al.* (2004) Serum procalcitonin differentiates inflammatory bowel disease and self-limited colitis. *Inflamm Bowel Dis* 10: 229-33
13. Martinot M, Hansmann Y, De Martino S, *et al.* (2001) Procalcitonin in pyelonephritis and acute community-acquired pneumonia in adults. *Presse Med* 30: 1091-6
14. Guinard-Barbier S, Grabar S, Chenevier-Gobeaux C, *et al.* (2011) Is mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MRproANP) an accurate marker of bacteremia in pyelonephritis? *Biomarkers* 16: 355-63
15. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, *et al.* (2010) Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care* 14: R206
16. de Kruif MD, Lemaire LC, Giebelen IA, *et al.* (2008) The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med* 34: 518-22
17. Velasco M, Mart'nez JA, Moreno-Mart'nez A, *et al.* (2003) Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: Are they necessary? *Clin Infect Dis* 37: 1127-30
18. Claessens YE, Schmidt J, Batard E, *et al.* (2010) BIS Study Group. Can C-reactive protein, procalcitonin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide measurements guide choice of in-patient or out-patient care in acute pyelonephritis? *Biomarkers In Sepsis (BIS) multicentre study. Clin Microbiol Infect* 16: 753-60
19. Lemiale V, Renaud B, Moutereau S, *et al.* (2007) A single procalcitonin level does not predict adverse outcomes of women with pyelonephritis. *Eur Urol* 51: 1394-401
20. Hausfater P (2007) Procalcitonin measurement in adult clinical practice. *Rev Med Interne* 28: 296-305

# Intérêt et limites des biomarqueurs chez les patients avec décompensation de bronchopneumopathie chronique obstructive

28

D. DU CHEYRON, B. SAUNEUF, X. VALETTE, C. DAUBIN

## Généralités

Bien que probablement sous-estimée en France, environ 40 000 patients insuffisants respiratoires chroniques bénéficient d'une prise en charge instrumentale à domicile [1]. La principale et la plus fréquente des complications évolutives de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est l'exacerbation des symptômes, source de consultations et d'hospitalisation, elles-mêmes facteurs de mauvais pronostic, de surcoût et de surmortalité [2].

Des données épidémiologiques outre-Atlantique montrent une augmentation de plus de 50 % des hospitalisations de patients BPCO liées à des exacerbations au cours de la dernière décennie [3]. La BPCO qui représentait dans les années 1990 la sixième cause de mortalité, tous pays confondus, dont un taux brut de décès à environ 26 pour 100 000 en France, pourrait devenir avec le vieillissement de la population la troisième cause de décès [4].

Il apparaît donc clairement qu'une optimisation du diagnostic, du suivi et de la thérapeutique des BPCO et de leurs exacerbations constitue un enjeu primordial pour les années à venir [5].

La prise en charge initiale doit permettre :

- d'évaluer la gravité initiale et le contexte socio-économique ;
- d'effectuer une enquête étiologique et de trouver éventuellement une cause spécifique et curable d'exacerbation ;
- d'instaurer un traitement adéquat suivant les recommandations actuelles des sociétés savantes, tout en privilégiant les prises en charge non invasives dans un but de diminuer le risque de complications iatrogènes et d'infections nosocomiales.

D. du Cheyron (✉), B. Sauneuf, X. Valette, C. Daubin, Service de réanimation médicale – CHU de Caen, Avenue Côte-de-Nacre, 14000 Caen

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*  
ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012

## Diagnostic aux urgences des exacerbations

Le diagnostic d'exacerbation de BPCO est essentiellement clinique et repose sur une augmentation de la dyspnée associée à une augmentation du volume de l'expectoration ou à une expectoration purulente [6]. Ce diagnostic est donc grandement facilité chez un patient BPCO connu chez qui existent des données de référence d'ordre clinique, radiologique, fonctionnelle respiratoire et gazométrique artérielle. Dans la majorité des cas, la prise en charge ambulatoire est possible et doit être privilégiée, mais l'hospitalisation s'impose en cas de décompensation (exacerbation pouvant engager le pronostic vital) ou d'inefficacité de la prise en charge ambulatoire d'une exacerbation simple [1]. La recherche d'un facteur déclenchant d'exacerbation aux urgences est indispensable, mais aucune cause n'est mise en évidence dans près d'un tiers des cas. Les facteurs déclenchants les plus fréquents sont :

- la bronchite aiguë infectieuse, virale ou bactérienne ;
- la pollution atmosphérique ;
- les interruptions du traitement de fond ou la prise de nouveaux médicaments (psychotrope, diurétiques...) ;
- la dysfonction cardiaque gauche ;
- l'embolie pulmonaire ;
- les pneumonies.

En complément des signes cliniques servant à établir le diagnostic étiologique d'exacerbation, le clinicien peut s'aider de biomarqueurs, à condition que leur dosage soit rapide et peu coûteux. Ces biomarqueurs permettront éventuellement un diagnostic plus fiable, une évaluation de la sévérité, une quantification du risque associé de morbi-mortalité, et pourront éventuellement guider la thérapeutique. Toutefois, il convient de garder un regard critique sur la pertinence de ces biomarqueurs dont les concentrations, la cinétique et l'élimination, et finalement le dosage, peuvent être modifiés par nombre de facteurs [7].

## Biomarqueurs et exacerbation de BPCO

Les principaux biomarqueurs disponibles et éventuellement utiles dans la prise en charge des exacerbations de BPCO sont détaillés dans les paragraphes suivants, en évaluant si ces biomarqueurs répondent aux principes biochimiques suivants :

- faisabilité et faible coût ;
- reproductibilité ;

- sensibilité et spécificité ;
- valeur diagnostique et pronostique et intérêt thérapeutique.

---

## Exacerbation de BPCO et dysfonction cardiaque gauche

Les patients atteints de BPCO sont fréquemment atteints d'autres pathologies chroniques. Dans l'étude ÉABPCO s'intéressant aux patients hospitalisés pour des exacerbations de BPCO en France, sur un collectif de 1 824 sujets, 19 % présentaient une cardiopathie ischémique associée et 12,7 % une insuffisance cardiaque connue ou ignorée [8], données similaires à celles rapportées dans la littérature [9]. Cette association est liée en partie à la similitude des facteurs de risque tels que l'âge avancé et l'intoxication tabagique [10, 11]. Dans l'étude EABPCO, 5 à 10 % des patients BPCO présentaient de plus une atteinte du cœur droit secondaire (hypertension artérielle pulmonaire, HTAP, et insuffisance ventriculaire droite, IVD, chronique) [8].

Reconnaître l'insuffisance cardiaque congestive associée à une décompensation de BPCO est difficile : les anomalies de l'examen physique se recoupent et la radiographie thoracique est peu sensible pour détecter les signes congestifs sur un thorax distendu [12].

---

## Peptides natriurétiques : BNP et NT-proBNP

Le *B-type Natriuretic Peptide* (BNP) est une neurohormone cardiaque libérée dans la circulation à partir des ventricules en réponse à une augmentation de la tension pariétale, traduisant une augmentation des volumes et des conditions de charge gauche et droite [13-15].

Le dosage de BNP a été utilisé au début des années 2000 pour distinguer les causes cardiaques des causes non cardiaques de dyspnée aiguë [16]. Ainsi, un dosage sérique de BNP supérieur à 500 pg/mL permet de sélectionner parmi les sujets de moins de 50 ans hospitalisés pour exacerbation de BPCO ceux qui tireront profit d'un traitement d'une insuffisance cardiaque [11, 17]. Un taux inférieur à 100 pg/mL rend le diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche (ICG) peu probable [11]. Il faut savoir tenir compte de l'âge dans l'interprétation des valeurs [18, 19]. Ainsi, le seuil de positivité pour le NT-proBNP sera supérieur à 900 pg/mL entre 50 et 75 ans et à 1 800 pg/mL au-delà de 75 ans. Il persiste une « zone grise » entre ces valeurs qui concerne plus de 20 % des patients.

L'insuffisance cardiaque droite isolée, l'embolie pulmonaire, les pneumopathies bactériennes sévères, les sepsis graves ou le cancer broncho-pulmonaire sont des situations volontiers associées à des exacerbations de BPCO et où les taux sériques de BNP sont difficiles à interpréter car fréquemment supérieurs à 80 pg/mL, en l'absence d'élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche [12, 20]. Enfin, il faut signaler que l'insuffisance rénale chronique évoluée (clairance de créatinine < 50 mL/min) augmente le seuil de positivité des peptides natriurétiques tandis que l'obésité diminue leurs concentrations sériques.

Ces « faux positifs » et « faux négatifs » impliquent de toujours corréler le résultat du biomarqueur avec le contexte clinique pour éviter la mise en route d'une thérapeutique inadaptée basée sur le seul résultat du dosage des peptides natriurétiques. Le diagnostic d'ICG chez le patient en décompensation de BPCO est donc difficile et tardif et le dosage sérique du BNP ou du NT-proBNP, s'il permet d'aider le clinicien, ne peut à lui seul confirmer ou infirmer le diagnostic et n'exclut donc pas le recours à d'autres examens paracliniques tels que l'échocardiographie.

D'un point de vue pronostique, les données concernant l'impact de l'utilisation de ces biomarqueurs sur une population de patients BPCO aux urgences sont contradictoires [19, 21, 22]. Une étude récente incluant spécifiquement une population de 250 patients BPCO en exacerbation a montré en analyse multivariée que l'élévation du NT-proBNP au-dessus de 220 pg/mL était un facteur de risque indépendant de mortalité avec un OR de 9,2 (IC 95 % : 2,58-33,05). Le taux de mortalité augmentait de 17 % à 28 % lorsque cette élévation de NT-proBNP était associée à une élévation de la troponine T [23].

---

## Troponine

La troponine cardiaque est devenue le marqueur incontournable de l'infarctus du myocarde depuis plus de dix ans [24]. Des élévations de la troponine sérique ont également été rapportées dans d'autres pathologies notamment cardiovasculaires. Dans ces situations, l'élévation de la troponine est plus le reflet de lésions myocardiques d'origine fonctionnelle que d'une véritable occlusion d'une artère coronaire [25].

Une élévation de la troponine a été retrouvée dans 16 % à 70 % des cas chez les patients BPCO présentant les exacerbations les plus sévères, et cette association semble avoir un impact négatif sur la survie des patients [26-28]. Toutefois, ces études sont rétrospectives et aucune thérapeutique guidée par l'élévation de la troponine

n'a été mise en route dans ces travaux. Récemment, dans la seule étude prospective sur le sujet [23], bien qu'aucun des patients ne présente de diagnostic clinique de syndrome coronarien aigu, une troponine supérieure à un seuil de positivité de 0,03 µg/L était identifiée comme facteur de risque indépendant de mortalité avec un odds ratio à 6,3 (IC 95 % : 2,43-16,50). Là encore, la thérapeutique des patients n'était pas guidée par l'élévation de la troponine. Ces résultats, et ceux récents issus d'une série autopsique de 43 patients décédés dans les 24 heures suivant leur admission à l'hôpital pour exacerbation aiguë de BPCO [29], suggèrent que la prise en charge des patients BPCO hospitalisés pour exacerbation devrait être modifiée par une élévation isolée ou concomitante de la troponine ou du NT-proBNP, même en l'absence d'évidence clinique de dysfonction cardiaque aiguë. L'utilisation de dosages ultra- et hyper-sensibles de troponine pourrait à l'avenir affiner la stratégie diagnostique [30] pour détecter plus précocement un plus grand nombre d'événements coronariens. Ainsi, dans une étude prospective récente, sur 99 patients inclus pour exacerbation aiguë de BPCO, 74 % des patients, dont seulement un présentait un syndrome coronarien aigu, avaient une élévation significative de la troponine T hypersensible au-dessus de 14 ng/mL et le taux de mortalité était étroitement lié au taux de troponine à l'admission, notamment pour les patients tachycardes [31]. Les stratégies exactes ne sont pas pour l'heure stabilisées.

---

## Exacerbation de BPCO et état septique

Compte tenu du contexte infectieux possible et fréquent lors des exacerbations aiguës de BPCO, l'utilisation des antibiotiques est recommandée par les récents *guidelines* de l'*European Respiratory Society* (ERS) et la conférence de consensus sur le management des infections respiratoires basses de l'adulte immunocompétent [32, 33]. Une bactérie n'est cependant identifiée dans les voies aériennes basses que dans environ 50 % des patients BPCO en exacerbation [34, 35], et sa présence ne permet souvent pas de conclure à une colonisation ou une infection [36]. Inversement, les exacerbations graves de BPCO sont souvent d'origine virale [37, 38]. L'intérêt potentiel des biomarqueurs d'infection est donc évident à l'admission des patients BPCO en exacerbation, aussi bien dans un but diagnostique (pour aider le clinicien face à un syndrome infectieux dont le phénotype est extrêmement variable), pronostique, que dans celui de guider la thérapeutique.



## Procalcitonine

Prohormone de la calcitonine, la procalcitonine (PCT) est produite en large excès dans le plasma au cours du sepsis et est ainsi le biomarqueur d'infection qui présente les meilleures spécificité et valeur pronostique [39].

Un dosage sérique de PCT supérieur à 0,25 ng/mL permet de sélectionner parmi les sujets hospitalisés pour exacerbation de BPCO ceux qui sont suspects d'infection respiratoire basse et qui tireront profit d'un traitement antibiotique [40]. Un taux inférieur à 0,1 ng/mL rend le diagnostic d'infection bactérienne peu probable [41, 42]. De même, la PCT reste basse avec un taux inférieur à 0,1 ng/mL dans les infections virales ou les états inflammatoires non infectieux associés aux exacerbations de BPCO [43, 44]. Ces résultats encourageants sont cependant à tempérer et dans une étude prospective récente incluant 86 patients BPCO dont 51 % hospitalisés pour exacerbation liée à une infection virale des voies aériennes supérieures, ni la PCT sérique, ni la CRP n'arrivaient à discriminer les exacerbations aiguës d'origine virale des autres exacerbations de BPCO (médianes de PCT : 0,06 *versus* 0,08 ng/mL, respectivement, et médianes de CRP : 45 *versus* 33 mg/L, respectivement) [45].

Outre son intérêt diagnostique, la PCT permet une meilleure gestion de l'utilisation des antibiotiques. Les dosages de la PCT permettent d'initier ou non une antibiothérapie. Dans le schéma thérapeutique évalué, l'antibiothérapie était jugée inutile ou peu conseillée selon l'état de stabilité clinique pour une valeur initiale (H0 et/ou H6) de PCT inférieure à 0,1 ng/mL et 0,25 ng/mL respectivement, tandis qu'elle est recommandée pour des valeurs de PCT supérieures à 0,25 ng/mL. Par ce schéma thérapeutique, la prescription d'antibiotique était diminuée significativement de 72 % dans le groupe traité de façon conventionnelle à 40 % dans le groupe PCT, de même que l'exposition aux antibiotiques (RR : 0,56 ; IC 95 % : 0,43-0,73), sans qu'aucune différence ne soit observée dans l'évolution des patients [40]. En dehors de l'étude de Stolz qui étudie spécifiquement les patients admis aux urgences pour exacerbation de BPCO, d'autres études d'impact ont testé l'intérêt de la PCT pour guider l'antibiothérapie dans les pneumonies, dont 30 à 40 % de BPCO en exacerbation, et ont également rapporté une diminution de l'utilisation des antibiotiques dans le groupe « PCT », en volume et en durée, sans modification du devenir des patients par rapport aux patients traités selon les recommandations usuelles [46-48].

Ainsi, la PCT apparaît comme un guide valable de l'antibiothérapie dans les exacerbations aiguës de BPCO en réduisant très significativement l'usage global des antibiotiques en termes de prescription

et d'exposition. De plus, la corticothérapie systémique, largement utilisée dans les exacerbations de BPCO avec pneumopathie aiguë communautaire, ne modifie pas l'évolution de la PCT au cours des sept premiers jours sous traitement antibiotique adapté par rapport aux pneumopathies communautaires sans BPCO [49].

La PCT a toutefois ses limites et son dosage sérique peut être augmenté en cas d'états inflammatoires sévères non infectieux. Les valeurs de base de la PCT sont également augmentées chez le patient insuffisant rénal chronique préterminal ou dialysé chronique chez qui il est suggéré de prendre une valeur seuil de 1,5 ng/mL [50]. Bien que la PCT ait déjà démontré une bonne valeur pronostique au cours des états septiques graves aux urgences [51] et en réanimation [52], sa capacité à prédire le décès au cours des exacerbations aiguës de BPCO semble médiocre [53].

---

## Pro-adrénomédulline

L'adrénomédulline (ADM) est un petit peptide de 52 acides aminés qui possède des propriétés immuno-modulatrices, métaboliques et vasodilatatrices [54]. Cette hormone possède aussi des propriétés antibactériennes directes via une régulation de l'activation du système du complément [55]. Du fait de sa demi-vie courte, le dosage de l'ADM est difficile. Le dosage de la pro-hormone Mid-regional (MR) pro-adrénomédulline (pro-ADM), plus stable, a été développé [56] avec des résultats montrant une bonne reproductibilité.

Il n'existe à ce jour qu'une seule étude ayant spécifiquement étudié l'intérêt de la pro-ADM au cours des décompensations aiguës de BPCO [53]. Dans cette étude prospective incluant 167 patients admis dans un département des urgences pour exacerbation de BPCO, quel que soit le diagnostic étiologique établi, la pro-ADM était plus élevée à l'admission qu'en phase de guérison ou à l'état stable des patients. Une médiane plus élevée était également observée chez les patients BPCO ayant une HTAP par rapport aux patients sans HTAP. Le pro-ADM a surtout été identifié dans cette étude comme un facteur de risque indépendant de mortalité à deux ans dans une analyse multivariée selon un modèle de Cox, au contraire de la PCT et de la CRP. Ainsi, la pro-ADM pourrait être insérée à l'avenir dans une démarche utilisant de multiples biomarqueurs pour cibler les patients le plus à risque d'évolution défavorable.

## Autres biomarqueurs

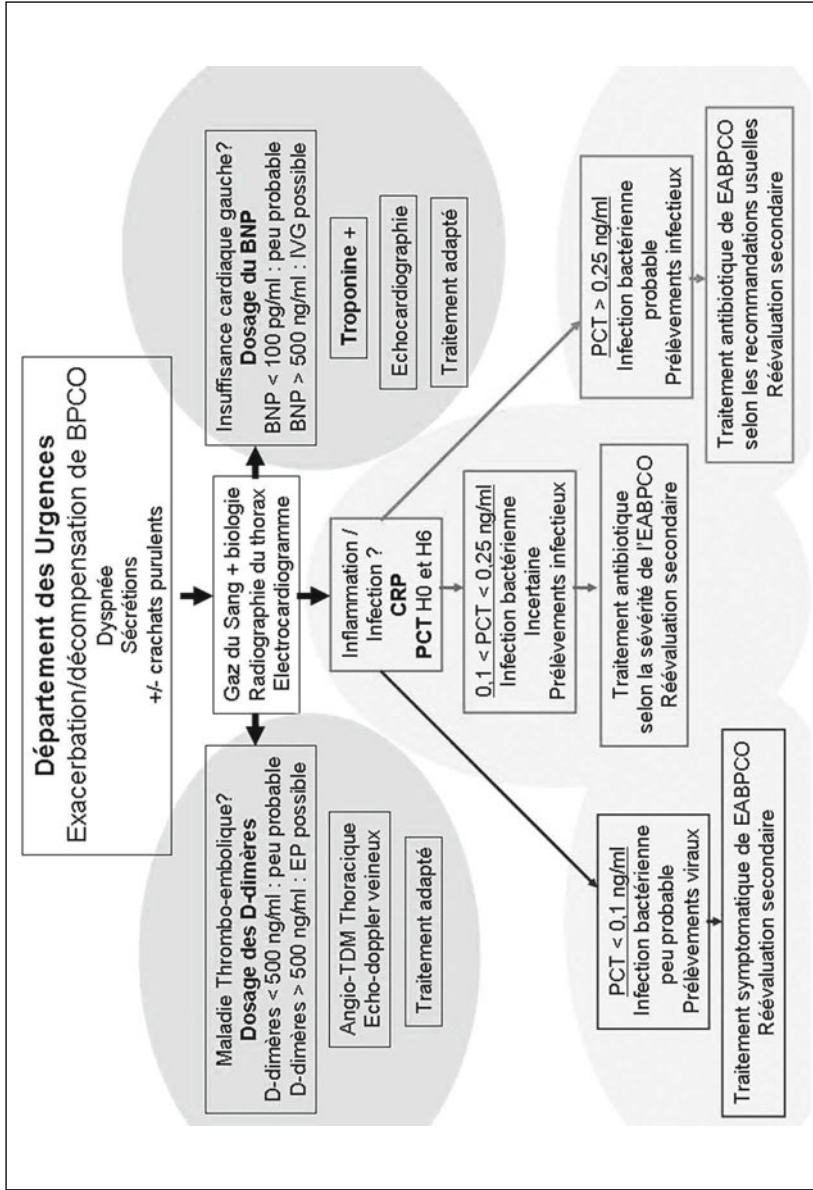
### D-dimères

La décompensation de BPCO pouvant résulter d'une maladie thromboembolique, le dosage des D-dimères peut être proposé dans le bilan étiologique à la recherche d'une valeur au-dessus de la valeur seuil retenue de 500 ng/mL. Toutefois, l'interprétation d'une telle valeur chez des patients d'âge avancé et aux multiples comorbidités incluant certains états inflammatoires chroniques, par exemple d'origine néoplasique, devra être très prudente et ne suffira pas dans la majorité des cas à poser le diagnostic de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire [57]. L'intérêt potentiel de ce classique biomarqueur de la pathologie thromboembolique réside surtout dans son excellente valeur prédictive négative (99 %) en cas de probabilité non forte.

### Biomarqueurs en cours de développement

L'optimisation de la prise en charge de la BPCO à l'état stable et au cours des exacerbations étant un véritable enjeu de santé publique dans les pays industrialisés, de nombreuses études ont testé au cours des dernières années l'intérêt potentiel :

- de différentes techniques d'identification de biomarqueurs (par exemple, approche par analyses génomiques et protéomiques permettant d'identifier une réduction de la lipocalin-1 et l'apolipoprotéine-1 dans les crachats, témoignant d'une immunodépression acquise possiblement responsable d'une augmentation de l'incidence des infections des voies aériennes [58]) ;
- et de nouveaux biomarqueurs dans le sang (par exemple, taux sériques de la *neutrophil-gelatinase associated lipocalin* (NGAL) plus élevés chez les patients BPCO que chez les patients contrôles [59]) ou dans les sécrétions respiratoires (cytokines et autres médiateurs de l'inflammation), seuls ou en association [60, 61], mais il ne s'agit que de pistes de recherche pour l'avenir, qui montrent toutefois que la saga des biomarqueurs est loin d'être à son terme dans cette pathologie.



**Fig. 1** – Proposition d'un arbre décisionnel diagnostique et thérapeutique, incluant une stratégie multimarqueurs, devant une exacerbation de BPCO se présentant au département des urgences.  
BPCO : bronchopneumopathie obstructive ; EABPCO : exacerbation aiguë de BPCO ; CRP : C-reactive protein ; PCT : procalcitonine ; BNP : brain natriuretic peptide.

## Conclusion

Les biomarqueurs constituent donc une question importante dans les exacerbations de BPCO, affection évolutive polyfactorielle, non seulement dans le diagnostic étiologique et le suivi, mais aussi dans la prise en charge thérapeutique. En dehors de leur intérêt évident, des incertitudes et des limites persistent pour chacun d'entre eux et le (sur)coût associé à leur utilisation en masse doit être un signal d'alarme permanent. Aucun ne peut à lui seul prétendre au titre de marqueur universel et remplacer les critères cliniques. En dehors de l'approche protéomique permettant de mieux préciser les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, il reste maintenant à définir leur place dans des arbres décisionnels (ex. : fig. 1), incluant des stratégies multimarqueurs, qui permettront d'approcher différents problèmes liés à cette pathologie aiguë tout en assurant un avantage du point de vue « coût-efficacité ».

## Références

1. Updated guidelines of the Société de Pneumologie de Langue Française for the management of chronic obstructive pulmonary disease: essential points (2003) *Rev Mal Respir* 20: 294-9
2. Anzueto A, Leimer I, Kesten S (2009) Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 4: 245-51
3. Quon BS, Gan WQ, Sin DD (2008) Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 133: 756-66
4. Murray CJ, Lopez AD (1997) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349: 1498-504
5. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A *et al.* (2007) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 532-55
6. Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR *et al.* (2005) Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 446-52
7. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT (2010) Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology* 112: 1023-40
8. Piquet J, Chavaillon JM, David P *et al.* (2010) Characteristics and management of acute exacerbations of COPD in hospital. EABPCO-CPHG study by the college of general hospital respiratory physicians. *Rev Mal Respir* 27: 19-29
9. Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourt P (2010) Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: implications for treatment, course and mortality. *Curr Opin Pulm Med* 16: 106-11
10. Huiart L, Ernst P, Suissa S (2005) Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 128: 2640-6
11. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S (2007) Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 49: 171-80

12. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P *et al.* (2002) Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 39: 202-9
13. Maeda K, Tsutomoto T, Wada A *et al.* (1998) Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 135: 825-32
14. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S *et al.* (2005) The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 95: 948-54
15. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV *et al.* (1996) Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 93: 1963-9
16. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM *et al.* (2002) Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347: 161-7
17. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM *et al.* (2003) Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 10: 198-204
18. Chenevier-Gobeaux C, Delorme S, Allo JC *et al.* (2008) B-type natriuretic peptides for the diagnosis of congestive heart failure in dyspneic oldest-old patients. *Clin Biochem* 41: 1049-54
19. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M (2005) Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 91: 606-12
20. Lang CC, Choy AM, Henderson IS *et al.* (1992) Effect of haemodialysis on plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 82: 127-31
21. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H (2007) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 115: 3103-10
22. Rutten JH, Steyerberg EW, Boomsma F *et al.* (2008) N-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in the emergency department: beneficial effects on hospitalization, costs, and outcome. *Am Heart J* 156: 71-7
23. Chang CL, Robinson SC, Mills GD *et al.* (2011) Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 66: 764-8
24. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP (2000) Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36: 959-69
25. Mahajan N, Mehta Y, Rose M *et al.* (2006) Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *Int J Cardiol* 111: 442-9
26. Brekke PH, Omland T, Holmedal SH *et al.* (2008) Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eur Respir J* 31: 563-70
27. Fruchter O, Yigla M (2009) Cardiac troponin-I predicts long-term mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Copd* 6: 155-61
28. Harvey MG, Hancox RJ (2004) Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australas* 16: 212-5

29. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M *et al.* (2009) A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest* 136: 376-80
30. Thygesen K, Mair J, Katus H *et al.* (2010) Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 31: 2197-204
31. Hoiseth AD, Neukamm A, Karlsson BD *et al.* (2011) Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 66: 775-81
32. XVe consensus conference about management of lower respiratory tract infections in immunocompetent adult (2006) *Med Mal Infect* 36: 235-44
33. Woodhead M, Blasi F, Ewig S *et al.* (2005) Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 26: 1138-80
34. Sethi S, Sethi R, Eschberger K *et al.* (2007) Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 356-61
35. Soler N, Torres A, Ewig S *et al.* (1998) Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1498-505
36. Sethi S, Murphy TF (2001) Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 14: 336-63
37. Cameron RJ, de Wit D, Welsh TN *et al.* (2006) Virus infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring ventilation. *Intensive Care Med* 32: 1022-9
38. Daubin C, Parienti JJ, Vincent S *et al.* (2006) Epidemiology and clinical outcome of virus-positive respiratory samples in ventilated patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 10: R142
39. Simon L, Gauvin F, Amre DK *et al.* (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 39: 206-17
40. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R *et al.* (2007) Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 131: 9-19
41. Daubin C, Parienti JJ, Fradin S *et al.* (2009) Procalcitonin levels and bacterial aetiology among COPD patients admitted to the ICU with severe pneumonia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 9: 157
42. Daubin C, Parienti JJ, Vabret A *et al.* (2008) Procalcitonin levels in acute exacerbation of COPD admitted in ICU: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 8: 145
43. Assicot M, Gendrel D, Carsin H *et al.* (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341: 515-8
44. Muller B, Becker KL, Schachinger H *et al.* (2000) Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 28: 977-83
45. Kherad O, Kaiser L, Bridevaux PO *et al.* (2010) Upper-respiratory viral infection, biomarkers, and COPD exacerbations. *Chest* 138: 896-904
46. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R *et al.* (2004) Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363: 600-7
47. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R *et al.* (2006) Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 84-93

48. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R *et al.* (2009) Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *Jama* 302: 1059-66
49. Perren A, Cerutti B, Lepori M *et al.* (2008) Influence of steroids on procalcitonin and C-reactive protein in patients with COPD and community-acquired pneumonia. *Infection* 36: 163-6
50. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F *et al.* (2001) Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16: 975-9
51. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B *et al.* (2007) Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 11: R60
52. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH *et al.* (2006) Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 34: 2596-602
53. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG *et al.* (2008) Plasma proadrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest* 134: 263-72
54. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H *et al.* (2005) Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology* 146: 2699-708
55. Cheung BM, Hwang IS, Li CY *et al.* (2004) Increased adrenomedullin expression in lungs in endotoxaemia. *J Endocrinol* 181: 339-45
56. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A (2004) Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 25: 1369-72
57. Sohne M, Kruip MJ, Nijkeuter M *et al.* (2006) Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 4: 1042-6
58. Nicholas BL, Skipp P, Barton S *et al.* (2010) Identification of lipocalin and apolipoprotein A1 as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 1049-60
59. Eagan TM, Damas JK, Ueland T *et al.* (2010) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker in COPD. *Chest* 138: 888-95
60. Bafadhel M, McKenna S, Terry S *et al.* (2011) Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 184: 662-71
61. Koutsokera A, Stolz D, Loukides S, Kostikas K (2012) Systemic Biomarkers in Exacerbations of Copd: the Evolving Clinical Challenge. *Chest* 141: 396-405



## Introduction

Les infections respiratoires basses représentent la cause la plus fréquente d'infections systémiques sévères [1]. En dépit de thérapeutiques efficaces disponibles, la pneumonie aiguë communautaire (PAC) est la sixième cause de mortalité et la principale cause de mortalité d'origine infectieuse dans les pays occidentaux [2]. Afin d'optimiser la prise en charge, le clinicien doit reconnaître et caractériser l'infection, déterminer le type de microorganisme à l'origine de l'infection et évaluer le pronostic prévisible. Les problèmes à résoudre en pratique clinique sont, en premier lieu, que les infections virales et bactériennes ont en commun des symptômes qui les rendent difficiles à distinguer sur la seule base de l'examen clinique et des explorations paracliniques usuelles et que certains patients ne présentent pas de signes de gravité évidents, mais ont un potentiel évolutif à court terme [1, 3]. Ainsi, la précocité et le choix du traitement antibiotique ainsi que l'intensité de la prise en charge initiale sont des éléments déterminants du pronostic [4-6]. Au-delà de l'expertise clinique, les règles de prédiction clinique et les biomarqueurs constituent des outils permettant d'aider le clinicien à cette évaluation [7]. Cependant, pour n'évoquer que les biomarqueurs, si beaucoup ont été étudiés, peu sont arrivés à un stade de développement autorisant leur utilisation en pratique clinique pour la PAC. Ce nouvel apport d'information, par les contraintes qu'il impose, en particulier de coût, suppose une nécessaire formation des prescripteurs pour une utilisation optimisée. Cette mise au point débute par les biomarqueurs dont le niveau de validation est tel qu'il peut autoriser leur usage en médecine d'urgence, se poursuit par une revue de la littérature concernant l'usage possible des biomarqueurs dans un but diagnostique. L'aspect concernant l'intérêt de dosages séquentiels au cours de l'évolution, qui dépasse

le seul cadre de la médecine d'urgence, est volontairement exclu. Certains biomarqueurs tels que les cytokines ne sont que très peu abordés, en raison des difficultés de dosage en routine, de la grande labilité de leur taux et de leur intérêt potentiel moindre en pratique quotidienne.

## **PAC, biomarqueurs et essais interventionnels**

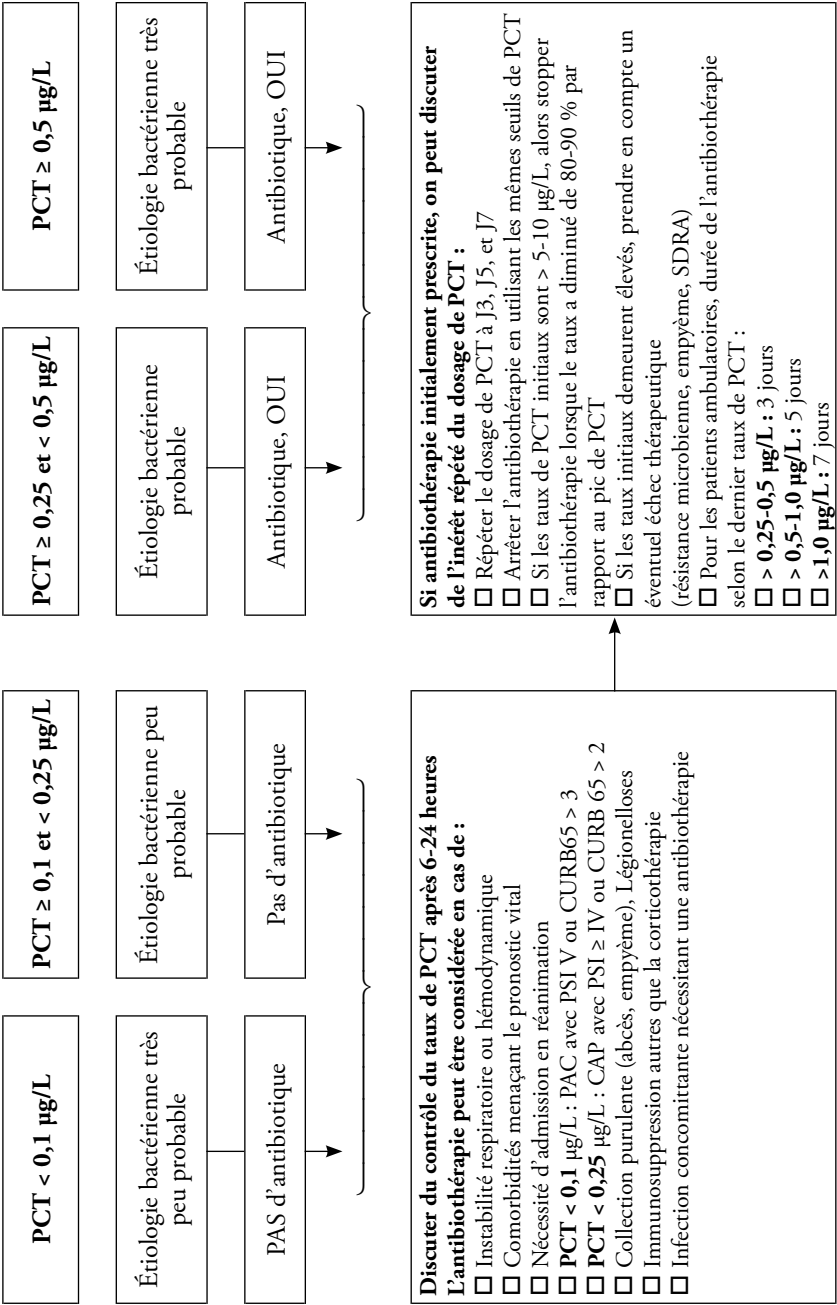
Seule la PCT a été testée de cette manière [8]. Concernant son utilisation dans le cadre des services d'urgence, six études randomisées comparatives ont été rapportées. Une étude était limitée aux exacerbations de BPCO [9], parmi les cinq restantes, trois portaient sur les infections respiratoires basses [10, 11] dont l'une était multicentrique [12] et deux études monocentriques incluant exclusivement des PAC [13, 14]. Au total, 1 617 patients inclus dans ces essais randomisés présentaient une PAC avec une diminution brute de la prescription initiale des antibiotiques dans quatre de ces études comprise entre 8,4 % et 14 %, diminution constamment significative et une étude ne montrant pas de différence (tableau I) [11]. Diminution accompagnée de manière constante sur les cinq études d'une diminution brute de la durée de traitement comprise entre 1,7 et 7,1 jours. Ces études interventionnelles sont basées sur une décision d'antibiothérapie et de poursuite de l'antibiothérapie dépendant du taux de PCT à l'admission au service d'urgence et au cours des jours suivants (fig. 1). Aucune de ces études n'a rapporté d'impact pronostique négatif (complication, durée de séjour, mortalité), cependant une seule étude était dimensionnée pour détecter un tel impact [12]. Remarquons que trois de ces cinq études sont issues de la même équipe européenne, y compris l'étude multicentrique (925 patients soit 57,2 % des PAC incluses dans ces essais). Un autre aspect vient pondérer ces résultats, il s'agit des définitions utilisées pour définir les PAC. Une étude n'exigeait pas de nouvel infiltrat radiologique [11] et trois n'exigeaient que la présence d'un signe clinique ou biologique parmi les suivants : toux, expectoration, dyspnée, fièvre supérieure à 38 °C, anomalies auscultatoires broncho-pulmonaires, leucocytose  $\geq 10$  gigas/L ou  $< 4$  gigas/L. Ces critères d'inclusion peu contraignants laissent supposer l'inclusion de patients peu sévères avec une proportion non négligeable de patients avec une suspicion faible [10, 11, 13]. Enfin, l'impact de l'utilisation d'un tel algorithme est surtout déterminant pour limiter la durée de l'antibiothérapie et non pour limiter la prescription initiale [11]. En dépit de ces réserves, il n'en reste pas moins que ces résultats sont d'une grande valeur quant à la capacité d'un tel algorithme à influencer favorablement les pratiques. Ces résultats

**Tableau I** – Impact de l'utilisation de l'algorithme basée sur la PCT en termes prescription et de durée d'antibiothérapie

Auteurs, année	Nombre de patients avec une PAC, mono/multicentrique, pays	Impact sur l'initiation et la durée de l'antibiothérapie	Différence relative
Christ-Crain, 2004 [10]	87 patients, monocentrique, Suisse	Prescription : 90,5 % <i>versus</i> 100 % Durée : ND	Prescription : – 9,5 %
Christ-Crain, 2006 [13]	302 patients, monocentrique, Suisse	Prescription : 85 % <i>versus</i> 99 % Durée (moyenne) 5,8 <i>versus</i> 12,9 j	Prescription : – 14 % Durée : – 55 %
Schuetz, 2009 [12]	925 patients, multicentrique (6 centres hospitaliers), Suisse	Prescription : 90,7 % <i>versus</i> 99,1 % Durée (moyenne [médiane]) 7,2 [7] <i>versus</i> 10,7 [10] j	Prescription –8,5 % Durée : – 32,4 %
Kristofferson, 2009 [11]	97 patients, multicentrique (3 centres hospitaliers) mais un seul service d'urgence, Danemark	Prescription : ND Durée : ND Pas de différence	Prescription : ND Durée : ND
Long, 2009 [14]	127 patients, bicentrique, Chine	Prescription : 86 % <i>versus</i> 97 % Durée (médiane) 6 <i>versus</i> 10 j	Prescription – 11 % Durée : – 40 %

Abréviations : ND : donnée non disponible ; PAC : pneumopathie aiguë communautaire.

\*Pas de différence sur la prescription initiale d'antibiotique pour l'ensemble des 210 patients analysés dont 97 PAC : 88/103 (85 %) et 85/107 (79 %).



Abréviations : PCT procalcitonine, PSI pneumonia severity index, CURB65 : Confusion, blood Urea nitrogen, Respiratory rate, Blood pressure, âge (65 ans)

**Fig. 1** – Algorithme décisionnel de la prescription d'antibiotique basé sur le taux de procalcitonine (PCT) (selon Schuetz *et al.* [12]).

demanderaient néanmoins à être validés par d'autres équipes à l'instar des essais réalisés par Long *et al.* en Chine et Kristoffersen *et al.* au Danemark [11, 14].

---

## Biomarqueurs d'intérêt pour le diagnostic

### Biomarqueurs d'intérêt pour le diagnostic clinique de PAC

Le diagnostic de PAC est souvent à l'origine d'interrogations quand à sa pertinence au terme de la démarche clinique et paraclinique usuelle [15]. En effet, les éléments de l'anamnèse, les signes cliniques, radiographiques et biologiques usuels laissent souvent une large part d'appréciation du médecin à l'aune de sa propre expertise [16-18].

Plusieurs études ont analysé l'intérêt de la CRP et de la PCT pour le diagnostic syndromique de PAC. Castro-Guardiola apporte des arguments en faveur de l'intérêt diagnostique de la CRP au cours des suspicions de PAC. La CRP apparaît dans cette étude comme un critère indépendant du diagnostic de PAC, à l'inverse de la vitesse de sédimentation, de la température ou de la numération leucocytaire [19]. Ces études suggèrent que le diagnostic de PAC est peu probable si une augmentation substantielle du taux de CRP ( $> 40$  mg/L) ou de PCT ( $> 0,1$  µg/L) n'a pas eu lieu [3, 20]. À l'inverse, le diagnostic de PAC est très probable si leur taux est très élevé, respectivement  $> 200$  mg/L et  $> 1,0$  µg/L [3]. Cependant, le problème réel est de disposer de biomarqueurs permettant d'aider au diagnostic de PAC dans les situations où celui-ci est difficile. Muller *et al.* rapportent dans une étude de 545 patients avec une suspicion d'infection respiratoire basse qu'un modèle clinique incluant fièvre, toux, expectoration, anomalie auscultatoire et dyspnée avait un pouvoir discriminant global (AUC, *area under the curve*) de 0,79 et que l'inclusion de la CRP hypersensible et de la PCT dans ce modèle améliorait significativement l'AUC à 0,92, par rapport à l'AUC de la PCT ou de la CRP-HS isolément [3]. Dans cette évaluation, la contribution de la PCT était supérieure à celle de la CRP qui était elle-même supérieure à la numération leucocytaire. En dépit de plusieurs études observationnelles suggérant l'intérêt possible de la PCT et à un moindre degré de la CRP dans ce contexte, à l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude interventionnelle validant l'utilité des biomarqueurs pour le diagnostic [1, 7, 21-23]. Cependant, la PCT apparaît comme étant un marqueur plus spécifique de l'infection que la CRP qui est augmentée par divers processus inflammatoires. Flanders *et al.* montrent dans une population de 168 patients présentant une toux dont

20 avec une opacité radiologique compatible avec le diagnostic de PAC que le taux moyen de CRP était plus élevé parmi les patients qui présentaient une PAC (60 mg/L *versus* 9 mg/L,  $p < 0,0001$ ). Une CRP  $> 100$  mg/L semblait un critère diagnostique de PAC adéquate [24]. Dans un article publié récemment, Bafadhel *et al.* apportent des arguments en faveur de la PCT et de la CRP comme marqueurs de PAC en comparaison de patients asthmatiques ou BPCO décompensés [25].

L'utilisation de la PCT pour étayer le diagnostic syndromique de PAC a été testée en regard du diagnostic différentiel d'embolie pulmonaire et notamment des tableaux d'embolie pulmonaire fébrile. Kokturk *et al.* rapportent que le taux moyen de PCT était significativement plus élevé au cours de la prise en charge initiale parmi les PAC (2,24  $\mu\text{g/L} \pm 0,99$ ) en comparaison des EP non fébriles (0,14 ng/mL  $\pm 0,17$  ;  $p < 0,001$ ) ou des EP fébriles (0,48  $\mu\text{g/L} \pm 0,77$  ;  $p < 0,001$ ). En outre, le taux de PCT évoluait à la baisse dans le groupe des PAC entre J1 et J3, ce qui n'était pas observé dans les deux autres groupes. Le taux des autres biomarqueurs testés dans cette étude (CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ ) diminuait entre J1 et J3 [26].

Les cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-6) ne sont pas utilisables pour le diagnostic syndromique de PAC. Leur durée de vie est courte et leurs taux sanguins sont très variables et non spécifiques. En outre, les concentrations de TNF $\alpha$  et d'IL-1 $\beta$  sont très faibles, ce qui rend leur dosage très difficile [27].

## Biomarqueurs d'intérêt pour le diagnostic étiologique

Parmi les biomarqueurs testés dans cette indication, seules la CRP et la PCT semblent être d'un apport diagnostique utile [20]. Les infections à pyogènes (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) sont particulièrement pro-inflammatoires en comparaison des germes à développement intracellulaire qu'il s'agisse de bactéries (*Mycoplasma spp.* ou *Chlamydiae spp.*) ou des virus. En outre, la sécrétion de PCT est diminuée en réponse à certaines infections virales [7, 20]. Ainsi, pourrait-on attendre des taux faibles de ces biomarqueurs au cours des infections virales ou à germes à développement intracellulaire et des taux élevés au cours des infections à pyogènes. Ceci a été observé par Chalupa *et al.* dans une étude évaluant l'intérêt de divers biomarqueurs (PCT et diverses cytokines notamment) pour distinguer des patients atteints d'infections virales, de PAC d'origine bactérienne [28]. Seule la PCT démontrait une capacité supérieure à celle de nouveaux biomarqueurs potentiels pour distinguer les infections virales des infections bactériennes. Cependant, en pratique, il existe une large zone de chevauchement en fonction des microorganismes responsables

[29, 30] et, en dépit d'une meilleure spécificité de la PCT en regard d'autres biomarqueurs, celle-ci reste controversée pour différencier les infections bactériennes des infections virales [10, 31]. En 2010, Bellmann-Weiler *et al.* rapportent sur un petit collectif de patients atteints d'une PAC à *S. pneumoniae* et à *L. pneumophila* que le taux de PCT croît davantage que le taux de CRP au cours des PAC à *S. pneumoniae* en comparaison des PAC à *L. pneumophila* [32]. Concernant la CRP, celle-ci semble également pouvoir fournir quelque information d'ordre étiologique. Almirall *et al.* montrent que *S. pneumoniae* et *L. pneumophila* sont associées à une élévation plus importante, en moyenne, de la CRP que *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, virus respiratoires et les PAC sans microorganisme identifiés [33]. L'augmentation importante du taux de CRP observée dans cette étude au cours des légionelloses était cohérente avec les résultats d'une étude menée sur 258 patients avec PAC microbiologiquement documentée, où les patients avec taux de CRP > 25 mg/L avaient environ sept fois plus de chance de présenter une légionellose. Toutefois, les biais d'inclusion et de documentation de ces études invitent à rester prudents quant à la généralisation éventuelle de leurs résultats [34]. Dans une étude incluant des PAC hospitalisées en réanimation, certaines liées à une infection à H1N1, la CRP et PCT apparaissaient particulièrement pertinentes pour orienter le diagnostic étiologique. Des valeurs élevées (PCT > 0,8 µg/mL et CRP > 200 mg/L) étaient associées à une étiologie non exclusivement virale, dans ce contexte de PAC sévères [35].

---

## Biomarqueurs d'intérêt pour le pronostic

La majorité des articles concernant les biomarqueurs dans le cadre de la PAC se sont focalisés sur l'intérêt pronostique et donc la sévérité des PAC. Le rationnel qui sous-tend cela est que des taux élevés de biomarqueurs traduiraient une activation plus importante de l'inflammation reflétant une charge bactérienne plus forte ou une réponse inflammatoire « excessive » dont l'impact sera péjoratif pour l'hôte en entraînant une consolidation plus extensive ou en contribuant au déclenchement d'un sepsis sévère [3, 36-54]. Les principaux éléments disponibles pour les critères pronostiques autres que la mortalité sont présentés dans le tableau II.

**Tableau II** – Comparaison des capacités discriminantes (aire sous la courbe ROC) des différents biomarqueurs concernant la prédiction de mortalité à court terme (28/30 jours)

Biomarqueurs	Leucocytose	CRP	PCT	ProADM	ProANP	ProAVP	ProET1	NTproBNP	BNP	Néoptérine
Aire sous la courbe pour la prédiction de mortalité à J28/30* (IC à 95 %)* p-value de la comparaison entre les biomarqueurs*										
Christ-Crain, 2005 [43]	p = 0,001	p < 0,001	p = 0,004	**0,76						
Kruger, 2007 [42]		0,63 (0,60-0,67) (p < 0,01)	0,75 (0,71-0,78) (p = NS)		0,76 (0,72-0,80) (p = NS)	**0,86 (0,83-0,89)				
Muller, 2007 [3]	0,68 (0,59-0,77) (p = 0,002)	0,71 (0,62-0,80), (p = 0,01),	**0,85 (0,80-0,91)							
Kruger, 2008 [37]	0,61 (0,54-0,68) p < 0,01	0,62 (0,54-0,68) p < 0,01	**0,80 (0,75-0,84)							
Huang, 2009 [65]			0,65 (p < 0,001)	**0,76						
Schuetz, 2010 [67]			0,60	0,76	0,79					



Kruger, 2010 [49]	0,60 (0,57-0,62) (p < 0,001)	0,67 (0,65-0,69) (p < 0,001)	0,76 (0,73-0,78) (p = 0,02)	0,81 (0,79-0,83) (p = NS)	**0,84 (0,82-0,86)			
Kruger, 2010 [47]	0,62	0,61	0,67	0,85	0,78	0,79		
Park, 2011 [55]	0,59 (p significant)	†0,70 (p significant)	**0,83					
Lacoma, 2011 [60]		0,65 (0,42-0,88)	0,70 (0,46-0,94)	0,81 (0,67-0,95)			0,70 (0,44-0,97)	
Nowak, 2011 [45]	0,52 (0,42-0,61) (p < 0,001)‡	0,55 (0,46-0,64) (p < 0,001) ‡		0,72 (0,67-0,77) (p = 0,44) ‡		0,73 (0,67-0,77) (p = 0,44) ‡	0,68 (0,63-0,73) (p = 0,11) ‡	

Abbreviations : CRP : *C-reactive protein* ; PCT : Procalcitonine ; ProADM : Proadrénomédulline ; ProANP : Propeptide antinatriurétique atrial ; ProAVP : Provasopressine ; ProET1 : Proendothéline ; NTproBNP : Partie N-terminale du peptide natriurétique cérébral ; BNP : peptide natriurétique cérébral.

\*Ces valeurs sont fournies lorsqu'elles sont rapportées par les différents auteurs des études dont elles sont extraites, à défaut, seules les valeurs disponibles sont fournies ou le caractère significatif de la comparaison, lorsque la p-value n'est pas rapportée.

\*\*Biomarqueur(s) de référence auquel est(sont) comparé(s) les autres biomarqueurs.

† Il s'agit dans cette étude de la CRP hypersensible.

‡ Par rapport au PSI.

## Mortalité

### PCT

La PCT semble être bien corrélée aux scores de gravité cliniques (PSI, CURB65 ou CRB65) [3, 37, 38, 43, 45, 47, 51, 55-58] même si cela n'est pas confirmé par tous les auteurs ou pour toutes les règles de prédiction clinique, en particulier le CURB65 [59, 60]. Plusieurs auteurs ont montré l'association entre taux élevé de PCT et mortalité à court ou moyen termes [37, 38, 40-42, 55-57, 61-63]. Les taux respectifs médians de PCT ( $\mu\text{g/L}$ ) pour les décès survenant à court terme (28-30 jours) en comparaison des survivants variant selon les études entre 0,36 (0,10-0,70) *versus* 0,10 (0,06-0,32),  $p < 0,0135$  [62] ; 0,68 (0,17-3,34) *versus* 0,12 (0,07-0,37),  $p < 0,0001$  [57] ; 0,7 (0,4-3,0) *versus* 0,4 (0,1-0,9)  $p = 0,03$  [58] ; 0,83 (0,19-4,49) *versus* 0,10 (0,06-0,35),  $p < 0,0001$  [64] ; 0,83 (0,30-5,67) *versus* 0,44 (0,15-2,63),  $p = 0,02$  [77] ; 0,88 (0,32-3,38) *versus* 0,13 (0,08-0,38),  $p < 0,0001$  [52] ; 1,8 (0,63-13,1) *versus* 0,58 (0,27-2,38),  $p = 0,002$  [66] et 1,96 (0,96-6,54) *versus* 0,18 (0,08-0,97),  $p < 0,01$  [70]. Concernant la mortalité plus tardive, à six semaines, ces taux respectifs sont de 0,61 (0,37-3,13) *versus* 0,48 (0,18-2,45),  $p = 0,09$  [73] ; ou encore à 180 jours : 0,43 (0,13-1,89) *versus* 0,09 (0,06-0,32),  $p < 0,0001$  [64] ; et 0,23 (0,08-0,71) *versus* 0,10 (0,06-0,32),  $p = 0,0273$  [62].

Cependant, cette différence n'est pas toujours retrouvée [60]. Cette association semble également dépendre de la mise en œuvre d'un traitement antibiotique préalable à la consultation [37, 42, 48, 61]. La performance de la PCT comme critère de sévérité pour prédire la mortalité évaluée au travers de l'aire sous la courbe ROC est globalement modeste, bonne pour certains [52, 57, 79], AUC 0,75 (0,71-0,78) [57], 0,76 (0,73-0,78) [64], 0,80 (0,75-0,84) [52], 0,83 [70], médiocre pour d'autres [53, 58, 62, 66, 77, 80, 81] avec des AUC respectives à 0,65 (0,59-0,70) [58] PCT 0,59 (0,51-0,67) [73] PCT 0,60 (0,52-0,67) [77] 0,66 (0,56-0,76) [66] ; 0,66 [80] ; 0,67 [64] ; 0,70 (0,46-0,94) [75]. Pour certains auteurs, la PCT apporte une information pronostique, en termes de prédiction de mortalité, indépendante des critères cliniques voire des règles de prédiction clinique [37] mais pas pour tous [51]. De manière similaire, l'information pronostique apportée par la PCT est complémentaire aux règles de prédiction clinique pour certains auteurs [52, 70, 77], mais pas pour d'autres [66, 77, 82] ou de manière très modeste [53]. Cependant, de manière assez constante, de faibles taux de PCT semblent associés à une mortalité basse même parmi les patients identifiés à haut risque par le PSI ou par le CURB65 [37, 38, 62], résultats particulièrement intéressants combinant

l'impact en termes de prédiction de ces deux approches possibles (règles de prédiction clinique et biomarqueurs). Cependant, ces résultats ne sont pas homogènes et n'ont toujours pas donné lieu à des essais interventionnels [64].

## CRP

Dans la plupart des études, la CRP n'est pas corrélée aux scores de prédiction cliniques, qu'il s'agisse du PSI [3, 43, 45, 51, 55, 58, 60], du CRB65 [37, 51] ou du CURB65 [51, 58, 60]. Cependant, certains auteurs ont mis en évidence une telle corrélation, avec le PSI [70] et le CRB65 [62, 64]. Dans le prolongement de ces résultats, la majorité des études ne montre pas de différence significative entre taux de CRP initial et le pronostic. Ainsi, le chevauchement entre les taux mesurés (mg/L) chez les patients survivants et ceux qui sont décédés est souvent important. Ainsi, le nombre d'études montrant une différence significative (153 (93-204) *versus* 126,3 (63-211),  $p = 0,57$  [58] ; 152 (84-211) *versus* 132 (66-213),  $p = 0,83$  [73] ; 109,0 (32,5-162,6) *versus* 60,4 (16,8-166,5),  $p = 0,969$  [62]) est équilibré par un nombre à peu près équivalent d'études montrant une telle différence (101,4 (65,5-308,0) *versus* 79,5 (24,0-190,0),  $p = 0,03$  [57] ; 180,7 (120,0-272,9) *versus* 91,3 (38,1-156,9),  $p < 0,01$  [70] ; 155 (69,1-296,5) *versus* 72,5 (21,0-176,9),  $p < 0,0001$  [64] ; 132,8 (79,0-232,3) *versus* 85,4 (25,1-192,0),  $p = 0,0006$  [52] ; 21,9 (16,0-32,2) *versus* 14,4 (7,3-23,5),  $p = 0,0001$  [66]. Différence parfois démontrée vis-à-vis de la mortalité à 180 jours (CRP 101,7 (39,5-215,3) *versus* 71,8 (20,0-180,0),  $p = 0,0004$  [64] ; mais de manière inconstante (61,2 (16,2-166,0) *versus* 95,3 (27,0-218,0),  $p = 0,0862$ ) [62]. De fait, la capacité discriminante de la CRP vis-à-vis de la mortalité à court ou moyen terme est très limitée et le plus souvent médiocre à 30 jours : 0,63 (0,60-0,67) [57] ; 0,51 (0,41-0,61) [73] ; 0,55 (0,46-0,64) [60] ; 0,62 (0,54-0,68) [52] ; 0,65 (0,42-0,88) [75] ; 0,68 (0,59-0,76) [66] 0,695 (intervalle de confiance non disponible) [70] ; 0,67 (0,65-0,69) [64] 0,61 (intervalle de confiance non disponible) [62] ou à 180 jours 0,52 (intervalle de confiance non disponible) [60] ; 0,57 (0,55-0,60) [64] 0,58 (intervalle de confiance non disponible) [47]. D'autres travaux retrouvent un intérêt discriminatoire à la CRP. Ainsi, Lee *et al.* rapportent que la CRP est indépendamment associée à la mortalité à 28 jours chez 424 PAC, et que cette information pronostique était complémentaire à celle contenue dans le PSI [79]. Avec un seuil à 25 mg/L, Menendez *et al.* [66] suggèrent également que la CRP apporte une information complémentaire aux règles de prédiction clinique, qu'il s'agisse du PSI ou du CURB65 voire des deux combinés, en permettant d'identifier des patients à très faible risque de mortalité [66]. Chalmers *et al.* ont

rapporté qu'un taux de CRP < 100 mg/L était fortement lié à une faible mortalité et des complications [36]. D'autres ont rapporté que des patients avec un taux très élevé de CRP (> 250 mg/L) et un CRB65 ou CURB65 > 3 avaient un risque accru de mortalité à court terme, des résultats similaires ayant été trouvés avec le PSI [51].

## Proadrénomédulline

Les taux de proADM à l'admission au service d'urgence augmentent avec le PSI et sont corrélés à ce score, au CURB65 et au CRB65 [43, 47, 65, 66]. Les taux (pmol/L) de proADM sont ainsi plus élevés dans le groupe de patients décédés à J28/30 en comparaison des patients survivants : 1,4(0,9-2,2)/1,0(0,6-1,8),  $p = 0,01$  [58] ; 1,6(1,1-2,8) *versus* 0,9 (0,7-1,4),  $p < 0,001$  [81] ; 1,4(1,1-1,8) *versus* 1,1(0,9-1,3),  $p < 0,001$  [80] ; 1,44 (0,99-2,36)/0,59 (0,43-0,94),  $p < 0,001$  [62] ; et au-delà (J180) 1,14 (0,83-1,64)/0,58 (0,42-0,92),  $p < 0,001$  [62]. Le pouvoir discriminant global de la ProADM pour prédire la mortalité à court terme est généralement bon voire très bon : 0,72 [80] ; 0,76 (IC non disponible) [58, 81] ; 0,76 (0,68-0,83) [84] ; 0,85 (IC non disponible) [62] ; y compris sur le moyen terme (180 jours) 0,78 (IC non disponible) [47]. Dans la majorité de ces études, la ProADM apporte une information pronostique indépendante pour la mortalité à court ou moyen terme qui complète l'information fournie par les règles de prédiction clinique. Ainsi Christ-Crain *et al.* rapportent une AUC de 0,73 (0,68-0,78) pour le PSI et de 0,73 (0,67-0,78) pour la ProADM, avec une AUC de leur combinaison à 0,77 (0,70-0,84), significativement différente du PSI seul ( $p = 0,03$ ) [43], Schuetz *et al.* font le même constat avec des AUC respectives pour le PSI, le CURB65 de 0,74 et 0,84 qui croissent à 0,80 et 0,86 par l'adjonction du ProADM ( $p < 0,001$  pour les 2) [67]. Amélioration significative du pouvoir discriminant de l'association CURB65 avec proADM (0,80 (0,73-0,86) *versus* CURB65 seul (AUC 0,72 (0,66-0,77) ( $p < 0,00001$ ), également rapporté par Albrich *et al.* et confirmé par Kruger *et al.* ; la ProADM complète l'information pronostique du CRB65 ( $p < 0,001$ ) et du CURB65 ( $p < 0,00001$ ) [62, 84]. En revanche, Huang *et al.* rapportent une amélioration minime de l'AUC en comparaison du PSI ou du CURB65 (AUC 0,84 *versus* 0,83 et 0,80 *versus* 0,78 respectivement,  $p = \text{NS}$  pour les deux comparaisons). En analyse multivariée, l'information contenue dans la ProADM est indépendante des règles de prédiction clinique dans les résultats rapportés par Schuetz *et al.* [80]. La variation d'une déviation standard du taux de ProADM s'accompagne d'un risque accru de décès (OR ajusté sur les variables du CURB65 : 1,92 (1,44-2,57)). Gain prédictif confirmé par les méthodes de reclassification. Cette

information complémentaire semble pouvoir être utile en complément du PSI. En effet, parmi les patients classés à haut risque par le PSI, ceux dont le dosage de ProADM est situé dans le quartile le plus élevé ( $\geq 1,45$  pmol/L) ont une mortalité plus élevée en comparaison des patients à haut risque avec un taux de ProADM  $< 1,45$  (23 % *versus* 9 %  $p < 0,001$ ). Ce même résultat était retrouvé avec le CURB65 pour les classes II et III, avec une mortalité de 18 % *versus* 6 % [65]. Albrich *et al.* rapportent également des résultats de même nature avec le CURB65 en identifiant des patients à très faible risque de mortalité parmi les patients à faible risque par le CURB65 (CURB65 0-1) dont la ProADM était inférieur à 0,75 pmol/L et des patients à très haut risque parmi les CURB65 3-5 et qui présentaient un ProADM élevé ( $> 1,5$  pmol/L) [66].

## ProANP

Le ProANP a été moins étudié que les précédents biomarqueurs. Masia *et al.* et Nowak *et al.* rapportent que le ProANP est corrélé positivement au PSI ( $r = 0,68$   $p < 0,0001$  ; et  $r = 0,57$   $p < 0,001$ , respectivement) et le même résultat est obtenu par Kruger *et al.* avec le CRB65 [45, 49, 68]. Lacoma *et al.* rapportent la même tendance avec le PSI ( $p = 0,009$ ), tendance à la limite de significativité avec le CURB65 ( $p = 0,06$ ) [60, 69]. Les taux de proANP sont significativement différents entre patients décédés et survivants, à J28/30 : 237 pmol/L (124-561) *versus* 93,5 (47,0-202,5),  $p < 0,0001$  [57] ; 237 (160,4-456,2) *versus* 88,9 (47,0-188,0),  $p < 0,001$  [62, 75] ; 259 (27,5-860) *versus* 71,8 (17-1130)  $p = 0,01$ [85] ; 313,9 (154,0-615,6) *versus* 80,0 (47,0-175,0),  $p < 0,0001$  [64] ; 426 (212-879) *versus* 178 (97-340),  $p < 0,001$  [60] ; et à J180 : 277,8 (138-626,5) *versus* 76,0 (45,7-161,6),  $p < 0,0001$  [64] ; 175,9 (138,7-381,0) *versus* 86,6 (46,7-185,6), ( $p < 0,001$ )[62] ; 283 (152-564) *versus* 136 (74-251),  $p < 0,001$  [60]. Le pouvoir discriminant du proANP est généralement très bon, pour la mortalité à J28/30 : 0,72(0,67-0,77) [60] ; 0,76(0,72-0,80) [57] ; 0,81(0,79-0,83) [64] ; 0,81 (0,67-0,95) [60] et pour la mortalité à J180 0,81(0,79-0,83) [64] ; 0,73 (IC non disponible) [45]. Les seuils de 110 pmol/L [64], 116 pmol/L [57], 128,2 pmol/L [75], 227 pmol/L [85], à 232 pmol/L [45], sont optimaux dans la perspective de prédire la mortalité à J28/30 et 102 pmol/L [64] pour la mortalité à J180. Le ProANP apparaît comme un critère pronostique indépendant des règles de prédiction clinique de la mortalité à J28/30, en particulier du CRB65 (HR = 4,74 (1,55-14,46),  $p = 0,007$ ) dans un modèle incluant le CRB65 et l'insuffisance cardiaque et HR = 4,47 (1,46-13,67),  $p = 0,009$  dans un modèle incluant le CRB65 et les comorbidités) [42] et de la mortalité plus tardive à J180 (HR = 6,37) (3,92-10,4),  $p < 0,0001$  [49].

## ProAVP et copeptine

La CVproAVP ou copeptine a été moins étudiée à ce jour. La CTproAVP est corrélée au PSI ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,0001$ ) [68]. Dans de nombreuses études, les taux de CTproAVP diffèrent entre les patients décédés et survivants à court terme  $44,2$  ( $32,0-83,4$ ) *versus*  $12,4$  ( $4,9-22,6$ ),  $p < 0,0001$  [57] ;  $24,9$  ( $3,6-113$ ) *versus*  $8,1$  ( $0,49-70,1$ ),  $p = 0,2$  [85] ;  $42,6$  ( $20,6-75,8$ ) *versus*  $11,2$  ( $5,1-20,7$ ),  $p < 0,0001$  [64] ;  $21,4$  ( $16,0-40,6$ ) *versus*  $8,4$  ( $4,6-15,2$ ),  $p < 0,001$  [62] ; ou moyen terme (180 jours) CTproAVP  $33,2$  ( $16,4-60,4$ ) *versus*  $10,7$  ( $5,0-19,7$ ),  $p < 0,0001$  [64] ;  $21,3$  ( $10,0-37,1$ ) *versus*  $8,3$  ( $4,5-14,9$ ),  $p < 0,001$  [47]. L'AUC est bonne voire très bonne pour la mortalité à court terme,  $0,86$  ( $0,83-0,89$ ) [42] ;  $0,84$  ( $0,82-0,86$ ) [64] ; et à moyen terme  $0,78$  ( $0,76-0,80$ ) [49]. Un seuil optimal de  $18,4$  pmol/L [68] à  $29,0$  pmol/L [64] et  $28,8$  pmol/L [57] pour la mortalité à J28/30 et à  $22,3$  pmol/L pour la mortalité à 180 jours a été proposé. La copeptine apparaît comme un critère de sévérité indépendant du CRB65 et des comorbidités (HR =  $15,0$  ( $5,0-44,8$ ),  $p = 0,009$ ) en analyse multivariée [42].

## ProET1

Le ProET1 (pro-endothéline) est corrélé au PSI ( $p < 0,001$ ), au CURB65 ( $p < 0,001$ ) [58] et au CRB65 ( $p < 0,001$ ) [47]. Les taux sont différents à l'admission entre patients décédés au terme de six semaines et survivants  $124,0$  ( $91,7-199,0$ ) *versus*  $92,9$  ( $65,0-133,0$ ),  $p = 0,008$  [70]. Cependant, l'AUC associée à la combinaison du proET1 avec le PSI (AUC =  $0,71$  ( $0,62-0,76$ )) ou avec le CURB65  $0,69$  ( $0,59-0,79$ ), n'est pas significativement différente du PSI seul (respectivement  $0,69$  ( $0,61-0,76$ ) ( $p = 0,32$ )), du CURB65 seul  $0,67$  ( $0,57-0,77$ ), ( $p = 0,51$ ) [70]. Néanmoins, en analyse multivariée, le ProET1 est un critère de sévérité indépendant du PSI et du CURB[58] avec un seuil optimal estimé à  $94$  pmol/L.

## BNP et NT-proBNP

Les taux de NT-proBNP et de BNP sont corrélés au PSI ( $r = 0,53$  et  $r = 0,47$ ,  $p < 0,001$  pour les deux) [45]. En 2005, Muller *et al.* rapportent sur un faible collectif de patients que le taux de BNP diffère entre patients décédés et survivants à J30,  $372$  pg/mL ( $291-1\ 300$ ) *versus*  $160$  pg/mL ( $61-291$ ),  $p = 0,002$ . [71] Cette différence est également mise en évidence par Christ-Crain *et al.* ( $439,2$  ( $137,1-1384,6$ ) *versus*  $114,3$  ( $51,3-359,6$ ),  $p < 0,001$ ) et par Nowak *et al.* NT-proBNP  $426$  ( $212-879$ ) *versus*  $178$  ( $97-340$ ),  $p < 0,001$  ; BNP  $436$  ( $164-986$ ) *versus*  $155$  ( $60-443$ ),  $p < 0,001$  ; et à J180

NT-proBNP 3515 (842-10115) *versus* 548 (132-2031),  $p < 0,001$  ; BNP 318 (113-704) *versus* 103(45-315),  $p < 0,001$  [60, 89]. L'AUC pour la mortalité à court terme (30 jours) du NT-proBNP 0,73 (0,67-0,77) et du BNP 0,68 (0,63-0,73) ne sont pas différentes de celles du PSI 0,76 (0,71-0,81) ;  $p = 0,44$  et  $p = 0,11$  respectivement. Estimations conformes à celle de Mueller *et al.* 0,82 (0,697-0,945) pour le BNP et à moyen terme (180 jours), l'aire sous la courbe du NT-proBNP est de 0,75 (IC non disponible) et celle du BNP de 0,70, contre 0,72 (IC non disponible) pour le PSI,  $p = 0,21$  et  $p = 0,02$  respectivement. En multivarié, seul le NT-proBNP apparaît comme un critère indépendant de gravité, à court et moyen termes, HR 1,004 (1,00-1,01)( $p = 0,02$ ) (pour une augmentation de 200 pg/mL) et 1,004 (1,00-1,01)( $p = 0,003$ ) (pour une augmentation de 100 pg/mL). Les seuils optimaux proposés pour la mortalité à court terme sont de 1 935 pg/mL pour le NT-proBNP et 350 pg/mL pour le BNP. La combinaison du PSI et du NT-proBNP permettait de stratifier les patients en trois catégories de risque de mortalité à moyen terme variant de 22 à 77 %.

## D-dimères

Le taux de D-dimères a aussi été identifié par certains auteurs comme un critère de sévérité des PAC susceptible de contribuer à l'évaluation pronostique initiale. Querol-Ribelles *et al.* rapportent une corrélation entre les D-dimères et le PSI ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,001$ ), avec un taux de D-dimères plus élevé (3,786 ng/mL), chez les patients décédés en comparaison des survivants (1,609 ng/mL). Le taux de D-dimères était indépendamment associé à la mortalité intra-hospitalière et présentait une capacité discriminative d'intérêt : AUC à 0,80 [72]. En outre, dans cette étude, les patients identifiés à haut risque par le PSI (PSI IV et V) dont le taux de D-dimères était supérieur à 2 000 ng/mL avaient une mortalité significativement plus élevée. Cependant, l'adjonction de ce biomarqueur au PSI n'améliorait pas la performance prédictive de ce dernier. Récemment, Chalmers *et al.* ont confirmé ces résultats, en montrant la corrélation avec le PSI et le CURB65 et une aire sous la courbe ROC similaire à celle de ces deux règles de prédiction 0,70 (0,64 à 0,76). En outre, un taux bas de D-dimères ( $< 500$  ng/mL) pourrait être utile pour identifier des patients à très faible risque de mortalité et de complications [73].

## Cytokines

Une étude a démontré l'intérêt potentiel du ratio de l'IL-6 sur l'IL-10 comme outil pronostique au cours des PAC, outil qui

permettrait d'identifier des patients à haut risque de mortalité. Les patients présentant une élévation conjointe de l'IL-6 et de l'IL-10 avaient un risque de mortalité vingt fois plus élevé que ceux ne présentant pas cette élévation. La valeur pronostique de l'IL-6 et de l'IL-10 semble d'ailleurs se prolonger au-delà de la mortalité à court terme, une augmentation conjointe à la sortie de l'hôpital étant prédictive d'une mortalité accrue à un an [74]. Cette surmortalité concernait particulièrement les décès d'origine cardiovasculaire, cancéreuse, infectieuse et liés à une insuffisance rénale.

## Comparaison des biomarqueurs

À la lumière des différents travaux publiés (tableaux II et III), plusieurs biomarqueurs semblent bénéficier de capacités supérieures à celles des autres pour la prédiction du risque de mortalité ou de complications. Ainsi, il existe actuellement nombre d'études étayant la qualité du ProADM dans cette indication, constamment meilleur que la PCT ou la CRP. D'autres biomarqueurs, marqueurs du stress cardiovasculaire (ProANP, copeptine et ProET1) sont moins évalués dans cette indication, mais ont des propriétés prédictives proches. D'autres études devront déterminer si l'un de ces biomarqueurs pourra faire la preuve de son utilité en pratique, car il est aujourd'hui prématuré d'en recommander l'usage courant en médecine d'urgence.

---

## Conclusion

En dépit d'une littérature abondante, l'utilisation des biomarqueurs en routine reste minoritaire au profit de biomarqueurs historiques (leucocytes et CRP) qui n'ont pas donné lieu à des essais interventionnels démontrant leur utilité en pratique clinique. Le seul biomarqueur arrivé à ce stade de développement est la PCT, marqueur d'infection plus que marqueur de sévérité, mais qui manque encore de validation démontrée par d'autres équipes que Muller, démontrant l'intérêt au service d'urgence pour rationaliser la prescription antibiotique. Néanmoins, il n'y a toujours pas eu de comparatif entre l'utilisation de la PCT dans cette indication et la mise en application des recommandations de bonnes pratiques cliniques.



**Tableau III** – Taux de biomarqueurs en fonction des critères de jugement et aires sous la courbe des différents biomarqueurs selon les différents critères de jugement étudiés

Critères de jugement	Leucocytose (giga/L)	CRP (mg/mL)	PCT (ng/mL)	ProADM (pmol/L)	ProANP (pmol/L)	ProAVP (pmol/L)	ProET1 (pmol/L)	Néoptérine (ng/mL)
Taux de biomarqueurs des patients présentant le critère de jugement <i>versus</i> sans* ou Aire sous la courbe ROC pour la prédiction du critère de jugement à J28/30* (IC à 95 %)* p-value de la comparaison entre les taux de biomarqueurs ou entre les aires sous la courbe de différents biomarqueurs*								
<b>BACTÉRIÉMIE</b>								
<u>Taux</u> Christ-Crain, 2006 [43]	17,1 (8,9) <i>versus</i>	197,5 (119,7-268,9) <i>versus</i>	8,0 (2,1-20,2) <i>versus</i>	2,4 (1,6-3,0) <i>versus</i>				
	13,2 (6,2), p = 0,004	122,7 (62,6-203,5), p = 0,002	0,4 (0,2-1,3), p < 0,001	1,0 (0,6-1,7), p < 0,001				
Masia, 2007[68]					171 (26,7-217) <i>versus</i>	11,3 (3,6-32,9) <i>versus</i>		
					72,2 (17-1130), p = 0,2	8,2 (0,49-113), p = 0,7	160,0 (95,7- 218,0) <i>versus</i>	
Schuetz, 2008 [58]							92,4 (63,7- 128,5), p < 0,0001	
Muller, 2010 [44]	14,9 (10,0-17,8) <i>versus</i>	239 (125-403) <i>versus</i>	5,83 (2,24-15,6) <i>versus</i>					
	11,9 (9,0-16,2), p < 0,001	149 (71-247), p < 0,001	0,40 (0,15-2,01), p < 0,001					

Tableau III (suite)

Critères de jugement	Leucocytose (giga/L)	CRP (mg/mL)	PCT (ng/mL)	ProADM (pmol/L)	ProANP (pmol/L)	ProAVP (pmol/L)	ProET1 (pmol/L)	Néoptérine (ng/mL)
Park, 2011 [55]	13,9 (7,6) <i>versus</i> 11,9(5,9), p = 0,25	180,7 (120,0-272,9), <i>versus</i> 91,3 (38,1-156,9) p < 0,01 †	1,54 (0,98-8,34), <i>versus</i> 0,19 (0,08-0,97) p < 0,01					
Lacoma, 2011 [60]		349,35 (233,67-536,35) <i>versus</i> 87,94 (28,78-141,8)	7,92 (1,79-21,48) <i>versus</i> 0,2 (0,05-2,09)		77,04 (70,58-154,49) <i>versus</i> 64,53 (31,84-113,85)			55,12 (20,89-85,26) <i>versus</i> 16,22 (12,90-22,09)
<u>AUC</u>								
Muller, 2007 [3]	0,68 (0,59-0,77), p = 0,002	0,71 (0,62-0,80), p = 0,01	0,85 (0,80-0,91)**					
Schuetz, 2008 [58]	0,66 (0,55-0,78), p = 0,03	0,67 (0,56-0,78) p = 0,004	0,84 (0,74-0,93)**				0,77 (0,67-0,86), p = 0,21	
Muller, 2010 [44]	0,58	0,67	0,82					
<b>HOSPITALISATION</b>								
<u>Taux</u>								
Christ-Crain, 2006 [13]	14,5 (7,8), <i>versus</i> 13,4 (6,5) p = 0,76	132 (65,5-211,8) <i>versus</i> 84,6 (40,0-190,0), p = 0,052	0,5 (0,2-2,6) <i>versus</i> 0,2 (0,1-0,77), p = 0,002	1,1 (0,7-1,9) <i>versus</i> 0,73 (0,45-1,1), p = 0,001				
Kruger, 2007 [42]		118 (48,1-229,5) <i>versus</i> 42,7 (10,0-117,0), p < 0,0001	0,24 (0,10-1,30) <i>versus</i> 0,07 (0,05-0,11), p < 0,0001		154 (8,5-315) <i>versus</i> 50 (36,0-89,0), p < 0,0001	20,9 (10,1-38,1) <i>versus</i> 5,4 (3,0-12,6), (p < 0,0001)		

Masia, 2007 [68]‡				87,3 (19,0-1130) <i>versus</i> 132,1 <i>versus</i> 40,5 (17-288) p < 0,0001‡	11,4 (0,5-113) <i>versus</i> 39,4 <i>versus</i> 6,3 (2,0-22,4) p < 0,0001‡
Kruger, 2008 [31]	12,3 (9,2-16,2) <i>versus</i> 9,0 (6,9-12,1), p < 0,0001	124 (51,6-225,2) <i>versus</i> 35,0 (8,9-100,5), p < 0,0001	0,24 (0,11-1,08) <i>versus</i> 0,08 (0,06-0,12), p < 0,0001		
Claessens, 2010 [69]¥		150,2 (67,2-256,7) <i>versus</i> 103,0 (45,8 ; 192,1) p < 0,01	0,5 (0,1; 3,4) <i>versus</i> 0,2 (0,1; 0,8) p < 0,01	110,1 (73,0; 179,4) <i>versus</i> 64,8 (45,5 ; 84,8) p < 0,01	
<u>AUC</u>					
Kruger, 2007 [42]		0,70 (0,66-0,73), p < 0,01	0,78 (0,75-0,82) p = NS	0,80 (0,76- 0,83)**	0,80 (0,77- 0,84)**
<b>RÉANIMATION</b>					
<u>Taux</u>					
Lacoma, 2011 [60]					71,7 (46,6-89,8) <i>versus</i> 20,7 (14,4- 37,0), p = 0,029
<u>AUC</u>					
Schuetz, 2011 [62]			0,69 (0,64-0,75)		
Ventilation mécanique					

Tableau III (suite)

Critères de jugement	Leucocytose (giga/L)	CRP (mg/mL)	PCT (ng/mL)	ProADM (pmol/L)	ProANP (pmol/L)	ProAVP (pmol/L)	ProET1 (pmol/L)	Néoptérine (ng/mL)
Concentration								
Kruger, 2007 [42]	p = NS	p = 0,0139	p = NS			p < 0,001		
CHOC OU ADMINISTRATION DE VASOPRESSEURS								
Concentration								
Kruger, 2007 [42]	99,4 (22,4-136,2) <i>versus</i> 88,3 (29,2-196,1) p = NS	0,52 (0,27-2,51) <i>versus</i> 0,13 (0,069-0,59), p = 0,026	298 (125,5-723,5) <i>versus</i> 101,5(50,0-223,5), p = 0,004	69,3 (19,5-155,2) <i>versus</i> 14,5 (5,40-27,65), p = 0,0006				
AUTRES COMPLICATIONS								
Concentration								
Schuetz, 2010 [67]								
Décès, réanimation, empyème	1,12 (0,66-2,39) <i>versus</i> 0,66 (0,43-1,41), p < 0,001	1,4 (1,1-1,8) <i>versus</i> 1,1 (0,9-1,3), p < 0,001	11,2 (8,2-14,4) <i>versus</i> 8,7 (6,7-11,7), p < 0,001	5,4 (4,0-8,2) <i>versus</i> 3,8 (2,9-5,2), p < 0,001	9,6 (7,6-11,3) <i>versus</i> 7,6 (6,6-8,9), p < 0,001			
Masia, 2007 [68]								
Réanimation, choc, empyème, VM	171 (93-259) <i>versus</i> 72,6 (17-1130), p = 0,1	32,9 (24,9-45,9) <i>versus</i> 8,1 (0,9-113) p = 0,01						
Schuetz, 2008 [58]	NS	NS	NS					
Décès ou réanimation							129 (94,6-191,0) <i>versus</i> 88,2(63,4-128,0), p < 0,0001	

Schuetz, 2011 [62] Décès, réanimation, non- réponse, abcès, empyème, détresse respiratoire			1,30 (0,38-7,47), <i>versus</i> 0,39 (0,14-2,2), p < 0,001			
Lacoma, 2011 [60] Décès ou réanimation	p = NS		9,66 (0,12-23,4) <i>versus</i> 0,11 (0,05-0,87), p = 0,035	153,9 (83,4- 353,4) <i>versus</i> 76,1 (48,3- 132,2), p = 0,040		p = NS
<u>AUC</u>						
Christ-Crain, 2006 [43] Décès, non-réponse, rechute	0,55 (0,49-0,61), p = 0,002	0,59 (0,53-0,65), p = 0,02	0,65 (0,59-0,70), p = 0,11	0,73 (0,68- 0,78)**		
Schuetz, 2008 [58] Décès ou réanimation	0,57 (0,49-0,65), Significatif	0,58 (0,51-0,66), Significatif	0,65 (0,57-0,72), NS		0,69 (0,61- 0,77)**	
Schuetz, 2010 [67] Décès, réanimation, empyème			0,66	0,72	0,70	0,72
Schuetz, 2011 [62] Décès, réanimation, non- réponse, abcès, empyème, détresse respiratoire			0,66 (0,61-0,71)			
Lacoma, 2011 [60] Décès ou réanimation			0,74 (0,53-0,96)	0,75 (0,59-0,91)		

Tableau III (suite)

Critères de jugement	Leucocytose (giga/L)	CRP (mg/mL)	PCT (ng/mL)	ProADM (pmol/L)	ProANP (pmol/L)	ProAVP (pmol/L)	ProET1 (pmol/L)	Néoptérine (ng/mL)
Albrich, 2011 [66] Décès, réanimation, non- réponse, abcès, empyème, détresse respiratoire			0,71 (0,67-0,78)					
<b>Pleurésie</b>								
Concentration								
Lacoma, 2011 [60]		p = 0,004	p = 0,056		p = 0,25			p = 0,024
<b>Antibiothérapie préalable</b>								
Concentration								
Kruger, 2007 [42]		NS	Significatif		Significatif			
Kruger, 2008 [37]	11,6 (8,6-15,4), versus 9,9 (7,4-13,6) p < 0,0001	97,4(34-207), versus 74 (19,0-160,5) p < 0,0001	0,17(0,09-0,76), versus 0,10 (0,06-0,18) p < 0,0001		Significatif			
Kruger, 2009 [48]	12,2 (8,1-15,4) versus 12,5 (9,4-16,3), p = NS	113 (46-229) versus 122 (49-231) (p = NS)	0,15 (0,07-0,38) versus 0,27 (0,10-1,52), p = 0,0003			12,8 (5,3-22,6) versus 20,8 (11,1-37,8), p < 0,00001		

Abréviations : CRP : C-reactive protein ; PCT : Procalcitonine ; ProADM : Proadrénomédulline ; ProANP : Propeptide antinatriurétique ; ProAVP : Provasopressine ; ProET1 : Proendothéline.

\*Ces valeurs sont fournies lorsqu'elles sont rapportées par les différents auteurs des études dont elles sont extraites, à défaut, seules les valeurs disponibles sont fournies ou le caractère significatif de la comparaison, lorsque la p-value n'est pas rapportée. \*\*Biomarqueur(s) de référence auquel est(sont) comparé(s) les autres biomarqueurs. † Il s'agissait dans cette étude de la CRP hypersensible. ‡ Patients hospitalisés en salle, hospitalisés en réanimation ou traités en ambulatoire. ‡ Nécessité d'hospitalisation établie en référence à un gold standard.

Les candidats sont nombreux pour l'évaluation de la sévérité des CAP. Dans cette indication, la combinaison des règles de prédiction clinique et d'un biomarqueur semble une piste intéressante pour affiner la prédiction et ajuster la prise en charge (orientation, antibiothérapie, niveau de soins).

Quels que soient leurs développements futurs dans ces indications et dans le cadre des PAC, ces biomarqueurs doivent être étudiés avec circonspection et leur utilisation mise en œuvre avec prudence afin de ne pas galvauder leur intérêt et ainsi prendre le pas sur le jugement et le bon sens clinique au regard des recommandations de bonne pratique existantes.

## Références

1. Muller B, Becker KL, Schachinger H, *et al.* (2000) Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 28: 977-83
2. Austrian R, Gold J (1964) Pneumococcal Bacteremia with Especial Reference to Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Ann Intern Med* 60: 759-76
3. Muller B, Harbarth S, Stolz D, *et al.* (2007) Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 7: 10
4. Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM, *et al.* (2010) Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clin Ther* 32: 293-9
5. Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakih MG (2007) Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. *Chest* 131: 1865-9
6. Shorr AF, Bodi M, Rodriguez A, *et al.* (2006) Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 130: 93-100
7. Brown JS (2009) Biomarkers and community-acquired pneumonia. *Thorax* 64: 556-8
8. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL (2011) Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 171: 1322-31
9. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, *et al.* (2007) Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 131: 9-19
10. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, *et al.* (2004) Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363: 600-7
11. Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, *et al.* (2009) Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 15: 481-7
12. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, *et al.* (2009) Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *Jama* 302: 1059-66

13. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, *et al.* (2006) Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 84-93
14. Long W, Deng X, Zhang Y, *et al.* (2011) Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology* 16: 819-24
15. Benbassat J, Bauml R (2010) Narrative review: should teaching of the respiratory physical examination be restricted only to signs with proven reliability and validity? *J Intern Med* 25: 865-72
16. Gennis P, Gallagher J, Falvo C, *et al.* (1989) Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults: guidelines for ordering chest roentgenograms in the emergency department. *J Emerg Med* 7: 263-268
17. Heckerling PS, Tape TG, Wigton RS, *et al.* (1990) Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. *Ann Intern Med* 113: 664-70
18. Singal BM, Hedges JR, Radack KL (1989) Decision rules and clinical prediction of pneumonia: evaluation of low-yield criteria. *Ann Emerg Med* 18: 13-20
19. Castro-Guardiola A, Armengou-Arxe A, Viejo-Rodriguez A, *et al.* (2000) Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur J Intern Med* 11: 334-9
20. Niederman MS (2008) Biological markers to determine eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin. *Clin Infect Dis* 47 Suppl 3: S127-132
21. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, *et al.* (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341: 515-8
22. Simon L, Gauvin F, Amre DK, *et al.* (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 39: 206-17
23. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, *et al.* (2006) Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 34: 1996-2003
24. Flanders SA, Stein J, Shochat G, *et al.* (2004) Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 116: 529-35
25. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, *et al.* (2011) Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 139: 1410-8
26. Kocuturk N, Kanbay A, Bukan N, Ekim N (2011) The value of serum procalcitonin in differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia. *Clin Appl Thromb Hemost* 17: 519-25
27. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, Fine J, Krichewsky A, Delude RL, Angus DC (2007) Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 167: 1655-63
28. Chalupa P, Beran O, Herwald H, *et al.* (2011) Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection* 39: 411-7
29. Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M (2008) The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr* 97: 943-7
30. Virkki R, Juven T, Rikala H, *et al.* (2002) Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 57: 438-41



31. Kruger S, Ewig S, Marre R, *et al.* (2008) Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 31: 349-55
32. Bellmann-Weiler R, Ausserwinkler M, Kurz K, *et al.* (2010) Clinical potential of C-reactive protein and procalcitonin serum concentrations to guide differential diagnosis and clinical management of pneumococcal and *Legionella* pneumonia. *J Clin Microbiol* 48: 1915-7
33. Almirall J, Bolibar I, Toran P, *et al.* (2004) Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 125: 1335-42
34. Garcia Vazquez E, Martinez JA, Mensa J, *et al.* (2003) C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 21: 702-5
35. Ingram PR, Inglis T, Moxon D, Speers D (2010) Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection. *Intensive Care Med* 36: 528-32
36. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT (2008) C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 121: 219-25
37. Kruger S, Ewig S, Marre R, *et al.* (2008) Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 31: 349-55
38. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, *et al.* (2008) Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 52: 48-58 e42
39. Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S, *et al.* (2008) Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 63: 447-52
40. Christ-Crain M, Stolz D, Jutla S, *et al.* (2007) Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 913-20
41. Mira JP, Max A, Burgel PR (2008) The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy. *Crit Care* 12 Suppl 6: S5
42. Kruger S, Papassotiriou J, Marre R, *et al.* (2007) Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 33: 2069-78
43. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, *et al.* (2006) Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care* 10: R96
44. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, *et al.* (2010) Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest* 138: 121-9
45. Nowak A, Breidhardt T, Christ-Crain M, *et al.* (2011) Direct Comparison of Three Natriuretic Peptides for prediction of short- and long-term mortality in community acquired pneumonia. *Chest* [Epub ahead of print]
46. Vazquez M, Jockers K, Christ-Crain M, *et al.* (2010) MR-pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) predicts short- and long-term outcomes in respiratory tract infections: A prospective validation study. *Int J Cardiol*
47. Kruger S, Ewig S, Giersdorf S, *et al.* (2010) Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med* 182: 1426-34
48. Kruger S, Ewig S, Kunde J, *et al.* (2009) C-terminal provasopressin (copeptin) in patients with community-acquired pneumonia—influence of antibiotic

- pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ. *J Antimicrob Chemother* 64: 159-62
49. Kruger S, Ewig S, Kunde J, *et al.* (2010) Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ. *Thorax* 65: 208-14
  50. Bello S, Laserra AB, Mincholé E, *et al.* (2011) Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent on etiology. *Eur Respir J* [Epub ahead of print]
  51. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, *et al.* (2009) Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 64: 587-91
  52. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, *et al.* (2009) Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax* 64: 987-92
  53. Menéndez R, Torres A, Reyes S, *et al.* (2012) Initial Management Of Pneumonia And Sepsis. Factors associated with improved outcome. *Eur Respir J* 39(1): 156-62
  54. Ramirez P, Ferrer M, Martí V, *et al.* (2011) Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 39: 2211-7
  55. Park JH, Wee JH, Choi SP, Oh SH (2011) The value of procalcitonin level in community-acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med*
  56. Okimoto N, Hayashi Y, Ishiga M, *et al.* (2009) Procalcitonin and severity of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 15: 426-7
  57. Hirakata Y, Yanagihara K, Kurihara S, *et al.* (2008) Comparison of usefulness of plasma procalcitonin and C-reactive protein measurements for estimation of severity in adults with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 61: 170-4
  58. Schuetz P, Stolz D, Mueller B, *et al.* (2008) Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 8: 22
  59. Beovic B, Kreft S, Osredkar J, *et al.* (2005) Serum procalcitonin levels in patients with mild community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 11: 1050-1
  60. Lacom A, Rodriguez N, Prat C, *et al.* (2012) Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31: 825-33
  61. Kruger S, Ewig S, Kunde J, *et al.* (2010) Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia--influence of antimicrobial pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ. *Clin Chim Acta* 411: 1929-34
  62. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, *et al.* (2011) Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 37: 384-92
  63. Haeuptle J, Zaborsky R, Fiumefreddo R, *et al.* (2009) Prognostic value of procalcitonin in Legionella pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28: 55-60
  64. Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, *et al.* (2009) Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 15: 1026-32
  65. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, *et al.* (2009) Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest* 136: 823-31
  66. Albrich WC, Dusemund F, Ruegger K, *et al.* (2011) Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower

- respiratory tract infections: derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis* 11: 112
67. Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, *et al.* (2010) Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit Care* 14: R106
  68. Masia M, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, *et al.* (2007) Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal provasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia. *Clin Chem* 53: 2193-201
  69. Claessens YE, Mathevon T, Kierzek G, *et al.* (2010) Accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide to guide site of care of community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 36: 799-809
  70. Kruger S, Papassotiriou J, Marre R, *et al.* (2007) Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 33: 2069-78
  71. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Perruchoud AP (2005) B-type natriuretic peptide for risk stratification in community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 258: 391-393
  72. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, *et al.* (2004) Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 126: 1087-92
  73. Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, Hill AT (2009) Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 53: 633-8
  74. Yende S, Tuomanen EI, Wunderink R, *et al.* (2005) Preinfection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 1440-6

## Introduction à la probabilité pré-test

L'utilisation des biomarqueurs dans le diagnostic de maladie thromboembolique veineuse est une histoire déjà ancienne et probablement une des meilleures illustrations de l'application des principes de Bayes dans le cadre d'une médecine basée sur des preuves. C'est dans les années 1980 que les D-dimères furent proposés comme un test d'exclusion de la thrombose veineuse profonde (TVP) puis de l'embolie pulmonaire (EP) [1, 2]. Ils ont depuis été largement étudiés en tant qu'outil diagnostique dans la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) et sont intégrés, en association avec d'autres tests non ou peu invasifs (échographie-Doppler veineuse, angioscanner thoracique, scintigraphie...), dans les recommandations internationales sur la prise en charge d'une suspicion de MTEV [3, 4]. Le point marquant de ces tests diagnostiques, et les D-dimères n'y font pas exception, est qu'aucun ne permet d'exclure ou de confirmer le diagnostic de MTEV de façon absolue dans toutes les situations cliniques. L'interprétation du résultat va donc dépendre d'un paramètre fondamental : la probabilité clinique ou probabilité pré-test. Cette notion est connue sous le concept de Bayes où la décision diagnostique ne correspond pas à une certitude absolue mais à une démarche probabiliste s'appuyant sur une estimation du risque d'erreur. Lorsque le risque de faux négatif est suffisamment faible, l'hypothèse de MTEV peut être exclue. Ce risque, ou probabilité post-test, est dépendant de la probabilité clinique pré-test ( $P_p$ ) et des caractéristiques du test

P.-M. Roy<sup>1</sup> (✉), A. Penaloz<sup>1, 2</sup>

1. Service des urgences adultes, Département de médecine d'urgence, Pôle 4, CHU Angers 4, rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9, L'UNAM Université, faculté de médecine, Angers, France

2. Service des urgences, Cliniques universitaires St-Luc, Université catholique de Louvain, Belgique

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*  
ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012

diagnostique dont les performances sont estimées par son rapport de vraisemblance (RV). On peut donc calculer cette probabilité post-test au moyen de la formule suivante : Probabilité post-test =  $(Pp \times RV) / (1 - Pp \times (1 - RV))$  ou plus aisément au moyen du diagramme de Fagan [5, 6]. En pratique, un rapport de vraisemblance égal à 1 signifie que ce résultat de test n'a aucun intérêt diagnostique (les patients ayant ce résultat ont autant de chance d'avoir une MTEV que de ne pas en avoir). Plus le rapport de vraisemblance positif (RVP) est élevé, plus le résultat a une valeur de confirmation, un RVP de 10 et plus est considéré important. Plus le rapport de vraisemblance négatif (RVN) est proche de 0, plus le résultat a une valeur d'exclusion, un RVN de 0,1 et moins est considéré comme important.

Cette notion est valable pour toutes les démarches diagnostiques mais a tout particulièrement été étudiée dans le cadre de la MTEV où l'estimation de la probabilité pré-test ou probabilité clinique a fait l'objet de modélisations sous la forme de règles explicites. Les scores les mieux validés et les plus utilisés sont le score de Wells pour la TVP et pour l'EP et le score révisé de Genève pour l'EP. En Europe, quelle que soit la méthode d'évaluation utilisée, une probabilité clinique faible correspond à une prévalence entre 5 et 15 %, une probabilité clinique intermédiaire à une prévalence entre 25 et 50 % et une probabilité clinique forte à une prévalence supérieure à 60 % [7-9].

---

## D-dimères

Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine, constituant principal du caillot sanguin. Dans les conditions physiologiques normales, il existe un équilibre entre deux processus opposés : la coagulation et la fibrinolyse. L'activation de la coagulation entraîne, sous l'action de la thrombine, la conversion du fibrinogène en fibrine. Les monomères de fibrine se polymérisent ensuite pour former un caillot soluble. Le facteur XIII activé va permettre la stabilisation du caillot par des liens covalents (*cross-link*) entre les monomères de fibrines via leurs domaines D et former le caillot insoluble. La plasmine, dernière enzyme de la fibrinolyse, provient de l'activation de son précurseur, le plasminogène, par action de la thrombine et des activateurs de plasminogène. La génération de plasmine entraîne une lyse du caillot et la formation de produits spécifiques de la dégradation, dont les D-dimères. Les D-dimères ne sont cependant pas une entité unique, mais un mélange hétérogène de produit de dégradation. Ils sont ainsi le reflet de l'ensemble du processus de formation du caillot (la coagulation) et de sa lyse.

Des anticorps monoclonaux, dirigés contre les épitopes localisés dans les fragments D-dimères, permettent leur dosage dans le sang ou le plasma. Ces anticorps ne reconnaissent pas les molécules de fibrinogène, les produits de dégradation du fibrinogène, ou les monomères solubles de fibrine. Ils présentent ainsi une bonne spécificité biologique pour les D-dimères (absence de réaction croisée), mais pas une bonne spécificité diagnostique car de nombreuses situations cliniques sont associées à la formation de fibrine, suivies de fibrinolyse, et ainsi associées à une augmentation des D-dimères [10-12]. C'est le cas lors de tout processus inflammatoire, mais aussi lors de la grossesse ou tout simplement l'âge avancé. Le tableau I reprend les principales situations physiopathologiques associées à une augmentation du taux des D-dimères.

**Tableau I** – Principales situations physiopathologiques associées à une augmentation du taux des D-dimères

Physiologique	Pathologique
Âge	Maladie thrombo-embolique veineuse
Grossesse	Ischémie myocardique
Période néonatale	Artériopathie périphérique
Période postopératoire	Insuffisance cardiaque
Populations noires	Fibrillation auriculaire
Alitement prolongé	Dissection aortique
	Accident vasculaire cérébral
	Traitement thrombolytique
	Cancer
	Infections
	Traumatismes récents
	Hémorragies
	Hémolyse
	CIVD
	Insuffisance rénale et hépatique

## Tests D-dimères

Il existe de nombreux tests D-dimères. Ils se différencient par la technique immunologique utilisée, la spécificité des anticorps monoclonaux utilisés et par le matériel sanguin (plasma, sang total...), les unités de présentation des résultats (unité DD ou FEU : fibrinogène équivalent unité) ainsi que les seuils de positivité [12]. Toutes ces différences ont un impact sur les caractéristiques et les performances diagnostiques des tests ont pour conséquence de rendre la comparaison directe, entre deux tests D-dimères

différents, impossible [5, 13]. Il est donc nécessaire de connaître les performances du test avec lequel on travaille. En pratique, on peut les regrouper en six catégories, ayant chacune des avantages et des inconvénients [13-15] (tableau II). Pour chaque méthode, des exemples de tests disponibles sur le marché sont proposés dans le tableau III.

**Tableau II** – Rapports de vraisemblance des tests D-dimères [9, 10]

Méthode diagnostique	Évaluation	Sensibilité	Spécificité	RV négatif
ELISA classique	Quantitative	Élevée	Faible	0,08 -0,11
Latex 1 <sup>re</sup> génération	Semi-quantitative	Intermédiaire	Intermédiaire	0,29-0,36
Latex 2 <sup>nd</sup> e génération	Quantitative	Élevée	Intermédiaire	0,13
ELISA membranaire	Quantitative	Élevée-Intermédiaire	Faible-Intermédiaire	0,18
Hémagglutination	Qualitative	Intermédiaire	Intermédiaire	0,27
ELFA	Quantitative	Élevée	Faible	0,09

ELISA : *enzyme linked immunosorbent assay*.  
ELFA : *enzyme linked immunofluorescent assay*.  
RV : rapport de vraisemblance.

**Tableau III** – Exemples des différents tests disponibles

Techniques de dosage	Nom commercial
ELISA quantitatif	<i>ELISA Asserachrom</i> (Diagnostica Stago, Asnières, France)
ELFA quantitatif	<i>VIDAS D-dimères</i> (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, France)
ELISA membranaires semi-quantitatif	<i>Instant IA</i> (Diagnostica Stago, Asnières, France) <i>Nycocard</i> (Nycomed Pharma, Oslo, Norvège).
Latex quantitatif	<i>Tinaquant</i> (Roche Diagnostics, Pays-Bas) <i>Liatest</i> (Diagnostica Stago, Asnières, France) <i>IL test</i> D-Dimère (Sigma Diagnostics, St-Louis, Mo) <i>Turbiquant</i> (Dade Behring, Marburg, Allemagne) <i>D-Dimer PLUS</i> (Dade Berhing, Marburg, Allemagne)
Latex semi-quantitatif	<i>Accuclot</i> (Sigma Diagnostics, St-Louis, Mo)
Hémagglutination ou test sur sang total	<i>SimpliRED</i> (AGEN Biomedical, Brisbane, Australie) <i>Simplify D-dimer</i> (AGEN Biomedical, Brisbane, Australie) BIOSITE Triage D-dimères

## **Technique ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) classique ou microplaque**

C'est une méthode quantitative qui a l'avantage d'avoir une excellente sensibilité et est considérée comme le *gold standard*. Cependant, cette technique est complexe et demande un temps de réalisation prolongé (2-4 heures). Elle ne permet le dosage qu'en lots d'échantillons. L'ensemble de ces conditions en limitent son utilité clinique en urgence.

## **Technique ELISA rapide ou ELFA (*Enzyme Linked Immunofluorescent Assay*)**

C'est une technique rapide (environ 35 min) entièrement automatisée et adaptée au dosage unitaire. Elle est observateur indépendant et présente une excellente sensibilité.

## **Tests ELISA membranaire (immunodiffusion/immunofiltration)**

Ils utilisent un anticorps monoclonal marqué produisant un changement de couleur en présence de taux élevés de D-dimères. L'examen est rapide (environ 20 min) et fournit un résultat semi-quantitatif avec une sensibilité intermédiaire.

## **Agglutination de microparticules de latex, première génération**

C'est une méthode semi-quantitative basée sur l'agglutination visible de particules de latex couvertes des anticorps monoclonaux. Rapide et facile à réaliser, elle a une sensibilité médiocre et n'est pas utilisée dans le diagnostic d'exclusion de la MTEV mais reste utile pour le diagnostic de CIVD en raison de sa simplicité.

## **Agglutination de microparticules de latex, seconde génération**

C'est une méthode identique à la précédente, mais fournissant un résultat quantitatif grâce à un analyseur immunoturbidimétrique. Elle est observateur indépendant et présente une excellente sensibilité. De nombreux tests utilisant cette technique sont disponibles (tableau III). À noter cependant qu'ils n'ont pas tous été évalués avec la même rigueur, le plus étudié étant le test Tinaquant®.



## Tests par hémagglutination sur sang complet

Ils sont basés sur une méthode semblable à celle de l'agglutination de microparticules de 1<sup>re</sup> génération, les hématies étant utilisées à la place des microbilles de latex. Elle fournit un résultat qualitatif par la présence ou l'absence d'une hémagglutination visible. Elle est observateur dépendant et présente une sensibilité intermédiaire. Elle présente l'avantage d'être très rapide et peut se faire au lit du malade en quelques minutes.

Certaines techniques peuvent aussi être réalisées, soit sur sang total, soit sur plasma et plusieurs se développent sur des appareils de biologie délocalisée mobiles utilisables au lit du malade ou dans le camion SMUR, semi-quantitative par analyse immunochromatographie comme Simplify D-dimer® (AGEN Biomedical, Brisbane, Australie) ou quantitative par immunofluorescence comme BIOSITE Triage D-dimères®. Leur avantage majeur est de fournir un résultat en 2-15 minutes, permettant ainsi aux médecins de 1<sup>re</sup> ligne (médecins de ville, urgentistes) de prendre une décision rapide, soit d'exclure cette hypothèse d'une MTEV, soit de poursuivre les investigations éventuellement en dirigeant le patient vers une structure d'urgence. Une méta-analyse récente de ces tests rapides [16] montre que leur sensibilité est intermédiaire. Si les tests quantitatifs semblent présenter de meilleures performances, ils n'ont été que très peu évalués dans la suspicion d'EP [17].

Ces différences entre les tests montrent que seuls ceux dont on connaît parfaitement les performances car ils ont été validés dans des grands essais cliniques peuvent être utilisés sans crainte [15]. Actuellement, il s'agit essentiellement des techniques Vidas®, Tinaquant® et SimpliRED®.

---

## Utilisation clinique des D-dimères dans la MTEV

### D-dimères et exclusion de MTEV

L'objectif du test D-dimère est d'exclure l'hypothèse d'une MTEV lorsqu'il est « négatif », et d'éviter ainsi des examens d'imagerie et leurs effets néfastes potentiels (irradiation, injection de produits de contraste, allergie...). Cette stratégie permet aussi de diminuer le temps de séjour dans nos services d'urgences, pour autant que le test utilisé ne soit pas trop long. Les différents tests disponibles n'ont pas tous la même performance. Il est donc important de connaître le test utilisé et ce que l'on peut attendre de lui. De récentes revues de la littérature [13, 15] ont montré que

les tests quantitatifs de type ELFA, ELISA classique, ainsi que les tests d'agglutination de microparticules de latex de seconde génération ont d'excellentes sensibilités (95-99 %) et des rapports de vraisemblance (RV) négatifs respectivement de 0,09, 0,11 et 0,13. Ces RV proche de 0,1 permettent à ces tests D-dimères, en cas de résultat négatif, d'exclure le diagnostic de MTEV chez les patients ayant une probabilité clinique pré-test non élevée, et ce avec une probabilité post-test (risque de faux négatif pour la MTEV) suffisamment basse pour que la stratégie soit considérée comme sûre (< 3 %). La MTEV peut ainsi être exclue chez environ 30 % des patients suspects sans autres examens complémentaires. À l'inverse, les autres tests D-dimères dont le RV est supérieur à 0,15 ne permettent d'exclure la MTEV que chez des patients ayant une probabilité clinique pré-test faible. Lorsque la probabilité pré-test est supérieure à 20 %, le risque de faux négatif avec ces tests est alors supérieur à 3 % [5].

Quel que soit le test utilisé, la réalisation d'un dosage des D-dimères chez les patients ayant une probabilité clinique élevée est inappropriée et ces patients doivent d'emblée avoir une imagerie thoracique ou une exploration du réseau veineux. En effet, la probabilité post-test de MTEV, après un résultat D-dimère négatif dépasse alors le seuil de sécurité de 3 % [5, 18]. D'autre part, par définition, la grande majorité (environ 60 %) de ces patients auront une MTEV et il est plus logique de s'orienter vers un test diagnostique qui en cas de positivité permettra une confirmation rapide.

En réalité, une notion importante en termes d'utilité clinique du dosage de D-dimère est le nombre de patients qu'il est nécessaire de tester (NNT) pour éliminer un diagnostic de MTEV. Si l'on considère une prévalence moyenne de 25 % dans un collectif de 100 patients suspects d'EP (soit 25 patients ayant une

**Tableau IV** – Situations cliniques associées à une utilité clinique réduite des D-dimères

Situation clinique	NNT
Patients avec probabilité clinique non élevée aux urgences	3
Âge < 40 ans	2
40-50 ans	2,1
50-60 ans	2,3
60-70 ans	3,9
70-80 ans	8
> 80 ans	10 - 20
Cancer actif	5 à 9
Antécédent de TVP ou d'EP	5-6
Patients hospitalisés	15
Grossesse < 30 SA	2,6
42 SA	4

NNT : Nombre de D-dimères à réaliser pour écarter un cas de MTEV.

EP et 75 patients n'en ayant pas), postulant que nous utilisons un test D-dimère ayant une haute sensibilité et dont la spécificité est intermédiaire (environ 40 %), le résultat sera donc négatif chez 30 patients. Ainsi, il sera nécessaire de tester en moyenne 3,3 patients ( $NNT = 100/30$ ) pour exclure un diagnostic d'EP. En cas de probabilité clinique forte, ce nombre de patients à tester augmente notablement. Il est aussi dépendant d'autres caractéristiques comme l'âge ou les antécédents des patients (tableau IV).

## D-dimères et suspicion/confirmation de MTEV

Indépendamment de la spécificité biologique des anticorps monoclonaux dirigés contre fragments D-dimères, la multitude des situations cliniques associées à une activation thrombose/fibrinolyse fait que la spécificité clinique des D-dimères pour le diagnostic de MTEV est faible, de l'ordre de 40 %. Elle augmente avec le taux mais y compris en prenant des valeurs  $> 7\,000\ \mu\text{g/L}$ , la valeur prédictive positive est de l'ordre de 80 %, ce qui s'avère insuffisant pour retenir le diagnostic de MTEV sur ce seul dosage [18]. Cette constatation a une conséquence clinique majeure : un résultat de D-dimère positif (supérieur à la valeur seuil) n'a aucune valeur pour poser le diagnostic de la MTEV [19] ni même pour suspecter une MTEV chez un patient asymptomatique [18]. Il faut réserver le dosage des D-dimères aux seules suspicions cliniques de MTEV, après une évaluation de la probabilité clinique pré-test, dans le cadre d'une démarche d'exclusion.

Le dosage non justifié et inapproprié des D-dimères semble représenter un problème clinique majeur [20]. Trois situations sont retrouvées après un dosage réalisé sans réelle suspicion clinique de MTEV (dosage systématique « de routine » ou sur la base d'un signe clinique seul) :

- le dosage de D-dimères demandé est négatif. Ceci rassure le clinicien mais au prix d'un examen complémentaire et d'une éventuelle prolongation de la durée de prise en charge aux urgences ;
- le dosage est positif mais ne donne pas suite à une démarche diagnostique et à des investigations. Il n'a eu aucune influence réelle, tout au plus un effet anxiogène pour le médecin qui, voyant ce résultat, décide finalement de ne pas en tenir compte alors même qu'il a pu être demandé à visée de « réassurance médicale ». Ce cas de figure représentait 45 % des D-dimères positifs dans l'étude de Durieux *et al.* ;
- le résultat positif déclenche cette fois une stratégie diagnostique et la réalisation d'examens complémentaires non motivés cliniquement.

Ceci représentait 18 à 25 % des prescription de D-dimères dans l'étude de Durieux *et al.* [20]. La réalisation d'examens complémentaires comme un scanner thoracique expose alors le patient à plusieurs effets néfastes potentiels (irradiation, injection de produit de contraste), à la découverte d'un éventuel d'incidentalome pouvant lui-même entraîner la réalisation d'autres examens [21], sans oublier la prolongation de la durée de séjour aux urgences, l'angoisse suscitée chez le patient et ses proches ainsi que le coût financier engendré. Ainsi, le dosage à titre systématique sans suspicion clinique s'avère inutile et dangereux !

### **D-dimères et poursuite d'un traitement au décours d'une MTEV**

Bien que cette question ne soit pas du ressort de l'urgentiste, la durée du traitement est un sujet de controverse. *In fine*, la décision d'un traitement prolongé doit s'appuyer sur l'estimation de la balance entre le risque de récurrence de MTEV sans traitement anticoagulant et le risque de saignement sous traitement anticoagulant. Les D-dimères ont été proposés comme un marqueur du risque de récurrence de MTEV après l'arrêt du traitement. Palareti *et al.* [22] ont montré que, suite à un premier épisode de MTEV sans facteur prédisposant (idiopathique) traité pendant trois mois, le taux de récurrence de MTEV était plus élevé chez les patients ayant un taux de D-dimères élevé que chez ceux ayant des D-dimères « normaux », après arrêt du traitement AVK (10,9 % par an *versus* 2 %) suggérant ainsi l'intérêt éventuel de reprendre le traitement anticoagulant dans ce groupe de patients. Néanmoins, le risque de récurrence reste faible et le taux de D-dimère devrait être interprété conjointement à d'autres facteurs de risques de récurrence comme le sexe, l'âge, la nature idiopathique ou non de l'épisode de MTEV [23]. Ceci a été proposé dans le modèle de Vienne [24]. Ce modèle associe le sexe, la localisation de MTEV et le taux de D-dimères. Le calcul du score déterminait quatre catégories de risque dont la plus faible avait un risque de récurrence de 1,9 % par an et permettait l'arrêt du traitement anticoagulant. Cependant cette étude est rétrospective et doit faire l'objet d'une validation prospective. À l'heure actuelle, la place exacte des D-dimères dans le choix de la durée du traitement anticoagulant reste à établir [25].

## Pièges et situations particulières

### Durée des symptômes

Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de MTEV est très variable dans la littérature, on retrouve des délais de 1 à 43 jours [26, 27]. D'Angelo *et al.* ont mis en évidence une relation inverse entre le taux de D-dimères et la durée des symptômes et ce indépendamment de la présence ou non de TVP. Le taux moyen de D-dimères était significativement plus bas chez les patients ayant des symptômes depuis 7 à 15 jours que chez ceux dont les symptômes dataient de moins de trois jours [28]. Plus récemment, de Bastos *et al.* ont montré une chute de la sensibilité des D-dimères chez des patients ayant des symptômes depuis plus de 15 jours [29]. Ceci correspond physiologiquement à une diminution de l'activité fibrinolytique lors de l'organisation du thrombus. Un résultat négatif chez des patients présentant des symptômes depuis plusieurs jours doit donc être interprété avec prudence, *a fortiori* si la probabilité clinique n'est pas basse [30].

### Patients sous traitement anticoagulant

De nombreuses études se sont intéressées à l'évolution des D-dimères sous traitement anticoagulant [31-34]. Plusieurs d'entre elles ont mis en évidence une chute des taux de D-dimères dès les 24 premières heures et ce quel que soit le type d'anticoagulation (héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaires, antivitamine K). Couturaud *et al.* ont calculé dans une revue de littérature que le taux moyen de D-dimère chutait de 25 %, dans les 24 heures suivant l'initiation de l'héparine et que la sensibilité du test devenait inférieure à 90 % [34]. D'autre part, les patients sous anticoagulants ont systématiquement été exclus des grandes études de validation des stratégies diagnostiques s'appuyant sur les D-dimères. C'est pourquoi, le dosage des D-dimères ne doit pas être demandé chez un patient suspect de MTEV traité par anticoagulant et le recours à d'autres tests diagnostiques doit être privilégié (échographie veineuse, angioscanner...) [15, 30].

### Localisation et taille du caillot

Intuitivement, on comprend qu'un caillot de grosse taille va être responsable d'une élévation plus importante des D-dimères qu'un petit caillot. Ainsi, un taux de D-dimères > 4 000 µg/L a été montré associé à un défaut de perfusion de plus de 50 %

[35]. Inversement, la sensibilité des D-dimères est moindre pour les TVP distales que pour les TVP proximales avec des valeurs oscillant entre 17 et 84 % [26, 36]. La sensibilité des D-dimères chute de 99 % pour les EP centrales, jusqu'à 50 % pour les EP sous-segmentaires isolées [37]. Cependant, et probablement parce que le risque de récurrence thrombo-embolique symptomatique sans traitement anticoagulant est faible lors d'une TVP distale ou d'une EP sous-segmentaire isolée, les grandes études pragmatiques ont validé l'attitude consistant à « exclure » l'hypothèse d'une MTEV et à ne pas traiter par anticoagulant les patients ayant un résultat de D-dimères négatif sans réaliser d'imagerie veineuse ou thoracique, à condition que la probabilité clinique pré-test du patient soit faible ou modérée.

## Patient âgé

L'incidence de la MTEV augmente avec l'âge. Chez les patients de plus de 65 ans, elle est de 3,5 cas/10 000 habitants/an et atteint les 9/1 000 au-delà de 75 ans [38, 39]. Cependant, l'incidence des autres affections responsables d'une élévation des D-dimères comme les cancers, les infections augmentent aussi avec l'âge ainsi que le taux basal des D-dimères. Ceci explique une diminution de la spécificité du test, de 65-70 % chez les moins de 40 ans, à 40 % chez les moins de 65 ans, jusqu'à 5 à 10 % chez les patients âgés de plus de 80 ans [40, 41]. La sensibilité du test n'est quant à elle pas affectée par l'âge et la valeur d'un test négatif reste donc intacte mais le nombre de patients à tester pour exclure une suspicion de MTEV (NNT) augmente notablement (tableau IV). Righini *et al.* ont pu montrer que les stratégies utilisant le dosage des D-dimères restent coût-efficace jusqu'à 80 ans [42]. Après 80 ans, les coûts des stratégies avec et sans D-dimères sont assez semblables. Néanmoins, les stratégies utilisant les D-dimères ne sont jamais plus coûteuses que les autres [42]. Ces résultats ont deux lectures possibles : on peut avancer que l'utilité clinique des D-dimères chez les personnes âgées est si limitée que le dosage dans cette catégorie n'est pas indiqué ; ou penser que le dosage de D-dimères n'augmentant pas le coût de la stratégie, son dosage reste indiqué à tout âge, permettant d'éviter des examens complémentaires et leurs effets secondaires possibles dans une population fragile [30, 42]. Le seuil d'utilité clinique des D-dimères reste aujourd'hui arbitraire et clinicien-dépendant. On peut estimer que jusqu'à un NNT de 10, l'utilité clinique du dosage des D-dimères reste une réalité [19] et que la multiplication des facteurs induisant une élévation des D-dimères chez un même patient, fait tendre l'utilité du test vers zéro.

Cette problématique de l'utilité clinique du dosage des D-dimères chez le patient âgé a conduit plusieurs auteurs à investiguer de nouveaux seuils de positivité. Les premières études ont été décevantes, obtenant une augmentation inacceptable des taux de faux négatifs [43, 44]. Plus récemment, nous avons montré qu'un seuil de positivité des D-dimères adapté à l'âge chez les patients de plus de 50 ans suspects d'EP, par l'utilisation d'une règle simple :  $\text{âge} \times 10$ , majorait l'utilité clinique du test sans perte en termes de sûreté. Ce nouveau seuil de positivité a permis une augmentation absolue de la proportion de patients de plus de 70 ans dont l'hypothèse d'une EP pouvait être exclue sur la base d'un test négatif et une probabilité clinique pré-test non forte, de 13 à 17 %, réduisant ainsi le NTT de presque moitié (de 6,7 en utilisant le seuil classique à 3,5 avec le nouveau seuil), ceci sans augmentation significative de taux de faux négatifs. Cette étude rétrospective, bien que se basant sur un grand nombre de patients ( $n = 5312$ ), doit désormais être validée par une étude prospective actuellement en cours et chez les patients suspects de TVP.

## Patient cancéreux

On connaît depuis longtemps l'association entre cancer et MTEV. De nombreux cancers, surtout s'ils sont métastatiques, sont associés à une élévation du taux de D-dimères [19]. La spécificité des D-dimères et son utilité clinique, appréciée par le NTT, chutent donc significativement comparativement aux patients non cancéreux, que ce soit pour les suspicions de TVP [45, 46], ou pour les suspicions d'EP (47, 48) (tableau IV). Comme pour les patients âgés, la sensibilité n'est pas affectée et la valeur d'exclusion d'un test négatif reste excellente [47, 48]. Righini *et al.* ont, ici aussi, suggéré un seuil de positivité plus élevé (900  $\mu\text{g/L}$ ) permettant d'augmenter la spécificité des D-dimères sans modifier la sensibilité [48]. Cette étude est rétrospective et basée sur un petit nombre de patients cancéreux, impliquant que ces résultats doivent être validés prospectivement sur une population plus large, avant une utilisation clinique.

## Patient hospitalisé

L'alitement, et donc l'hospitalisation, est un facteur de risque de MTEV. Les patients qui développent une MTEV à l'hôpital ont un taux de mortalité plus élevé que ceux qui développent la maladie à l'extérieur [49, 50]. Indépendamment de l'incidence de la MTEV, les patients hospitalisés ont des taux de D-dimères plus élevés, ceci étant probablement dû à la l'incidence des comorbidités et autres

affections pouvant influencer le taux de D-dimères : infection, pathologie inflammatoire, cancer, chirurgie, etc. Plusieurs études se sont intéressées à savoir si les D-dimères pouvaient être utilisés chez les patients hospitalisés [51-53]. Toutes ces études ont montré que la sensibilité des D-dimères reste élevée, permettant d'exclure le diagnostic sur la base d'un test négatif. Néanmoins, ici aussi la spécificité chute de façon importante avec des valeurs de l'ordre de 7-23 %, entraînant une diminution de l'utilité clinique des D-dimères, et le recours à d'autres examens complémentaires lors d'une suspicion de MTEV.

## Femme enceinte

La femme enceinte a un risque accru de développer une MTEV et l'EP reste une des premières causes de mortalité dans ce contexte. Par ailleurs, le taux de D-dimères augmente au cours de la grossesse, diminuant ainsi la spécificité du test. Néanmoins, environ 50 % des femmes enceintes ont des D-dimères négatifs à la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse, 39 % avant la 30<sup>e</sup> semaine et 25 % avant la 42<sup>e</sup> semaine [54, 55] permettant d'éviter le recours à des investigations irradiantes. En cas de suspicion d'EP et de D-dimères positifs, une échographie veineuse sera réalisée. En absence de TVP, le recours au scanner ou à la scintigraphie est justifié, avec une préférence en France pour le scanner irradiant moins le fœtus [56]. Une étude récente suggère que l'utilisation de seuils de positivité plus élevés pourrait améliorer de façon notable la spécificité des D-dimères chez la femme enceinte, au prix d'une diminution légère de la sensibilité [57]. Cette étude ne s'intéresse néanmoins qu'à la TVP et il n'est pas certain que ces résultats puissent être étendus à l'EP, de plus cette étude est rétrospective et devra être validée par un travail prospectif.

---

## Conclusion

Le dosage des D-dimères a pris une place importante dans la démarche diagnostique lors d'une suspicion de MTEV. En association avec l'évaluation de la probabilité clinique, il permet d'exclure l'hypothèse d'une TVP ou d'une EP pour environ 30 % des patients suspects de MTEV aux urgences sans recourir à des examens d'imagerie. Cependant, si l'intérêt des D-dimères en médecine d'urgence n'est plus à démontrer, ces limites doivent aussi être connues des urgentistes. Les nombreux tests existant sur le marché ont des performances diagnostiques différentes et ne peuvent



être utilisés de la même façon, en particulier seuls les tests ayant un rapport de vraisemblance proche ou inférieur à 0,1 permettent d'exclure l'hypothèse d'une MTEV en cas de négativité si la probabilité clinique est intermédiaire. Si elle est forte, aucun des tests disponibles n'a démontré sa fiabilité et son intérêt. La fiabilité d'un dosage négatif est aussi mauvaise dans d'autres circonstances comme les patients ayant des symptômes depuis plus de 14 jours et les patients sous traitement anticoagulant. Il existe aussi des situations où, bien que la valeur à accorder à un résultat négatif soit bonne, l'utilité du test est discutable en raison d'un taux trop élevé de « faux » positifs : les patients âgés, cancéreux, hospitalisés, les suspicions de récurrence de MTEV et les femmes enceintes. Chez les personnes âgées, l'intérêt d'une valeur seuil adaptée à l'âge ( $\text{âge} \times 10$ ) est en cours d'évaluation. Le dernier point est le risque de sur-prescription lié à la simplicité du test D-dimères avec une utilisation non pas comme un test diagnostique chez les patients suspects cliniquement de MTEV mais comme un test de dépistage chez les patients asymptomatiques.

## Références

1. Bounameaux H, Slosman D, de Moerloose P, Reber G (1988) Diagnostic value of plasma D-dimer in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 2: 628-9
2. Bounameaux H, Cirafo P, de Moerloose P, *et al.* (1991) Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 337: 196-200
3. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, *et al.* (2008) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 29: 2276-315
4. Bounameaux H, Righini M, Perrier A (2008) Venous thromboembolism: contemporary diagnostic and therapeutic aspects. *Vasa* 37: 211-26
5. Roy PM, Colombet I, Durieux P, *et al.* (2005) Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 331: 259
6. Fagan TJ (1975) Nomogram for Bayes's theorem. *N Engl J Med* 293: 275
7. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, *et al.* (2001) Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 161: 92-7
8. Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, *et al.* (2002) Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 113: 269-75
9. Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, *et al.* (2003) Does this patient have pulmonary embolism? *JAMA* 290: 2849-58
10. Tripodi A (2011) D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem* 57: 1256-62
11. Lecourvoisier C, Toulon P (2001) Value of D-dimer measurement in the exclusion diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Biol Clin (Paris)* 59: 693-700
12. Wakai A, Gleeson A, Winter D (2003) Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J* 20: 319-25

13. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, *et al.* (2007) Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 5: 296-304
14. Heim SW, Schectman JM, Siadat MS, Philbrick JT (2004) D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem* 50: 1136-47
15. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H (2008) D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 6: 1059-71
16. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, *et al.* (2009) Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 339: b2990
17. Roy PM (2009) Diagnosis of venous thromboembolism. *BMJ* 339: b2799
18. Bounameaux H (2010) Contemporary management of pulmonary embolism: the answers to ten questions. *J Intern Med* 268: 218-31
19. Perrier A (2004) D-dimer for suspected pulmonary embolism: whom should we test? *Chest* 125: 807-9
20. Durieux P, Dhote R, Meyniard O, *et al.* (2001) D-dimer testing as the initial test for suspected pulmonary embolism. Appropriateness of prescription and physician compliance to guidelines. *Thromb Res* 101: 261-6
21. Kline JA, Courtney DM, Beam DM, *et al.* (2009) Incidence and predictors of repeated computed tomographic pulmonary angiography in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 54: 41-8
22. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, *et al.* (2006) D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 355: 1780-9
23. Baglin T (2007) Unprovoked deep vein thrombosis should be treated with long-term anticoagulation--no. *J Thromb Haemost* 5: 2336-9
24. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA (2010) Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 121:1630-6
25. Bounameaux H, Perrier A (2008) Duration of anticoagulation therapy for venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 252-8
26. van der Graaf F, van den Borne H, van der Kolk M, *et al.* (2000) Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing--comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb Haemost* 83: 191-8
27. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, *et al.* (2006) Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 295:172-9
28. D'Angelo A, D'Alessandro G, Tomassini L, *et al.* (1996) Evaluation of a new rapid quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 75: 412-6
29. de Bastos M, de Bastos MR, Bogutchi T, *et al.* (2006) Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling-out of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 4: 2079-80
30. Bruinstroop E, van de Ree MA, Huisman MV (2009) The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review. *Eur J Intern Med* 20: 441-6
31. Speiser W, Mallek R, Koppensteiner R, *et al.* (1990) D-dimer and TAT measurement in patients with deep venous thrombosis: utility in diagnosis and judgement of anticoagulant treatment effectiveness. *Thromb Haemost* 64: 196-201
32. Minnema MC, ten Cate H, van Beek EJ, *et al.* (1997) Effects of heparin therapy on fibrinolysis in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 77: 1164-7

33. Amelsberg A, Zurborn KH, Gartner U, *et al.* (1992) Influence of heparin treatment on biochemical markers of an activation of the coagulation system. *Thromb Res* 66: 121-31
34. Couturaud F, Kearon C, Bates SM, Ginsberg JS (2002) Decrease in sensitivity of D-dimer for acute venous thromboembolism after starting anticoagulant therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 13: 241-6
35. Galle C, Papazyan JP, Miron MJ, *et al.* (2001) Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thromb Haemost* 86: 1156-60
36. Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, *et al.* (1995) A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation* 91: 2184-7
37. De Monye W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, *et al.* (2002) Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 345-8
38. Oger E (2000) Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 83: 657-60
39. Rosendaal FR, A VANHV, Doggen CJ (2007) Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost* 5 Suppl 1: 310-7
40. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A (2000) Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 109: 357-61
41. Sohne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, Buller HR (2005) Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb Haemost* 94: 206-10
42. Righini M, Nendaz M, Le Gal G, *et al.* (2007) Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 5: 1869-77
43. Aguilar C, Martinez A, Del Rio C, Vazquez M (2001) Diagnosis of deep venous thrombosis in the elderly: a higher D-dimer cut-off value is better? *Haematologica* 86: E28
44. Righini M, de Moerloose P, Reber G, *et al.* (2001) Should the D-dimer cut-off value be increased in elderly patients suspected of pulmonary embolism? *Thromb Haemost* 85: 744
45. Lee AY, Julian JA, Levine MN, *et al.* (1999) Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 131: 417-23
46. ten Wolde M, Kraaijenhagen RA, Prins MH, Buller HR (2002) The clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 162: 1880-4
47. Di Nisio M, Klerk CP, Meijers JC, Buller HR (2005) The prognostic value of the D-dimer test in cancer patients treated with and without low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost* 3: 1531-3
48. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, *et al.* (2006) Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 95: 715-9
49. Zakai NA, Wright J, Cushman M (2004) Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost* 2: 2156-61
50. Maestre A, Sanchez R, Rosa V, *et al.* (2010) Clinical characteristics and outcome of inpatients versus outpatients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *Eur J Intern Med* 21: 377-82

51. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, *et al.* (1999) Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 13: 1365-70
52. Kruip MJ, Sohne M, Nijkeuter M, *et al.* (2006) A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 260: 459-66. Epub 2006/10/17
53. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, *et al.* (2006) An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 144: 812-21
54. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, *et al.* (2001) TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 115: 150-2
55. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, *et al.* (2005) D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost* 3: 268-71
56. (CIRTACI). Cidredtsladcei. Produits de contraste et grossesse. [http://www.sfrnet.org/sitewebpubnsf/a7e7222e420ac736c1256b6c0044cb07/4f4fe3e595c89221c1256ffd0029508c/sFILE/Fiche\\_grossessedff.2005](http://www.sfrnet.org/sitewebpubnsf/a7e7222e420ac736c1256b6c0044cb07/4f4fe3e595c89221c1256ffd0029508c/sFILE/Fiche_grossessedff.2005)
57. Chan WS, Lee A, Spencer FA, *et al.* (2010) D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 8: 1004-11

## Introduction

La mortalité hospitalière de l'embolie pulmonaire (EP) peut atteindre 30 % en présence d'un état de choc clinique. Ces formes graves sont toutefois peu fréquentes et sont aisément identifiables par la mesure de la pression artérielle et la recherche de signes de choc périphérique. En l'absence de signe de gravité clinique et de maladie grave associée, la mortalité hospitalière de l'EP est généralement inférieure à 5 %. Certaines données suggèrent toutefois que le retentissement hémodynamique jugé sur certains marqueurs biologiques pourrait identifier un groupe de malades dont le risque de décès ou de complication est plus élevé malgré l'absence de signe de gravité clinique.

## Appréciation du retentissement hémodynamique par les marqueurs myocardiologiques

L'obstruction brutale de la circulation pulmonaire par des caillots est à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et d'une augmentation de la post-charge ventriculaire droite qui entraîne tachycardie, dilatation du ventricule droit (VD), augmentation du travail du VD et de la consommation en oxygène du VD, ischémie du VD par écrasement des vaisseaux coronaires sous-épicaux, compression du VG par le VD (septum paradoxal à l'échocardiographie), bas débit cardiaque et enfin une hypotension artérielle et un état de choc. Cette dysfonction ventriculaire droite peut s'apprécier à l'aide d'examen d'imagerie (échocardiographie et angioscanner multibarrettes) en mesurant notamment l'importance de la dilatation ventriculaire droite (rapport des diamètres télédiastoliques des ventricules droit et gauche),

O. Sanchez<sup>1,2,3</sup> (✉). 1. Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité. 2. Service de pneumologie et soins Intensifs, Hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris. 3. INSERM U765

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*  
ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012

ou bien en dosant des biomarqueurs myocardiques mesurant soit la dilatation ventriculaire droite (BNP, NT-proBNP), soit son ischémie (troponines T ou I).

### **BNP**

Le BNP est synthétisé par les cellules myocardiques en réponse à un étirement lié à une augmentation de volume des cavités cardiaques [1]. Le BNP est synthétisé sous la forme d'un pro-peptide (proBNP) qui est clivé en un peptide actif (BNP) et une partie terminale inactive (NT-proBNP) [1]. Plusieurs études ont cherché à évaluer la valeur pronostique d'une élévation du taux de BNP ou de NT-proBNP chez les patients atteints d'EP. Trois méta-analyses ont résumé leurs résultats [2-4]. Deux d'entre elles ont concerné des études ayant inclus des malades avec ou sans état de choc et démontrent qu'une élévation du taux de BNP ou de NT-proBNP est associée à une dysfonction ventriculaire droite et à un risque plus élevé de mortalité précoce [respectivement, odds ratio (OR) 7,6 (IC 95 %, 3,3-17,1) et OR 6,2 (IC 95 %, 3,0-12,7)] et de complications (OR 6,8 (IC 95 %, 4,4-10,5) et OR 6,7 (IC 95 %, 3,9-11,6)) [2, 3]. Des résultats similaires étaient retrouvés chez les malades cliniquement stables [4].

### **Troponines**

La troponine cardiaque, dont l'élévation témoigne d'une ischémie myocardique, a fait l'objet de plusieurs études afin d'évaluer sa valeur pronostique chez les malades atteints d'EP. Ces résultats ont été résumés dans des méta-analyses [4, 5]. Ils démontrent qu'une élévation du taux de troponine I ou T est associée à une augmentation du risque de mortalité précoce chez les malades ayant une EP compliquée ou non d'état de choc [OR 5,2 (IC 95 %, 3,3-8,4)] [5]. Des résultats similaires sont observés chez les malades cliniquement stables [risque relatif de mortalité hospitalière de 8,3 (IC 95 %, 3,6-19,3)] [4]. De façon intéressante, parmi les malades ayant un taux de BNP ou NT-proBNP élevé, ceux présentant une élévation de la troponine ont un risque accru de mortalité précoce [OR 8,0 (IC 95 %, 3,0-21,4)] et de complications [OR 13,3 (IC 95 %, 2,4-74,2)] [3].

Les kits de dosage conventionnels manquent de précision pour les faibles niveaux de détection. Récemment, des techniques de dosage dites « ultrasensibles » de la troponine ont été commercialisées. Elles auraient une meilleure fiabilité analytique dans les valeurs basses, là où le dosage de la troponine peut avoir une valeur décisionnelle, et permettent une détection plus fréquente de petites variations de ce marqueur. Lankeit *et al.* ont évalué la valeur pronostique de la troponine T hypersensible (TnThs) chez 156 patients

souffrant d'EP non compliquée d'état de choc [6]. Les valeurs de TnT<sub>hs</sub> variaient de 0,001 à 357,2 pg/mL [médiane 27,2 (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentile 9,4-69,4) pg/mL] [6]. La valeur de base de TnT<sub>hs</sub> était significativement plus élevée chez les patients qui présentaient une complication ou un décès dans les 30 jours comparativement à ceux qui n'en présentaient pas [71,7 (35,5-117,9) *versus* 26,4 (9,2-68,2) pg/mL ;  $p = 0,027$ ] [6].

En résumé, ces études montrent qu'une élévation des biomarqueurs myocardiques est associée à une augmentation du risque de mortalité précoce et de complication. Toutefois, l'abondance de la littérature ne doit pas faire illusion et ces résultats doivent être interprétés avec précaution. Ces études ont en effet plusieurs limites en commun. Elles sont toutes monocentriques, leurs effectifs sont généralement faibles, les valeurs limites des tests évalués sont généralement arbitraires et le seuil évalué variait de manière importante d'une étude à l'autre. De plus, la stabilité hémodynamique était souvent définie de façon imprécise, la mortalité hospitalière variait considérablement d'une étude à l'autre, et les médecins avaient le plus souvent connaissance du résultat des tests biologiques, ce qui a pu influencer le traitement qui était souvent mal codifié. Enfin, la majorité des études ne rapporte pas l'existence d'autres facteurs confondants.

### **Utilisation combinée de ces outils pronostiques**

Une étude multicentrique a été réalisée dans laquelle 570 patients atteints d'EP avaient à l'admission une échocardiographie et un prélèvement sanguin pour mesure des biomarqueurs myocardiques (BNP, NT-proBNP et troponine I) [7]. Le rapport VD/VG et les taux de BNP, NT-proBNP et de troponine étaient significativement plus élevés chez les malades ayant présenté une complication (récidive thrombo-embolique ou état de choc) ou un décès dans les 30 jours. De façon intéressante, les malades avec un état de choc à l'admission avaient un taux médian de BNP, NT-proBNP, troponine I et un rapport VD/VG élevé mais qui n'était pas significativement différent chez ceux présentant une complication. En revanche, chez les patients stables hémodynamiquement, ces taux étaient significativement plus élevés chez les malades avec complication [7]. En analyse multivariée, la confusion mentale, témoignant d'un bas débit cérébral [OR 6,8 (IC 95 %, 2,0-23,3)], l'état de choc [OR 2,8 (IC 95 %, 1,1-7,5)], le cancer [OR 2,9 (IC 95 %, 1,2-6,9)], le BNP [OR pour une élévation de 250 ng/mL 1,3 (IC 95 %, 1,1-1,6)] et le rapport VD/VG [OR pour une augmentation de 0,1 1,2 (IC95 %, 1,1-1,4)] étaient les cinq facteurs de risque de complication précoce indépendants retrouvés [7]. À partir de ces résultats, un score a été dérivé. Les malades étaient divisés en trois classes de risque croissant : classe I (faible risque, score < 7 : 2,5 %

de complication à 30 jours), classe II (risque intermédiaire, score entre 7 et 17 : 11,6 %) et classe III (fort risque, score > 17 : 43,2 %) [7]. Des résultats similaires étaient observés chez les malades non choqués.

## Nouveaux biomarqueurs

La *heart-type fatty acid binding protein* (h-FABP) est une protéine cytoplasmique de petite taille abondamment exprimée dans les tissus ayant un important métabolisme des acides gras tels le cœur ou le foie. En raison de son petit poids moléculaire, cette protéine se retrouve rapidement dans la circulation après nécrose cellulaire et possède une sensibilité et une spécificité élevées pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde. Trois études ont évalué la valeur pronostique de l'h-FABP chez les patients atteints d'EP [8-10]. Ces études rapportaient que l'h-FABP était supérieure à la troponine, au NT-proBNP et à la myoglobine pour l'évaluation du pronostic des patients avec une EP [8-10]. Un taux élevé d'h-FABP (> 6 ng/mL) avait une valeur prédictive élevée pour la survenue d'un décès lié à l'EP ou d'une complication à 1 mois mais également à plus long terme [8, 10].

Le *growth differentiation factor* (GDF)-15 est un membre distant de la famille du *transforming growth factor-β* (TGF-β). Dans des conditions normales, la cellule myocardique ne synthétise pas cette molécule mais son expression peut augmenter après une ischémie ou une surcharge volémique. La valeur pronostique du GDF-15 a été évaluée dans une étude ayant inclus 123 patients avec une EP [11]. En analyse multivariée, l'état de choc à l'admission, la troponine I et le GDF-15 étaient indépendamment associés à la survenue d'une complication ou d'un décès à un mois [11].

---

## Autres biomarqueurs pronostiques

### Hyponatrémie

L'hyponatrémie est un marqueur de l'activation neurohormonale dont l'impact pronostique a été démontré dans diverses pathologies comme l'insuffisance cardiaque gauche, l'infarctus du myocarde, les pneumopathies infectieuses ou l'hypertension artérielle pulmonaire. Scherz *et al.* ont évalué la présence d'une hyponatrémie comme facteur pronostique dans une étude de cohorte rétrospective ayant inclus 13 728 patients avec une EP parmi lesquels 21 % avaient une hyponatrémie à l'admission

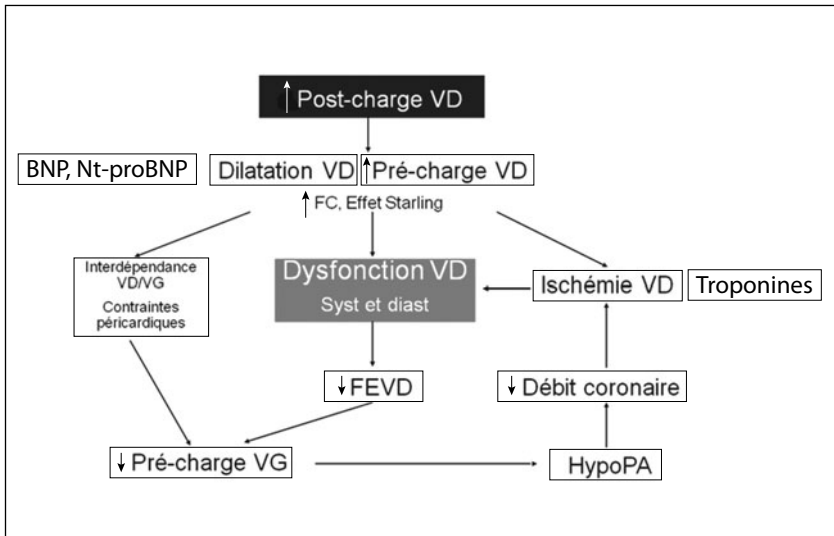


[12]. Comparativement aux patients ayant une natrémie normale, ceux avec une hyponatrémie avaient un risque significativement accru de décès [OR 3,3 (IC 95 %, 2,5-4,3) pour une natrémie < 130 mmol/L ; OR 1,5 (IC 95 %, 1,3-1,8) pour une natrémie entre 130 et 135 mmol/L)] [12].

## D-dimères

Plusieurs études suggèrent que les D-dimères pourraient avoir un intérêt pronostique [13-15]. Dans une première étude ayant inclus 366 patients avec une EP, Aujesky *et al.* ont rapporté que les patients décédés à 30 jours avaient un taux médian de D-dimères significativement plus élevé que les survivants (4 578 *versus* 2 946 ng/mL ;  $p = 0,005$ ) [13]. De plus, la mortalité à 30 jours augmentait avec le niveau de D-dimères passant de 1,1 % dans le premier quartile (< 1 500 ng/mL) à 9,1 % dans le dernier quartile (> 5 500 ng/mL) [13]. Enfin, les auteurs montraient qu'un taux de D-dimères < 1 500 ng/mL avait une sensibilité de 95 % (IC 95 %, 74-100 %) et une valeur prédictive négative de 99 % (IC 95 %, 94-100 %) pour la survenue d'un décès à 30 jours [13]. Dans une autre étude, Klok *et al.* ont analysé les données d'une cohorte de 674 patients avec une EP parmi lesquels 262, avec une probabilité clinique non forte, avaient eu un dosage de D-dimères [14]. Un taux élevé de D-dimères (> 3 000 ng/mL) était associé à la présence d'une EP proximale et à la mortalité précoce [14]. Plus récemment, Lobo *et al.* ont exploité les données du registre RIETE (*Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa*) ayant inclus 1 707 patients avec une EP et suivis trois mois [15]. La mortalité au 15<sup>e</sup> jour augmentait avec le taux de D-dimères passant de 2,7 % dans le premier quartile (< 1 050 ng/mL) à 7 % dans le dernier quartile ( $\geq 4\ 200$  ng/mL). Les patients ayant un taux de D-dimères dans le dernier quartile avaient également un risque plus élevé de complications hémorragiques au 15<sup>e</sup> jour [15].

En résumé, ces données suggèrent qu'un taux élevé de D-dimères semble associé à un risque accru de mortalité. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car ils sont issus d'études diagnostiques dans lesquelles le dosage des D-dimères était réalisé uniquement chez les patients ayant une probabilité clinique d'EP non forte. L'intérêt pronostique de ce dosage n'a donc pu être évalué sur l'ensemble des patients avec une EP, ce qui en limite l'utilité potentielle en pratique quotidienne.



VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; FC : fréquence cardiaque ; FEVD : fraction d'éjection ventriculaire droite ; hypoPA : hypotension artérielle.

## En pratique, à qui doser les biomarqueurs ?

La tolérance hémodynamique est un facteur pronostique majeur de l'EP. La mesure de la pression artérielle et la recherche de signes de choc périphérique représentent donc la première étape fondamentale pour évaluer la gravité d'une EP. Ainsi, la présence d'un état de choc définit les EP graves ou à haut risque de mortalité qui justifie une prise en charge agressive urgente en réanimation associant le traitement symptomatique de l'état de choc, l'administration de thrombolytique, en l'absence de contre-indication, et d'anticoagulants. Chez ces malades, le dosage des biomarqueurs n'apporte probablement aucune information pronostique supplémentaire. En l'absence d'état de choc, deux groupes de malades existent qui peuvent être distingués, en particulier, par le dosage des biomarqueurs. Ceux à faible risque de mortalité qui ne présentent ni comorbidité importante, ni dysfonction cardiaque droite isolée. Enfin, le troisième groupe de patients, à risque intermédiaire de mortalité, correspond à ceux présentant une dysfonction cardiaque droite isolée définie par une dilatation des cavités droites et/ou un taux élevé de biomarqueurs.

## Conclusion

Un dosage élevé de biomarqueur permet d'identifier un sous-groupe de patients atteints d'EP ayant un risque accru de complications et de décès précoces notamment chez ceux ne présentant pas d'état de choc à l'admission. L'impact thérapeutique de ce résultat demeure encore mal évalué. Ces patients à risque intermédiaire justifient au minimum une surveillance rapprochée mais il n'est pas certain que leur traitement doit différer de celui des EP non choquées et sans dysfonction ventriculaire droite. Un large essai multicentrique randomisé en double aveugle évalue dans ce sens l'efficacité de la thrombolyse chez ces malades.

## Références

1. Daniels LB, Maisel AS (2007) Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 50: 2357-68
2. Klok FA, Mos IC, Huisman MV (2008) Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 178: 425-30
3. Lega JC, Lacasse Y, Lakhal L, Provencher S (2009) Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax* 64: 869-75
4. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, *et al.* (2008) Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 29: 1569-77
5. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G (2007) Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 116: 427-33
6. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, *et al.* (2010) Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 31: 1836-44
7. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, *et al.* (2010) Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 168-73
8. Dellas C, Puls M, Lankeit M, *et al.* (2010) Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 55: 2150-7
9. Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A, *et al.* (2006) Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 371: 117-23
10. Puls M, Dellas C, Lankeit M, *et al.* (2007) Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 28: 224-9
11. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, *et al.* (2008) Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1018-25.
12. Scherz N, Labarere J, Mean M, *et al.* (2010) Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 182:1178-83.
13. Aujesky D, Roy PM, Guy M, *et al.* (2006) Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 96:478-82.

14. Klok FA, Djurabi RK, Nijkeuter M, *et al.* (2008) High D-dimer level is associated with increased 15-d and 3 months mortality through a more central localization of pulmonary emboli and serious comorbidity. *Br J Haematol* 140:218-22.
15. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, *et al.* (2009) D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 7:1795-801.

## Problématique du diagnostic aux urgences

Une méningite est classiquement évoquée chez des patients présentant une hyperthermie, un syndrome méningé, un trouble de vigilance (score de Glasgow  $< 14$ ), voire un purpura. Des signes d'hypertension intracrânienne peuvent également être présents. La présence de signes neurologiques déficitaires ou de convulsions fait évoquer le diagnostic de méningo-encéphalite. Ces signes sont toutefois insuffisants pour poser le diagnostic de méningite bactérienne (MB) ou pour différencier avec suffisamment de précision les méningites bactériennes des méningites virales [1-4]. La ponction lombaire (PL) et l'analyse des caractéristiques du liquide céphalorachidien (LCR) sont par conséquent l'examen de référence pour le diagnostic de méningite bactérienne.

La PL est un examen couramment réalisé en médecine d'urgence. L'engagement cérébral en est la complication la plus grave survenant dans environ 5 % des cas de MB, la PL favorisant ce dernier [5, 6]. Au cours d'une suspicion de MB, ce sont les données de l'examen clinique qui préciseront la nécessité d'une tomodensitométrie crânienne avant réalisation d'une PL, sans retarder le traitement [7, 8].

Le LCR circule dans l'espace sous-arachnoïdien (150 à 170 mL) et est résorbé par les villosités arachnoïdiennes. La composition du LCR est connue ; 80 % de ses protéines proviennent du sang (20 % sont synthétisées par le système nerveux central) avec une concentration de ces dernières 200 fois inférieure dans le LCR/sérum. Toutes les affections du système nerveux central, de la barrière hémato-encéphalique (elle-même régie par le flux de LCR) ou de la composition du sérum vont modifier la composition du LCR [9].

L'analyse du LCR en urgence pour une suspicion de MB comporte un examen macroscopique (aspect limpide, trouble ou purulent), un examen bactériologique (examen direct, recherche d'antigènes bactériens et plus rarement du génome bactérien ou viral par amplification génique, culture), un examen cytologique et un examen des paramètres biochimiques. L'examen direct, la recherche d'antigènes bactériens, du génome bactérien ou viral par amplification génique sont des techniques réalisées ou réalisables en urgence pouvant être prises en défaut dans 10 à 50 % des cas de MB [4, 10, 11]. Il en est de même pour le compte de polynucléaires neutrophiles dans le LCR ou de son ratio polynucléaires LCR/leucocytes LCR dont les sensibilités et spécificités (pour le diagnostic de MB) sont insuffisantes avec des seuils (pour le compte de polynucléaires LCR) variant entre 200 et 1 000 éléments/mm<sup>3</sup> [12].

En présence d'une suspicion de MB, la valeur diagnostique des marqueurs biochimiques classiques (protéine, glucose, lactate, protéine C-réactive) ou plus récents (procalcitonine, PCT) est importante à connaître. En effet, en cas de liquide clair, d'un examen direct non contributif, d'un état septique ou neurologique sévère associé à la suspicion de MB, ce sont ces derniers qui vont guider le traitement. La valeur diagnostique de certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-6, IL-8) a également été étudiée mais leurs délais de réalisation ne sont pas compatibles avec un diagnostic en urgence [13]. Des modèles définissant une probabilité diagnostique de MB ont été élaborés et testés incluant des paramètres cliniques et cytochimiques du sang et du LCR dont nous décrirons l'intérêt [14, 15].

---

## Marqueurs biochimiques classiques

### Protéine totale du LCR

Le taux normal de protéines dans le LCR est inférieur à 0,4 g/L. En présence d'une méningite bactérienne, la protéinorachie est généralement > 0,5 g/L avec un taux moyen compris entre 1 et 5 g/L selon les populations étudiées [3, 4, 14, 16-20].

Plusieurs études ont décrit les sensibilités (Se) et spécificités (Sp) de ce marqueur pour le diagnostic de MB en fonction du seuil de ce dernier. Lindquist *et al.* [18] ont étudié les caractéristiques biochimiques du LCR dans une série prospective de 710 patients consécutifs pour lesquels une infection du système nerveux central avait été évoquée. Une MB a été retenue chez 79 (11 %) patients, une méningite ou méningoencéphalite virale chez 218, une méningite non classée comme bactérienne ou virale chez 6, une autre

infection du système nerveux central (SNC) chez 37, une pathologie non infectieuse du SNC chez 76. Le groupe contrôle a été constitué par 294 patients ayant eu une PL et ne présentant pas de pathologie infectieuse ou autre du SNC. Au seuil de 0,5 g/L, 1 g/L et 1,5 g/L, les Se et Sp de la protéinorachie pour le diagnostic de MB ont été de 88 % et 60 %, de 69 % et 90 %, 55 % et 90 %, respectivement. Pour Genton *et al.*, le seuil de protéinorachie ayant le meilleur pouvoir discriminant pour distinguer les MB des méningites virales (MV) a été de 2 g/L avec une Se et Sp de 86 % et 100 %, respectivement. Donald *et al.* ont trouvé, au seuil de 1 g/L, une Se et Sp de 81,5 % et 98,4 %, respectivement. Par ailleurs, dans une étude ayant comparé à l'aide des courbes ROC (*Receiver Operating Characteristics*) le pouvoir discriminant des différents paramètres biochimiques du LCR, la protéinorachie était l'un des marqueurs les moins pertinents [19]. Dans cette étude prospective, 32 (18 %) patients avaient une MB, 90 une MV et 57 composaient le groupe contrôle. Au seuil de 1,88 g/L, la Se et Sp pour le diagnostic de MB étaient de 84 % et 91 %, respectivement.

Ces données rendent compte des observations faites à partir des séries publiées avec 1 à 10 % des patients présentant une MB avec protéinorachie normale, et environ 5 à 25 % des patients présentant une MV ayant une protéinorachie > 1 g/L [13, 14, 16-19].

## Glucose du LCR et quotient glucose LCR/sérum

Le taux normal de glucose dans le LCR varie entre 2,6 et 4,2 mmol/L pour des glycémies comprises entre 3,9 et 6,7 mmol/L, soit un quotient glucose LCR/sérum (Qglucose) de 0,610 [13]. Au cours des MB, le taux de glucose LCR va s'abaisser en dessous de 2,5 mmol/L avec un Qglucose < 0,4.

Dans une étude rétrospective (1962-1988) ayant permis de recueillir les données de 493 épisodes de MB, un glucose LCR < 2,2 mmol/L a été constaté dans seulement 50 % de ces cas [3]. D'autres études similaires font des constatations proches notant l'absence de diminution du glucose LCR dans 30 à 40 % des cas [20, 21]. La série rétrospective de Spanos *et al.* [14] a comparé les données de 217 patients présentant une MB et de 205 présentant une MV. Pour les MB, le taux médian de glucose LCR est de 2 mmol/L et de 3,9 mmol/L pour les MV. Cependant un taux normal de glucose dans le LCR est noté chez plus de 25 % des patients ayant une MB. Dans cette série, l'utilisation du Qglucose permet de mieux discriminer les deux groupes de patients que le glucose LCR.

Dés études plus récentes ont permis de mieux déterminer la valeur de ce marqueur en établissant des seuils et en comparant la valeur du glucose LCR à celle du Qglucose. Dans l'étude de Lindquist

*et al.* [18], un taux de glucose LCR  $< 2,2$  mmol/L a une Se de 53 % et une Sp de 98 % pour le diagnostic de MB. Un Qglucose  $< 0,4$  donne une Se de 70 % et une Sp de 96 % alors qu'un Qglucose  $< 0,5$  donne une Se de 81 % avec une diminution de la Sp (84 %). Pour Viallon *et al.* [19], le meilleur pouvoir discriminant entre MB et MV pour le glucose LCR est obtenu au seuil de 2,5 mmol/L avec une Se de 99 % et Sp de 56 %, et de 0,43 pour le Qglucose avec une Se de 93 % et Sp de 69 %. La comparaison des courbes ROC montre une supériorité du pouvoir discriminant du Qglucose par rapport au taux de glucose LCR. Dans une série rétrospective ayant comparé les caractéristiques de LCR de 40 MB et 46 MV, un Qglucose  $< 0,4$  avait une Se de 70 % et Sp de 96,6 % pour le diagnostic de MB [13].

Hormis dans ces deux dernières études où les seuils discriminants ont été choisis à l'aide de la méthode des courbes ROC, ceux-ci ont été fixés de façon empirique ou par rapport à la valeur normale du paramètre [22, 23].

Pour ce marqueur, il est préférable de retenir le Qglucose, plus que le glucose LCR, avec un seuil à 0,4.

## Lactate dans le LCR

Une des premières publications concernant l'utilisation du lactate comme marqueur des MB semble datée de 1933 [24]. Le taux normal de lactate dans le sang est inférieur à 2 mmol/L et il n'existe que peu de variations entre les méthodes de dosage. Les concentrations de lactate dans le LCR ne sont pas influencées par celles du sérum [25]. Dans le LCR, le taux normal de lactate est également inférieur à 2 mmol/L. Dans l'étude de Kleine *et al.* [13], le taux médian des patients du groupe contrôle est de 1,10 mmol/L, la valeur du troisième quartile étant de 1,64 mmol/L.

Komorowski *et al.* ont analysé les caractéristiques de 149 LCR. Ils ont défini quatre groupes de patients et choisi un seuil arbitraire de 3,3 mmol/L pour le lactate. Un taux de lactate supérieur à 3,3 a été constaté sur 23 (82 %) LCR du groupe de patients présentant une MB (ou mycotiques), sur 14 (36 %) du groupe des patients présentant un traumatisme cérébral, un accident neurovasculaire ou une tumeur cérébrale et sur 3 (6 %) des patients constituant le groupe contrôle. Enfin, sur les 34 LCR des patients présentant une maladie neurologique chronique non infectieuse, aucun n'avait un taux de lactate supérieur à 3,3. D'autres études ont ensuite décrit des résultats similaires mais sans évaluer strictement le pouvoir discriminant de ce marqueur entre MB et MV [27-29].

L'étude du pouvoir discriminant du lactate LCR entre MB et MV a fait l'objet de plusieurs publications entre les années 1980-1990 mais avec des valeurs seuil du marqueur toujours obtenues de façon



empirique [30-33]. Berg *et al.* [30] ont choisi un seuil de lactate à 3 mmol/L pour discriminer 141 patients dont 121 présentaient une MV et 20 une MB. Pour le diagnostic de MB, les Se et Sp ont été de 90 % et 92 %, respectivement. Avec un seuil de 4,2 mmol/L, ces dernières ont été de 96 % et 100 % dans une population de 78 patients présentant une méningite dont 25 avaient une MB [33]. Viallon *et al.* [19] ont comparé les caractéristiques du LCR de 32 MB à celles de 90 MV. La méthode des courbes ROC a permis de choisir un seuil décisionnel en maximisant le couple Se/Sp et d'analyser le pouvoir discriminant des marqueurs étudiés en comparant les aires sous la courbe. Au seuil de 3,2 mmol/L, la Se est de 100 % et la Sp de 89 % pour le diagnostic de MB. Les trois marqueurs les plus discriminants dans cette étude étant la procalcitonine sérique, le lactate LCR et le QGlucose. En utilisant la même méthode de détermination du seuil, Kleine *et al.* [13] ont trouvé une Se de 100 % et une Sp de 99,6 % pour une valeur de lactate LCR à 3,5 mmol/L.

Une récente méta-analyse regroupant 33 études a montré le pouvoir discriminant de ce marqueur entre MB et MV chez 1 885 patients [34]. Au seuil de 3,88 mmol/L et de 3 mmol/L, les Se/Sp pour le diagnostic de MB ont été de 93 % / 99 %, et de 90 % / 94 %, respectivement. Au regard des critères de sélection de cette méta-analyse, toutes les études publiées n'apparaissent pas dans celle-ci. Malgré les qualités diagnostiques du lactate en cas de suspicion de MB, ce marqueur est rarement dosé dans le LCR par les cliniciens qui en méconnaissent l'intérêt.

## Protéine C-réactive sérique

Comparativement aux MV, les MB ont des taux significativement plus élevés de CRP dans le sérum. Là encore, la méthode de choix du seuil décisionnel qui va permettre de discriminer les MB des MV rend compte d'une certaine hétérogénéité des résultats de la littérature. Nous citerons deux études ayant fixé un seuil de façon empirique et deux ayant fixé un seuil à l'aide de la méthode des courbes ROC.

Hansson *et al.* ont comparé la CRP de 60 patients présentant une MB à celle de 146 patients présentant une MV. Au regard de leurs données, ils ont retenu un seuil de 50 mg/L donnant une Se de 88 % et une Sp de 90 % pour le diagnostic de MB [35]. Dans une étude similaire, la CRP a été décrite dans un groupe de 19 patients avec une MB et 30 avec une MV [36]. Au seuil de 50 mg/L, les Se et Sp de ce marqueur pour le diagnostic de MB sont de 94 et 70 %, respectivement.

Deux autres études ont choisi leur seuil décisionnel en fonction de l'obtention du meilleur couple Se/Sp [19, 37]. Au seuil de 40 mg/L,

parmi 30 MB et 30 MV, Paradowski *et al.* ont mis en évidence une Se de 83 % et une Sp de 100 %. Dans l'étude de Viallon *et al.* [19], ce seuil est identique avec une Se de 84 % et Sp de 90 % pour le diagnostic de MB.

Guerdes *et al.* publièrent en 1998 une méta-analyse visant à évaluer l'intérêt diagnostique de la CRP au cours des MB [38]. Parmi 35 études retenues, 14 concernaient la CRP sérique. Les auteurs soulignèrent l'hétérogénéité des populations, les méthodes des études et le dosage de la CRP ainsi que le choix du seuil décisionnel pour le diagnostic de MB (compris entre 19 et 100 mg/L). Malgré les résultats exposés par les auteurs, cette étude ne permet pas de conclure à l'intérêt de la CRP sérique pour le diagnostic des MB.

## Procalcitonine

La PCT est considérée comme associée à une infection bactérienne lorsque son taux devient supérieur à 0,5 ng/mL [39]. Elle a été décrite comme associée aux infections bactériennes chez l'enfant en 1993, puis aux MB des enfants et des adultes [40-42]. Elle n'est pas présente dans le LCR des patients présentant une MB.

La première étude chez l'adulte au cours des MB communautaires a étudié le pouvoir discriminant de la PCT chez 23 patients présentant une MB et 57 une MV [42]. Elle a permis de discriminer les MB des MV dans 100 % des cas avec un taux supérieur à 0,22 ng/mL, toutes les MV ayant un taux inférieur à 0,15 ng/mL. Cependant, le choix du seuil était arbitraire et deux patients avaient des taux de PCT inférieur à 0,5 ng/mL. Ces deux patients avaient un examen direct négatif de même que les cultures bactériennes et avaient reçu une antibiothérapie préalablement à leur admission. Au regard de ces données, la même équipe publia en 2000 une série de 32 patients (84 % des cas prouvés par l'étude bactériologique du LCR) avec une MB et 90 une MV, dont aucun n'avait reçu une antibiothérapie préalable de plus de deux jours avant l'admission aux urgences et dont aucun ne présentait un autre foyer infectieux associé à la MB. Au seuil de 0,93 ng/mL, le PCT sérique a discriminé dans 100 % des cas les MB des MV. La comparaison des courbes ROC a permis d'identifier les trois meilleurs marqueurs pour le diagnostic de MB : la PCT sérique, le lactate LCR et le Qglucose. Les AUC sous la courbe pour la PCT et le lactate LCR étaient significativement supérieures à celle du Qglucose.

D'autres études sont venues ensuite compléter ces données. Schwarz *et al.* [43] publièrent une série de 16 MB (67 % des cas prouvés par l'étude bactériologique du LCR) et 14 méningites non bactériennes admises dans un service de neurologie. Une PCT > 0,5 ng/mL fut considérée comme élevée. Dans le groupe des

MB, cinq patients avaient des PCT < 0,5 ng/mL tandis qu'aucune MV n'avait un taux élevé au-dessus de cette valeur. Dans cette série, pour le diagnostic de MB, au seuil de 0,5 ng/mL, la PCT a eu une Se de 69 % et une Sp de 100 %. En effet, parmi les 5 MB ayant une PCT < 0,5 ng/mL, 1 patient présentait une méningite à *Borrelia burgdorferi* et 1 à *Mycobacterium tuberculosis*. Par ailleurs, un autre de ces 5 patients présentait un choc septique.

Jereb *et al.* [44] comparèrent deux groupes de patients (20 MB et 25 MV). Toutes les MB ont eu une documentation bactériologique du LCR. Le groupe des MV était constitué par des méningo-encéphalites virales (arboviroses). Deux patients du groupe MB avaient un taux de PCT sérique < 0,5 ng/mL (méningites à *Listeria monocytogenes* dans les deux cas) tandis qu'aucun patient du groupe MV n'avait une PCT sérique > 0,5 ng/mL. Au seuil de 0,5 ng/mL, la PCT a eu une Se de 90 % et une Sp de 100 % pour le diagnostic de MB.

Hoffmann *et al.* [45] rapportèrent douze cas de MB sélectionnés au sein d'un groupe de 24 patients présentant une MB. Le critère de sélection était une preuve bactérienne de la méningite sur les cultures du LCR (ou sur l'examen direct). Il s'agissait d'une méningite nosocomiale chez trois patients (25 %). Quatre patients (33 %) avaient une valeur de PCT < 0,5 ng/mL (dont trois méningites nosocomiales) et cinq (42 %) un seuil < 1 ng/mL.

Au regard des données actuelles, la PCT sérique est un des marqueurs les plus discriminants entre MB communautaires et MV. Cependant, la pertinence de ce marqueur devient plus faible en cas de traitement antibiotique préalable au dosage de PCT.

---

## **Pertinence de ces marqueurs pour les MB avec un examen direct négatif**

En cas de suspicion de méningite, de recueil d'un LCR d'aspect clair et d'une analyse bactériologique non contributive du LCR, la valeur diagnostique des marqueurs revêt toute son importance. En sont exclus, naturellement, les patients présentant un état septique sévère associé ou non à un purpura cutané.

Peu d'études se sont spécifiquement intéressées à ce groupe de patient [14, 46, 47].

Dans leur série, Spanos *et al.* [14] ont recueilli les données de patients présentant une MB ou une MV. Ils ont comparé les données d'un groupe de 134 MB avec un examen direct du LCR informatif (ED+) à 55 MB dont l'examen direct du LCR était négatif (ED-). Les valeurs médianes [interquartile] des marqueurs ont été décrites et comparées dans le groupe ED+ *versus* ED-. Pour les protéines

du LCR, elles étaient de 1,80 g/L [1,18-3,04] *versus* 1,28 [0,8-2,5],  $p = 0,02$ . Pour le glucose LCR, elles étaient de 1,70 mmol/L [0,8-2,8] *versus* 3,4 [1,4-4,5],  $p < 0,001$ . Pour le Qglucose protéines du LCR, elles étaient de 0,23 [0,12-0,35] *versus* 0,45 [0,33-0,55],  $p < 0,001$ . Le pouvoir discriminant pour ces marqueurs entre le groupe des patients ED- et le groupe des MV n'a pas été étudié.

Ray *et al.* [46] ont comparé un groupe de 18 MB à ED- à un groupe de 133 méningites non bactériennes. La valeur seuil la plus discriminante entre les deux groupes pour chacun des paramètres a été définie à l'aide des courbes ROC. Elle a été de 1,31 g/L pour les protéines LCR (Se 63 % et Sp 94 %), de 0,15 pour le Qglucose (Se 33 % et Sp 42 %), de 22 mg/L pour la CRP sérique (Se 78 % et Sp 74 %) et de 2,13 ng/mL pour la PCT sérique (Se 87 % et Sp 100 %). Cette dernière n'a été dosée que chez 44 % des patients. Dans cette étude, les paramètres les plus discriminants ont été la CRP et la PCT tandis que seule la PCT était supérieure au jugement clinique.

Viallon *et al.* [47] ont comparé deux groupes selon une méthodologie similaire avec 35 MB à ED- et 218 MV. Les valeurs seuils les plus discriminantes ont été de 1,88 g/L pour les protéines LCR (Se 89 % et Sp 93 %), de 0,48 pour le Qglucose (Se 84 % et Sp 89 %), de 37 mg/L pour la CRP sérique (Se 86 % et Sp 84 %), de 3,8 mmol/L pour le lactate LCR (Se 63 % et Sp 94 %) et de 0,28 ng/mL pour la PCT sérique (Se 94 % et Sp 97 %). Dans cette étude, les paramètres les plus discriminants sont le lactate LCR et la PCT. Le seuil de cette dernière est inférieur à 0,5 ng/mL chez deux patients ( $> 0,9$  ng/mL dans tous les autres cas).

Au cours des MB avec un examen direct du LCR négatif, le lactate du LCR et la PCT sérique paraissent garder un intérêt, ce qui ne semble pas être le cas pour les autres marqueurs.

## Modèles diagnostiques

Deux modèles ont été essentiellement décrits et validés [14, 48]. La construction de ces derniers a été effectuée à partir d'études n'ayant testé que certains des marqueurs actuellement employés. Le pouvoir discriminant de ces modèles n'a jamais été comparé à ceux des marqueurs actuels.

Le pouvoir discriminant de l'association des marqueurs n'a pas été clairement étudié.

Les marqueurs biologiques des MB n'ont pas ou peu fait l'objet de travaux spécifiques sur le pronostic [4, 49]. Les facteurs pronostiques habituellement mis en évidence ont été des paramètres cliniques.

## Conclusion

Aucun marqueur ne permet, à lui seul, de poser le diagnostic de MB. Néanmoins, l'utilisation judicieuse des marqueurs les plus pertinents (PCT sérique, lactate LCR, Qglucose) semble apporter des informations complémentaires, en particulier au cours des MB avec un examen direct du LCR négatif, par rapport au raisonnement clinique. Cependant, les stratégies combinées manquent d'évaluation. Un doute dans le diagnostic ne doit pas faire retarder le traitement approprié (antibiotiques).

## Références

1. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG (1999) The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 282: 175-81
2. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quadrigello J (2002) The diagnostic accuracy of kernig's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Inf Dis* 35: 46-52
3. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, *et al.* (1993) Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328:21-8
4. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, *et al.* (2004) Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 351: 1849-59
5. Joffe AR (2007) Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis. *J Intensive Care Med* 22: 194-207
6. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quadrigello VJ (2001) Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 345: 1727-33
7. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, *et al.* (2004) Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Inf Dis* 39: 1267-84
8. Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PGE, *et al.* (2008) EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of the ENS task force on bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 15: 649-59
9. Anthony DC, Couch Y, Losey P, Evans MC (2011) The systemic response to brain injury and disease. *Brain Behav Immun* doi: 10.1016/j.bbi.2011.10.011
10. Tunkel AR, Scheld M (1995) Acute bacterial meningitis. *Lancet* 346: 1675-80
11. Schut ES, de Gans J, van de Beek D (2008) Community-acquired bacterial meningitis in adults. *Pract Neurol* 8: 8-23
12. Fitch MT, Abrahamian FM, Moran GJ, Talan DA (2008) Emergency department management of meningitis and encephalitis. *Infect Dis Clin N Am* 22: 33-52
13. Kleine TO, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratori K (2003) New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid. *Brain Res Bull* 61:287-97
14. Spanos A, Harrell FE, Durack DT (1989) Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 262: 2700-7
15. Hoen B, Viel JF, Paquot C, *et al.* (1995) Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19: 422-6

16. Donald P, Malan C (1986) Cerebrospinal fluid lactate and lactate deshydrogenase activity in the rapid diagnosis of bacterial meningitis. *S Afr Med J* 69: 39-42
17. Genton B, Berger JP (1990) Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adults meningitis. *Intensive Care Med* 16: 196-200
18. Lindquist L, Linne T, Hansson LO, *et al.* (1988) Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis : a study in 710 patients with suspected central nervous system infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 374-380
19. Viallon A, Pouzet V, Zeni F, *et al.* (2000) Rapid differential diagnosis between bacterial and viral meningitis with procalcitonin assay in adults. *Presse Med* 29: 584-8
20. Sigurdardottir B, Björnsson OM, Jonsdottir KE, *et al.* (1997) Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch Int Med* 157: 425-30
21. Hussein AS, Shafran SD (2000) Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. *Medicine (Baltimore)* 79: 360-8
22. Delacour H, Servonnet A, Perrot A, *et al.* (2005) La courbe ROC (receiver operating characteristic) : principes et principales applications en biologie clinique. *Ann Biol Clin* 63: 145-51
23. Hanley JA, McNeil BJ (1983) A method for comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 148: 839-43
24. De Sanctis A, Killian JA, Garcia T (1933) Lactic acid of spinal fluid in meningitis: practical, diagnosis, and prognostic value. *Am J Dis Child* 46:239-49
25. Guerra R, Tauber MG, Fournier MA, Tureen JH (1992) Lactate and glucose concentrations in brain interstitial fluid, cerebrospinal fluid, and serum during experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 166: 546-50
26. Komorowski RA, Farmer SG, Hanson GA, Hause LL (1975) Cerebrospinal fluid lactic acid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol* 8:89-92
27. Curtis GDW, Slack MPE, Tompkins DS (1981) Cerebrospinal fluid lactate and the diagnosis of meningitis. *J Infect* 3:159-65
28. Briem H (1983) Comparison between cerebrospinal fluid concentrations of glucose, total protein, chloride, lactate, and total amino acids for the differential diagnosis of patients with meningitis. *Scand J Infect Dis* 15: 277-84
29. Mandal BK, Dunbar EM, Hooper J, Parker L (1983) How useful is cerebrospinal fluid lactate estimation in differential diagnosis of meningitis? *J Infect* 6: 231-7
30. Berg B, Gardsell P, Skansberg P (1982) Cerebrospinal fluid lactate in the diagnosis of meningitis. *Scand J Infect Dis* 14: 111-5
31. Lannigan R, Mc Donald MA, Marrie TJ, Vanora E (1980) Evaluation of cerebrospinal fluid lactic acid levels as an aid in differential diagnosis of bacterial and viral meningitis. *J Clin Microbiol* 11: 324-7
32. Gould IM, Irwin WJ, Wadhvani RR (1980) The use of cerebrospinal fluid lactate determination in the diagnosis of meningitis. *Scand J Infect Dis* 12: 185-8
33. Genton B, Berger JP (1990) Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. *Intensive Care Med* 16: 196-200
34. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, *et al.* (2011) Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis. *J Infect* 62: 255-62
35. Hansson LO, Axelsson G, Linne T, *et al.* (1993) Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis. *Scand J Infect Dis* 25: 625-30

36. Sutinen J, Sombrero L, Paladin FJE, *et al.* (1999) Etiology of central nervous system infections in the Philippines and the role of serum C-reactive protein in excluding acute bacterial meningitis. *Int J Infect Dis* 3: 88-93
37. Paradowski M, Lobos M, Krakowiak M, Kubasiewics-Ujma B (1995) acute phase proteins in serum and cerebrospinal fluid in the course of bacterial meningitis. *Clin Biochem* 28: 459-66
38. Guerdes LU, Jorgensen PE, Nexø E, Wang P (1998) C-reactive protein and bacterial meningitis: a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 58: 383-94
39. Dandona P, Nix D, Wilson MF, *et al.* (1994) Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1605-8
40. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, *et al.* (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis. *Lancet* 341: 515-8
41. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, *et al.* (1997) measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 24: 1240-2
42. Viallon A, Zeni F, Lambert C, *et al.* (1999) High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 28: 1313-6
43. Schwartz S, Bertram M, Schwab S, *et al.* (2000) Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 28: 1828-32
44. Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F (2001) Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* 29: 209-12
45. Hoffmann O, Reuter U, Masuhr F, *et al.* (2001) Low sensitivity of serum procalcitonin in bacterial meningitis in adults. *Scand J Infect Dis* 33: 215-8
46. Ray P, Badarou-Acosi G, Viallon A, *et al.* (2007) Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med* 25: 179-84
47. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, *et al.* (2011) Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care* 15: R136
48. Hoen B, Viel JF, Paquot C, *et al.* (1995) Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14: 267-74
49. Dauchy FA, Gruson D, Chene G, *et al.* (2007) Prognostic factors in adult community-acquired bacterial meningitis: a 4-year retrospective study. *Eur J Microbiol Infect Dis* 26: 743-46

## Introduction

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est en augmentation et touche à l'heure actuelle 6 % de l'ensemble des patients hospitalisés. L'insuffisance rénale aiguë est un marqueur indépendant de mortalité et de morbidité [1]. Si les données concernant l'insuffisance rénale aiguë en réanimation ou en péri-opératoire sont nombreuses, peu de publications se sont intéressées à caractériser l'insuffisance rénale aiguë qui justifie, ou accompagne, l'admission dans un service d'urgences médicales. Les causes de l'insuffisance rénale aiguë aux urgences sont multiples et variées, au premier rang desquelles on retrouve les hypovolémies, les atteintes rénales directes (infectieuses, toxiques ou métaboliques), mais aussi les décompensations aiguës d'insuffisance rénale chronique. Dans un service d'urgences médicales, le rôle du clinicien va être de :

- diagnostiquer rapidement l'insuffisance rénale aiguë afin de mettre en place des mesures prophylactiques pour ne pas aggraver la dysfonction existante ainsi qu'un éventuel traitement spécifique le cas échéant ;
- différencier les insuffisances rénales aiguës des insuffisances rénales organiques et surtout des insuffisances rénales fonctionnelles.

Malheureusement, le dosage de la créatininémie ne répond à aucune de ces questions tant il est influencé par de multiples facteurs rénaux et extra-rénaux [2, 3]. Les marqueurs dérivés, comme la fraction excrétée de sodium, sont pris en défaut dès que les patients sont sous diurétiques ou traités par des molécules interférant avec l'axe rénine-angiotensine. La limite majeure de la créatininémie, ou de sa clairance, vient de sa signification même : elle est un reflet de la filtration glomérulaire et non d'une agression rénale.



Dans des spécialités comme la cardiologie, l'utilisation de biomarqueurs a modifié la prise en charge diagnostique et thérapeutique de certaines pathologies. En effet, entre le dosage des LDH dans les années 1950-1960 et celui de la troponine aujourd'hui, la précocité du diagnostic, la spécificité du suivi ont entraîné l'avènement de thérapeutiques ciblées et précoces qui ont réduit la morbi-mortalité du syndrome coronarien. Dans le domaine de l'insuffisance rénale aiguë, aucun progrès n'a été réalisé depuis des années car le seul marqueur dont nous disposons est un marqueur de fonction, tardif et peu spécifique. Or, certaines données expérimentales et cliniques montrent que l'insuffisance rénale peut être prévenue et traitée si des mesures sont instaurées précocement après l'atteinte rénale [4]. De nouveaux biomarqueurs de l'agression rénale ont été proposés et validés, ou sont en cours de validation. Ces biomarqueurs pourraient en outre permettre de différencier les diverses modalités d'insuffisance rénale et de mettre en route des traitements adaptés et précoces [5].

L'objet de ce chapitre est de décrire ces biomarqueurs et d'envisager quelle pourrait être leur place dans des algorithmes de prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë aux urgences.

---

## Cystatine C

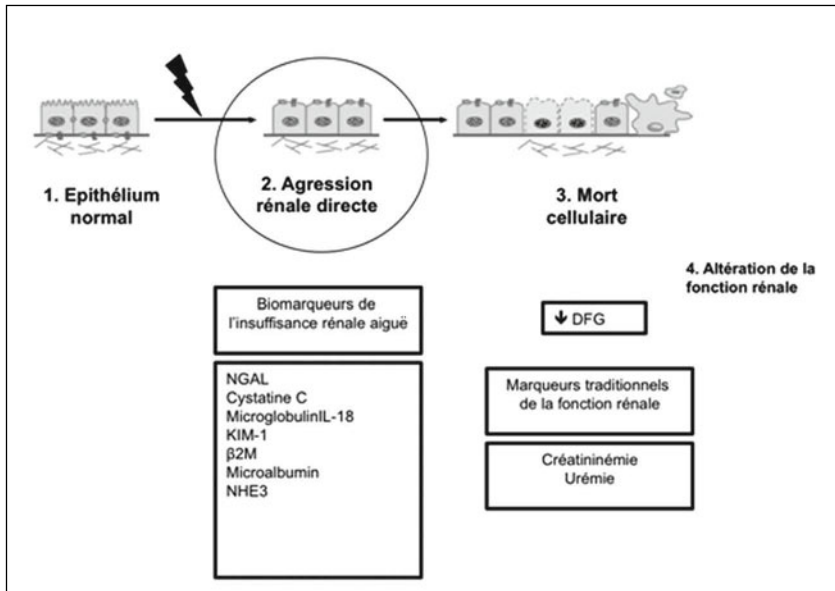
Il s'agit d'un inhibiteur protéasique produit dans le sang et filtré dans les glomérules pour être complètement réabsorbé dans les tubules contournés proximaux. Dans l'insuffisance rénale chronique, la cystatine C est un meilleur marqueur prédictif de la dégradation de la fonction glomérulaire que la créatinine plasmatique [6]. Ainsi une augmentation de plus de 50 % de cystatine C est prédictive de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë 48 heures avant l'augmentation de la créatininémie ou la baisse des différents types de mesures de la clairance de la créatinine. Une méta-analyse [7] portant sur 27 études conclut que la précision diagnostique de la cystatine C est supérieure à celle de la créatininémie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale (odds ratio = 3,99 ; 3,41-4,57 pour la cystatine C *versus* 2,79 ; 2,12-3,46 pour la créatininémie) comparée au *gold standard* que représente la clairance de l'insuline. Cependant, la plupart des études concernant la cystatine C ont eu lieu en postopératoire d'une chirurgie cardiaque et sont donc éloignées de la problématique rencontrée dans les services d'urgence où le facteur d'agression est souvent inconnu tant par son type que son délai ; en postopératoire de chirurgie cardiaque, l'agression est toujours de type ischémique et le timing connu précisément. Dans un travail récent [8], Soto *et al.* ont évalué l'intérêt de la cystatine C

aux urgences. Ils ont inclus prospectivement 616 patients qui ont bénéficié d'un dosage de la créatinine et de la cystatine C dans le sang et les urines. Les patients étaient classés en insuffisance rénale aiguë, chronique, fonctionnelle ou fonction rénale normale avec les critères RIFLE. La cystatine C plasmatique était plus précoce et plus spécifique que la créatininémie, permettait de différencier une grande part des insuffisances rénales fonctionnelles mais pas chroniques. Les auteurs concluaient que la cystatine C représentait un progrès, mais que d'autres marqueurs étaient nécessaires afin d'affiner le diagnostic.

---

### ***Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL)***

NGAL est probablement le biomarqueur le plus avancé dans le domaine de l'insuffisance rénale aiguë (voir chapitre spécifique). Si la majeure partie des données publiées concerne la phase péri-opératoire ou la réanimation, quelques données existent en médecine d'urgence. Ainsi, un travail prospectif monocentrique sur un collectif de 635 patients réalisé dans un service d'urgences a démontré qu'une seule mesure de NGAL urinaire  $> 130 \mu\text{g/g}$  créatinine était discriminante pour le diagnostic d'IRA (sensibilité 90 % ; spécificité = 99,5 % ; rapport de vraisemblance positif = 181,5 ; rapport de vraisemblance négatif = 0,10) et permettait de distinguer les patients en insuffisance rénale aiguë (avec créatininémie normale) de ceux ayant une fonction rénale normale, une insuffisance rénale chronique ou une insuffisance rénale dite fonctionnelle [9]. NGAL a également été évaluée dans la sous-population des patients se présentant aux urgences avec un sepsis. Une étude a inclus prospectivement 661 patients avec un sepsis dont 24 (3,6 %) ont développé une insuffisance rénale aiguë dans les 72 heures dans un département d'urgences médicales. Un dosage de NGAL et de la créatinine était réalisé à l'admission. Avec un seuil à 150 ng/mL, le dosage de NGAL montrait une sensibilité à 96 % (CI 79-100 %) et une spécificité de 51 % (CI 47-5 %). Pour obtenir une sensibilité équivalente, le seuil retenu pour la créatininémie (0,7 mg/dL) entraînait une spécificité de 17 %. De plus, les valeurs les plus élevées se retrouvaient chez les patients qui allaient décéder ou hospitalisés en réanimation ou dialysés. Les auteurs concluaient que ces résultats préliminaires étaient très encourageants, même dans cette population de patients septiques chez qui les valeurs de NGAL peuvent être modifiées [10]. Des études d'impact (ou interventionnelles) sont en cours pour démontrer que le fait de doser NGAL chez certains patients à haut risque d'insuffisance rénale, et en déduire une prise en charge spécifique, améliore leur pronostic.



**Fig. 1** – Représentation schématique de l'agression rénale et du timing des différents biomarqueurs. Ce n'est qu'après le point 4 (altération de la fonction rénale) que les marqueurs usuels (créatininémie, urée plasmatique) commencent à augmenter. Dès le point 2 (agression rénale toxique, ischémie-reperfusion...) les nouveaux biomarqueurs sont élevés. Entre le point 2 et 4, jusqu'à 72 heures peuvent s'écouler. D'après [14].

## KIM 1

C'est une protéine transmembranaire synthétisée dans le tube contourné proximal après une insuffisance rénale aiguë d'origine toxique ou ischémique chez l'animal [11]. Cette protéine produite et mesurée dans les urines a été plus particulièrement étudiée en clinique chez les patients de chirurgie cardiaque ; elle est plus spécifique que NGAL concernant une atteinte rénale aiguë d'origine toxique ou ischémique mais moins sensible. On pourrait envisager que KIM 1 ajoute donc parmi les biomarqueurs une spécificité en l'utilisant en association avec un autre biomarqueur comme NGAL. Malheureusement, à ce jour, aucun travail évaluant KIM 1 chez des patients d'urgence n'a été publié.

## Interleukine 18 (IL-18)

C'est un autre biomarqueur précoce de l'insuffisance rénale aiguë dont l'intérêt a été démontré dans plusieurs études chez

des patients en syndrome de détresse respiratoire aiguë, après une transplantation rénale ou en post-chirurgie cardiaque [12]. Aucune donnée n'est disponible sur une population large de patients médicaux.

---

## **Gamma-glutamyl-transférases ( $\gamma$ GT) urinaire**

Les  $\gamma$ GT urinaires pourraient être le reflet de l'atteinte de la bordure en brosse. Le ratio entre les  $\gamma$ GT et la créatinine urinaire a été évalué chez les patients de réanimation. Dans une étude prospective, les auteurs comparaient la clairance de la créatinine au débit de filtration théorique et au rapport  $\gamma$ GT urinaires [13]. En utilisant un rapport prédéfini  $> 12,4$  U/mmol, la performance de détection de l'insuffisance rénale aiguë était améliorée de 22 %. Si ce travail est très préliminaire, les  $\gamma$ GT urinaires représentent une alternative simple, particulièrement économique, qui pourrait s'inscrire dans les algorithmes de prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë.

---

## **Perspectives**

Cette liste de biomarqueurs n'est pas exhaustive puisque l'on aurait pu décrire également N-acétyl- $\beta$ -D-glucosaminidase,  $\beta_2$  et/ou  $\alpha_1$ -microglobuline, protéine liant les acides gras (FAB P1) ou d'autres encore. Néanmoins, le peu de données disponibles en clinique et plus spécifiquement dans le domaine de la médecine d'urgence auraient rendu cet inventaire « à la Prévert » un peu rébarbatif.

Beaucoup d'études sont en cours afin de préciser le rôle futur de ces biomarqueurs dans la prise en charge des patients en insuffisance rénale aiguë. Une des difficultés principales vient de l'absence de clinique spécifique de l'insuffisance rénale aiguë.

---

## **Conclusion**

Aucune recommandation n'est disponible en 2012 quant à l'utilisation de ces biomarqueurs en clinique. Néanmoins les données publiées sont suffisamment importantes, au moins pour NGAL et la cystatine C, pour que les cliniciens ne se privent pas de ces

avancées. La morbi-mortalité de l'insuffisance rénale aiguë étant très importante, il est temps de proposer et d'évaluer une prise en charge basée sur les marqueurs de l'agression rénale. Les propositions faites dans le tableau I sont basées sur des données de la littérature mais n'engagent que l'auteur.

Les dernières années ont vu apparaître un grand nombre de biomarqueurs de l'agression rénale. Si à ce jour aucun n'a répondu à toutes les attentes, nous sommes à l'aube de changements majeurs dans la prise en charge de ces patients. Une stratégie associant plusieurs marqueurs urinaires et/ou plasmatiques sera peut-être proposée. Si rien n'est arrêté à ce jour, gageons qu'après plus de 50 ans à surveiller la créatininémie de nos patients, un changement de paradigme est en marche.

**Tableau I** – Proposition d'utilisation des biomarqueurs de l'agression rénale dans un contexte d'urgence (d'après [15-18])

Diagnostic possible	IRAf très probable	IRAo probable	IRAo ou IRC	IRAo avancée
Créat	↑	Nal ou ↑	↑	↑
Urée	↑	Nal ou ↑	↑	↑
Diurèse	Oligurie ou Nal	↑ - Nal - ↓	↑ - Nal - ↓	↑ - Nal - ↓
CystatineC	Nal ou ↑	Nal ou ↑	↑	↑
NGALp	< 150	> 200	> 200	> 500
NGALu	Nal	↑	↑	↑
Orientation thérapeutique	Déshydratation ? Hypovolémie ? Considérer remplissage vasculaire	Éviter les néphrotoxiques Éviter l'administration de fluides inutiles Avis Néphro	Avis Néphro	Avis Néphro ou Réanimation fonction gravité globale

IRAo : insuffisance rénale aiguë organique) ; IRAf : insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ; Créat : créatininémie ; ↑ ou ↓ : augmentation ou diminution par rapport à la valeur normale) ; Nal : normal ; Avis Néphro : avis néphrologique recommandé ; NGALp : résultats donnés en pg/mL.

Références

1. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM (2008) Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol 3: 844-61
2. Lameire N, Hoste E (2004) Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. Curr Opin Crit Care 10: 468-75
3. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, *et al.* (2006) The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. Nephrol Dial Transplant 21: 77-83
4. Schrier RW (2004) Need to intervene in established acute renal failure. J Am Soc Nephrol 15: 2756-8.

5. Devarajan P, Mishra J, Supavekin S, *et al.* (2003) Gene expression in early ischemic renal injury: clues towards pathogenesis, biomarker discovery, and novel therapeutics. *Mol Genet Metab* 80: 365-76
6. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G (2002) Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40: 221-6
7. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM (2007) Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin Biochem* 40: 383-91
8. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, *et al.* (2010) Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1745-54
9. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, *et al.* (2008) Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 148:810-9
10. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, *et al.* (2010) Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 36: 452-61
11. Han WK, Bailly V, Abichandani R, *et al.* (2002) Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 62: 237-44
12. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, *et al.* (2006) Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney* 70: 199-203
13. Blasco V, Wiramus S, Textoris J, *et al.* (2011) Monitoring of plasma creatinine and urinary gamma-glutamyl transpeptidase improves detection of acute kidney injury by more than 20 %. *Crit Care Med* 39: 52-6
14. Vaidya V, Ferguson M, Bonventre JV (2008) Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48: 463-93
15. de Geus HR, Bakker J, Lesaffre EM, le Noble JL (2011) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 907-14
16. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, *et al.* (2010) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 36: 444-51
17. Constantin JM, Futier E, Perbet S, *et al.* (2010) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care* 25: 176 e1-6
18. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, *et al.* (2009) Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 54: 1012-24

## Utilisation des biomarqueurs dans des contextes particuliers

---

## Introduction

La biologie délocalisée (POCT, *point of care testing*, pour les Anglo-Saxons) est très séduisante pour l'urgentiste. Intuitivement, l'idée d'avoir à sa disposition et dans des délais extrêmement courts les résultats des principaux dosages biologiques paraît forcément utile. Ainsi l'urgentiste hospitalier veut connaître précocement le résultat de dosage de troponine cardiaque (cTn) chez un patient ayant une douleur thoracique pour savoir s'il peut éliminer un infarctus du myocarde (IDM) et faire rentrer à domicile et avec sécurité ce patient de façon précoce. Cependant, les études démontrant l'intérêt clinique de la biologie délocalisée sont encore rares. Ce chapitre a pour objectif de montrer l'intérêt, mais aussi les limites, de la biologie délocalisée, particulièrement dans le cas des douleurs thoraciques (DT).

---

## Généralités

Les biomarqueurs peuvent avoir un but diagnostique, être utilisés pour estimer la survenue d'une maladie ou un but pronostique, pour suivre la réponse à une intervention thérapeutique ou de substitution [1-4]. En urgence, les biomarqueurs sont le plus souvent utilisés à visée diagnostique (cTn, D-dimères, NT-proBNP, fraction N terminale du *B-type natriuretic peptide*) mais la plupart d'entre eux peuvent avoir également un intérêt pronostique (cTn, lactate). La biologie délocalisée permet souvent de mettre à disposition du clinicien (dans l'ambulance du SAMU ou aux urgences) un



analyseur permettant un dosage rapide des paramètres biologiques « critiques » : ionogramme, créatinine, urée, TP, TCA, HCG, Hémoglobine, cTn T ou I (et plus rarement maintenant myoglobine et fraction MB des CPK), BNP ou NT-proBNP, D-dimères, lactate et mesure des GdS sont les plus fréquents. Nous nous limiterons à quelques exemples au vue des publications afin de démontrer l'intérêt et les limites de la biologie délocalisée. Actuellement, en France, environ un tiers des ambulances de SAMU sont équipées d'un appareil pour doser le BNP ou la cTn au domicile du patient. La mise en place d'une analyse délocalisée peut avoir plusieurs motifs. La justification médicale d'une réponse rapide, les analyses « délocalisables » devant correspondre à celles impliquées dans les urgences vitales ou les urgences organisationnelles. Les contraintes des relations laboratoire/service clinique sont aussi à considérer : contraintes géographiques, fonctionnelles principalement. Notamment, il est intéressant que ce dispositif puisse être contrôlé en temps réel par le laboratoire central, de façon à mettre en œuvre rapidement les actions correctives, voire le cas échéant bloquer l'analyseur en cas de dysfonctionnement majeur.

Trois questions principales peuvent être posées en préalable à l'utilisation d'un dispositif de biologie délocalisée :

- question 1 : est ce que l'analyseur utilisé en biologie délocalisée présente des caractéristiques analytiques (sensibilité, précision, linéarité, interférence, etc.) suffisantes et acceptables pour être validées comme tout autre analyseur de biologie ?

- question 2 : est-ce que les patients qui ont bénéficié du dosage délocalisé en retirent un bénéfice par rapport à ceux dont l'analyse a été réalisée au laboratoire central ? C'est la réponse donnée par les études d'impact. Différents critères de jugement selon les situations peuvent être proposés : temps de passage aux urgences (exclusion précoce d'un IDM), réduction du pourcentage d'hospitalisation ou de la durée d'hospitalisation ou de la mortalité à long terme ;

- question 3 : est-ce que l'organisation interne de l'institution nécessite réellement l'installation de la biologie délocalisée ?

Enfin, la dernière question qui a longtemps cristallisé les relations entre biochimistes et urgentistes, est : qui s'occupe de la maintenance de l'appareil et est-ce que la biologie délocalisée est dans tous les cas du domaine du biologiste et qui en est responsable ?

---

## **Biologie délocalisée : le point de vue de l'urgentiste**

En réalité, le temps de séjour aux urgences pour un patient donné dépend de nombreux facteurs : données issues du patient

(âge, pathologie, gravité) et autres variables : temps passé pour les examens radiologiques, intervention des autres spécialistes, raisonnement et prescription médicale et soins infirmiers, temps passé pour les résultats biologiques... Ce dernier paramètre peut être décomposé en différentes étapes : prescription médicale, prélèvements proprement dits, identification, étiquetage, acheminement, analyse en laboratoire central, validation technique et biologique, retour du résultat et interprétation, et finalement incorporation dans la démarche diagnostique ou thérapeutique. Certaines études ont montré que le temps d'analyse biologique (au laboratoire) proprement dit représente de 19 à 47 min, un délai variable selon les analyses demandées et l'activité (jour ou garde) [5]. De plus, la prescription d'un bilan biologique concerne une minorité des patients aux urgences. Pourtant, les urgentistes expriment souvent leur désapprobation quant au délai des résultats, perçu comme trop long.

### **Situations où la prise en charge ne dépend pas de la biologie**

C'est le cas d'une douleur thoracique évocatrice avec un ECG suggestif (sus-décalage du segment ST, SCA ST+), des examens biologiques (dont le dosage de la cTn) seront quand même prescrits. Mais, sans attendre le résultat, le patient sera soit orienté en cardiologie pour une coronarographie urgente soit une thrombolyse sera réalisée en structure d'urgence immédiatement.

### **Situations où la prise en charge dépend de la biologie**

En revanche, les situations cliniques où l'utilité de biologie délocalisée est intuitivement importante sont nombreuses et leur prévalence en structure d'urgence également (liste non exhaustive) : suspicion de SCA non ST+, ou la positivité d'une cTn confirme le diagnostic d'IDM (mais une négativité ne l'élimine pas !) Un dosage répété à H6, voire à seulement H3 avec les troponines de haute sensibilité, apporte un élément pronostique péjoratif, utile pour la stratégie thérapeutique (souvent plus « agressive ») ; dyspnée aiguë chez un patient âgé [6, 7].

De plus en plus de « petites » structures d'urgence hospitalières (souvent privées) n'ont pas de service de biologie proche et doivent collaborer avec des laboratoires centraux souvent éloignés, induisant des délais d'acheminement difficilement compatibles avec les urgences. La mise à disposition dans le service d'urgence d'un analyseur de biologie délocalisée permet de gagner un temps précieux [8].

## Biologie délocalisée : le point de vue du biologiste

La définition des analyses de biologie délocalisée a fait l'objet de plusieurs rédactions successives. Selon la norme ISO 22870, ce sont « toutes les analyses réalisées à proximité du patient ou à l'endroit où il se trouve dont le résultat peut entraîner une éventuelle modification des soins prodigués au patient ». Selon le rapport Ballereau, la biologie délocalisée est organisée et placée sous la responsabilité du biologiste responsable [9]. La biologie délocalisée concerne les examens de biologie médicale réalisés en dehors des laboratoires de biologie médicale. Elle concerne les examens réalisés soit dans les unités mobiles hospitalières (UMH), dans les services mobiles d'urgence et de réanimation (SMUR), dans les services de réanimation et de soins intensifs, ou les blocs opératoires. Dans tous les cas, ce sont des analyses de biologie médicale effectuées dans les établissements de soins par les médecins non biologistes ou le personnel soignant en dehors des locaux dédiés à la biologie médicale. Les analyses de biologie délocalisée sont différentes de celles relevant d'un acte infirmier (article R.4311-5, 39<sup>e</sup>, du Code de la santé) « recueil des données biologiques obtenues par des techniques à lecture instantanée comme : glucose, acétone, protéine, recherche de sang, pH dans l'urine : glycémie, cétonémie dans le sang.

Les analyses utilisables au chevet du patient sont essentiellement réalisées soit avec des analyseurs « miniaturisés » permettant une interprétation des résultats et intégrant idéalement un contrôle de qualité, soit des « bandelettes » à lecture subjective, quantitatifs ou semi-quantitatifs (par exemple : tests de diagnostic unitaire, tests rapides...). Les progrès technologiques actuels favorisent le développement de ces dispositifs [10]. Les principales caractéristiques de ces évolutions sont la robotisation, la miniaturisation, l'informatisation permettant la simplification de la démarche technique, l'accélération du temps d'analyse et la simplification de la maintenance.

Les critères de qualité de l'analyse sont fondamentaux : les performances analytiques du dispositif délocalisé doivent être proches de celles de l'analyseur de référence. De plus, les valeurs doivent être comparables de façon à interpréter correctement les variations des valeurs entre deux analyses successives. La robustesse des analyseurs « délocalisés » doit être importante et l'analyse doit être analytiquement « robuste » vis-à-vis des interférences analytiques notamment l'hémolyse (non quantifiable sur la plupart des dispositifs et malheureusement souvent trouvée dans les prélèvements réalisés en urgence). Le dispositif délocalisable doit être de conception et d'utilisation simple, nécessitant une formation « courte » pour

un personnel non formé aux techniques biologiques. Le cahier des charges d'un analyseur délocalisé idéal est rappelé sur le tableau I. En ce qui concerne plus spécialement les POCT « marqueurs cardiaques », les problèmes spécifiques sont principalement analytiques, l'absence de standardisation notamment des dosages de cTn se traduisant par une absence de concordance entre les valeurs des troponines délocalisées et celles des laboratoires centraux, source d'erreur d'interprétation. Ainsi, la concordance n'est pas parfaite même pour des dispositifs d'une même société en ce qui concerne le dosage de la cTn et l'utilisation du seuil décisionnel actuellement recommandé (99<sup>e</sup> percentile) [11]. Cependant, Hicks *et al.* insistent sur la nécessité d'un temps de retour des résultats de 1 heure, voire ½ heure (TAT : *turn around time*) : si ce délai ne peut être respecté, l'installation d'un dispositif délocalisé est recommandée (tableau II) [12]. Les dosages semi-quantitatifs ne sont pas recommandés dans le cadre des dosages des marqueurs cardiaques, leur fiabilité aux concentrations basses en Tnc étant moyenne. Une liste des principales caractéristiques des dispositifs délocalisables permettant le dosage des marqueurs cardiaques est résumée dans le tableau III. Enfin, il est important de rappeler que les dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie insiste sur l'apport diagnostique des troponines de haute sensibilité dont la définition analytique (CV < 10 % au 99<sup>e</sup> percentile) ne les rend malheureusement pas disponibles actuellement sur les appareils de biologie délocalisée.

**Tableau I** – Principales caractéristiques des analyseurs délocalisés (marqueurs cardiaques)

Qualité analytique équivalente à celle des analyseurs des laboratoires centraux (précision, justesse, interférences, etc.)
Sang total préférentiellement
Simplicité d'utilisation
Rapidité d'exécution (< 20 min)
Résultats quantitatifs (préférentiellement)
Contrôle qualité externe et interne
Conformité à la Norme NF EN ISO 22870 (responsabilité biologique)

**Tableau II** – Délai de rendu des analyses en fonction de leur importance clinique (d'après Casagrande [8])

<b>Analyses immédiates</b> Gaz du sang Électrolytes Lactate Hémoglobine/hématocrite Analyse urinaire élémentaire
<b>Analyses rapides (délai rendu &lt; 60 min)</b> Troponine I ou T Facteur natriurétique de type B (BNP) ou NT-proBNP D-dimères Temps de prothrombine Hormone ChorioGonadotrophique (HCG) C-réactive protéine Numération formule sanguine Procalcitonine Amylase/Lipase Analyse urinaire Liquide céphalo-rachidien (cytologie, biochimie, bactériologie)

**Tableau III** – Principales caractéristiques des analyseurs de biologie délocalisée pouvant réaliser les dosages des marqueurs cardiaques

Analyseur	Type	Dosage	Échantillon	Temps d'analyse	Tests réalisables
Stratus CS (Siemens)	Analyseur de paillasse	Immunométrie 2 sites	Plasma LiHep	15 min	CKMB Myoglobine Troponine I
i-Stat (Abbott)	Analyseur transportable	Immunométrie	Plasma/sang total	10 min	Troponine I
Triage Cardiac (Alere)	Analyseur transportable	Immunométrie	Plasma/sang total	10 à 15 min	Troponine I CKMB Myoglobine
Cardiac Reader (Roche)	Analyseur de paillasse	Immunométrie	Sang total LiHep	8 min 12 min 12 min	Myoglobine Troponine T NT-proBNP
AQT 90 (Radiometer)	Analyseur de paillasse	Immunométrie	Sang total	18 min	Troponine T ou I CKMB Myoglobine NT-proBNP

CKMB : fraction MB des CPK ; LiHep : héparinate de lithium ; EDTA : Éthylène Diamine Tétracétique (sel de potassium).

## Analyse de la littérature : exemple de l'IDM

Nous détaillons ici (liste non exhaustive) quelques études intéressantes sur la prise en charge des patients suspects d'IDM.

### Résultats des travaux observationnels

En 1996, Parvin a comparé sur presque 5 000 patients, le temps de passage aux urgences avant et après la mise en place de la biologie délocalisée (ionogramme, glycémie et urée) au département d'urgence. Le délai médian n'était pas modifié, même pour les DT (152 *versus* 172 min avec la biologie délocalisée) [13, 14]. Sur une série de 60 patients avec douleur thoracique suspecte de SCA, Di Serio *et al.* [15] démontrent que le temps pour obtenir le résultat (cTnI, myoglobine, CPK-MB) avec la biologie délocalisée (TriageMeter®, Biosite/Alere) était diminué significativement de 27 *versus* 83 min avec le dosage au laboratoire central. En revanche, cette étude n'apportait pas d'argument pour démontrer que la biologie délocalisée améliorait le pronostic du patient à court ou moyen terme. Lee-Lewandrowski [16] *et al.* ont évalué 369 patients consultant aux urgences avant et après mise en place de la biologie délocalisée : glycémie, h-CG, CPK-MB et cTnI (Spectral Diagnostics, Stratus®). En moyenne, le temps pour obtenir le résultat avec la biologie délocalisée était diminué de 87 %, avec un temps diminué de passage aux urgences de 41 min ( $p = 0,006$ ). La satisfaction des cliniciens passait de 2,0 (sur une échelle de 1 : peu satisfait à 5 : très satisfait) à 4,3 après la mise en place de l'appareil de biochimie délocalisée. Loten *et al.* [17] n'ont pas réussi à démontrer un gain de temps par le dosage de cTnI par une méthode délocalisée (i-STAT®, Abbott) chez plus de 900 patients suspects de SCA non ST+ dans deux services d'urgences australiens. Cependant, la méthodologie de l'étude était très discutable (problème de randomisation). Singer *et al.* [18] ont montré, chez des patients avec DT suspecte de SCA, dans une étude avant ( $n = 232$ ) et après ( $n = 134$ ) que l'introduction d'un appareil de biologie délocalisé (Stratus SC®, Siemens) permettait de réduire de façon majeure le temps entre la prescription du dosage et le résultat (15 *versus* 83 minutes), et la durée de séjour aux urgences (5,2 h *versus* 5,8 h), tout en conservant une excellente sensibilité (100 %) et spécificité (96 %), par rapport aux données issues du laboratoire central. Ordoñez-Llanos *et al.* [19] ont montré dans une étude prospective (1 410 patients suspects de SCA) que l'association myoglobine + cTnT avait le même pouvoir prédictif des complications cardiovasculaires qu'elle soit dosée aux urgences (POCT par la méthode Cardiac reader®, Roche) ou au laboratoire central. Un résultat confirmé par Collinson *et al.* [20] sur un travail réalisé en unité de soins intensifs de cardiologie (USIC). Les performances diagnostiques des deux tests étaient identiques. Les 263 patients randomisés entre POCT

(Cardiac T<sup>®</sup>, Roche) et dosage au laboratoire central (Elecsys<sup>®</sup>, Roche) ont eu la même mortalité. Dans le sous-groupe (n = 64) des patients non admis, il existait une réduction significative de la durée d'hospitalisation en soins intensifs (145 *versus* 80 h) et à l'hôpital (209 h *versus* 150 h) pour les patients randomisés dans le groupe POCT. Apple *et al.* suggèrent dans une étude de type avant (n = 271) et après (n = 274) que la mise en place d'un appareil de biologie délocalisée (Stratus CS<sup>®</sup>, Dade Behring) diminue le temps de rendu du résultat de cTnI au clinicien (médiane de 76 avant *versus* 20 minutes après ; p < 0,001) et les coûts de 25 % [21]. Venge *et al.* ont réalisé la plus grande étude multicentrique à ce jour chez 1 069 patients suspects de SCA et n'ont cependant pas réussi à démontrer l'intérêt d'un dosage précoce et délocalisé de la cTnI (i-STAT<sup>®</sup>, Abbott) : l'analyseur délocalisé était moins sensible dans la prédiction des événements défavorables que les dosages réalisés au laboratoire central [22]. Lee-Lewandrowski ont comparé les résultats donnés par un automate de laboratoire central (Elecsys<sup>®</sup>, Roche), par rapport à ceux obtenus de deux méthodes de POCT (Triage<sup>®</sup> de Inverness et i-STAT<sup>®</sup>, Abbott), chez 204 patients suspects de SCA aux urgences, dont 22 avec IDM confirmés. La méthode automatisée de dosage de cTnT avait une meilleure sensibilité (0,88 *versus* 0,55, 0,63 respectivement) que les deux POCT, même si l'aire sous la courbe des trois méthodes était identique (0,87 *versus* 0,80, 0,88 respectivement) [23]. Dans une étude multicentrique incluant 1 125 patients, Collinson *et al.* n'ont pas démontré l'intérêt de l'association de trois biomarqueurs dosés par une méthode POCT (TnIc, myoglobine, CKMB réalisé sur Stratus CS, Siemens) par rapport à la cTn seule [24].

## Résultats des études randomisées

À notre connaissance, quatre études d'impact méthodologiquement correctes ont été publiées. Ces travaux sont résumés schématiquement sur le tableau IV et donnent des résultats plutôt encourageants, mais contrastés.

---

## Conclusion

La biologie délocalisée et sa mise en place nécessitent une collaboration étroite entre cliniciens et biologistes. Elle est intuitivement très séduisante pour un urgentiste prenant en charge les patients avec douleurs thoraciques suspectes de SCA. Son besoin est réel dans certaines situations organisationnelles et institutionnelles. Plusieurs études sérieuses méthodologiquement ont démontré son intérêt. Néanmoins, d'autres évaluations et travaux scientifiques sont encore nécessaires pour en préciser la place, ses avantages et ses limites.

**Tableau IV** – Résumé des caractéristiques des études d'impact

Nom [référence]	Type de machine	N patients (N SCA)	Résultats principaux
Renaud [25]	Stratus SC, DadeBehring	860 (113 SCA)	Diminution du temps entre la prise de sang et la cTnI (38 <i>vs.</i> 109 min) et entre l'admission et la prescription des médicaments anti-ischémiques (151 <i>vs.</i> 198 min) ; mais temps de passage identique (309 <i>vs.</i> 307 min)
Ryan [26]	i-STAT, Abbott	2 000	Pas de différence sur le temps médian, de retour à domicile ou celui de transfert dans une autre unité
Collisson [24]	Siemens Stratus	1 125 (90 SCA)	Augmentation des patients sortis directement (54 <i>vs.</i> 40 %)
Than [27]	Triage, CardioProfiler, Alere	3 582 (421 complications cardiaques)	Sensibilité de ce protocole clinico-biologique de 99,3 % (3 complications cardiaques ratées)

## Références

1. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT (2010) Statistical Evaluation of a Biomarker. *Anesthesiology* 112: 1023-40
2. Biomarkers Definitions Working Group (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69: 89-95
3. Longrois D, Agavrioloia M, Devaux Y, Mertes PM (2009) Commentaires sur quelques problèmes méthodologiques liés à l'utilisation des biomarqueurs biologiques dans la recherche et la pratique cliniques. *Ann Fr Anesth Reanim* 28: 473-81
4. Nichols JH, Christenson RH, Clarke W, *et al.* (2007) The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guideline: evidence-based practice for point-of-care testing. *Clin Chim Acta* 379: 14-28
5. Roubille M, Szymanowicz A, Cartier B, *et al.* (2010) Étude sur les délais de rendu de résultats d'examens biologiques demandés en urgence dans les laboratoires hospitaliers. *Ann Biol Clin (Paris)* 68: 741-6
6. Ray P, Birolleau S, Lefort Y, *et al.* (2006) Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care* 10: R82
7. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, *et al.* (2010) Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. *JAMA* 303: 739-46
8. Casagrande I (2010) Point-of-care testing in critical care: the clinician's point of view. *Clin Chem Lab Med* 48: 931-4
9. Ordonnance 2010-49 relative à la Biologie médicale. JO du 15/01/2010
10. Plebani M, Lippi G (2010) Is laboratory medicine a dying profession? Blessed are those who have not seen and yet have believed. *Clin Biochem* 43: 939-41



11. Singh J, Akbar MS (2009) Discordance of cardiac troponin I assays on the point of care i-Stat and Architect assays from Abbott Diagnostics. *Clin Chim Acta* 403: 250-60
12. Hicks JM, Haeckel R, Price CP, *et al.* (2001) Recommendations and opinions for the use of point-of-care testing for hospitals and primary care: summary of a 1999 symposium. *Clin Chim Acta* 303: 1-17
13. Parvin CA, Lo SF, Deuser SM, *et al.* (1996) Impact of point-of-care testing on patients' length of stay in a large emergency department. *Clin Chem* 42: 711-7
14. Kendall J, Reeves B, Clancy M (1998) Point of care testing: randomised controlled trial of clinical outcome. *BMJ* 316: 1052-7
15. Di Serio F, Antonelli G, Trerotoli P, *et al.* (2003) Appropriateness of point-of-care testing (POCT) in an emergency department. *Clin Chim Acta* 333: 185-9
16. Lee-Lewandrowski E, Corboy D, Lewandrowski K (2003) Implementation of a point-of-care satellite laboratory in the emergency department of an academic medical center. Impact on test turnaround time and patient emergency department length of stay. *Arch Pathol Lab Med* 127: 456-60
17. Loten C, Attia J, Hullick C, *et al.* (2010) Point of care troponin decreases time in the emergency department for patients with possible acute coronary syndrome: a randomised controlled trial. *Emerg Med J* 27: 194-8
18. Singer AJ, Ardise J, Gulla J, Cangro J (2005) Point-of-care testing reduces length of stay in emergency department chest pain patients *Ann Emerg Med* 45: 587-91
19. Ordóñez-Llanos J, Santaló-Bel M, Mercé-Muntañola J, *et al.* (2006) Risk stratification of chest pain patients by point-of-care cardiac troponin T and myoglobin measured in the emergency department. *Clin Chim Acta* 365: 93-7
20. Collinson PO, John C, Lynch S, *et al.* (2004) A prospective randomized controlled trial of point-of-care testing on the coronary care unit. *Ann Clin Biochem* 41: 397-404
21. Apple FS, Chung AY, Kogut ME, *et al.* (2006) Decreased patient charges following implementation of point-of-care cardiac troponin monitoring in acute coronary syndrome patients in a community hospital cardiology unit. *Clin Chim Acta* 370: 191-5
22. Venge P, Ohberg C, Flodin M, Lindahl B (2010) Early and late outcome prediction of death in the emergency room setting by point-of-care and laboratory assays of cardiac troponin I. *Am Heart J* 160: 835-41
23. Lee-Lewandrowski E, Januzzi JL Jr, Grisson R, *et al.* (2011) Evaluation of first-draw whole blood, point-of-care cardiac markers in the context of the universal definition of myocardial infarction: a comparison of a multimarker panel to troponin alone and to testing in the central laboratory. *Arch Pathol Lab Med* 135: 459-63
24. Collinson P, Goodacre S, Gaze D, Gray A (2011) On the behalf of the RATPAC Research Team. Very early diagnosis of chest pain by POCT: comparison of the diagnostic efficiency of panel cardiac marker compared with troponin measurement alone in the RATPAC trial. *Heart* 2011
25. Renaud B, Maison P, Ngako A, *et al.* (2008) Impact of point-of-care testing in the emergency department evaluation and treatment of patients with suspected acute coronary syndromes. *Acad Emerg Med* 15: 216-24
26. Ryan RJ, Lindsell CJ, Hollander JE, *et al.* (2009) A multicenter randomized controlled trial comparing central laboratory and point-of-care cardiac marker testing strategies: the Disposition Impacted by Serial Point of Care Markers in Acute Coronary Syndromes (DISPO-ACS) trial. *Ann Emerg Med* 53: 321-8
27. Than M, Cullen L, Reid CM, *et al.* (2011) A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 377: 1077-84

## Introduction

L'apparition de dispositifs automatiques portatifs permettant le dosage rapide et délocalisé de biomarqueurs a rendu possible leur utilisation en médecine pré-hospitalière. Contrairement à leur utilisation intra-hospitalière, notamment dans les services d'urgences, il n'existe que peu d'études cliniques ayant évalué l'intérêt d'un dosage pré-hospitalier des marqueurs biologiques. Environ 30 % des SMUR français ont à leur disposition de la biologie délocalisée. Le dosage très précoce dès la phase pré-hospitalière d'un biomarqueur présente deux intérêts potentiels : une aide au diagnostic et une aide à l'orientation. L'intérêt pronostique du dosage d'un biomarqueur n'est pour l'instant pas établi dans le contexte pré-hospitalier. Pour être utile en pré-hospitalier, un biomarqueur doit pouvoir être dosé rapidement. Une limitation importante de l'utilité de certains biomarqueurs est liée au délai très bref entre l'événement clinique (dyspnée, douleur thoracique...) et le dosage effectif. Ainsi, un résultat négatif peut être non informatif et ne préjuge pas toujours de l'absence de la pathologie recherchée. La pertinence de l'indication du dosage d'un biomarqueur et l'interprétation de la valeur mesurée ne peuvent se faire qu'en ayant une connaissance précise des données de cinétique de ces marqueurs. Ainsi, un patient présentant une occlusion coronaire et donc un syndrome coronarien le plus souvent avec sus-décalage du segment ST sur l'électrocardiogramme aura des marqueurs biologiques de l'ischémie myocardique négatifs si les prélèvements sont faits dans les quelques minutes suivant l'événement thrombotique coronaire, situation non exceptionnelle dans le contexte de l'urgence pré-hospitalière. Dans ce contexte, la question importante que le clinicien doit donc se poser avant tout dosage d'un biomarqueur est : le résultat, quel qu'il soit, va-t-il modifier soit la prise en charge thérapeutique, soit l'orientation du patient ?

X. Combes (✉), D. Serrano, SAMU 974, Hôpital Félix Guyon, 97405 Saint-Denis de la Réunion Cedex

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*  
ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012

## Marqueurs diagnostiques

### Marqueur de l'ischémie myocardique

Plusieurs situations cliniques rencontrées en pré-hospitalier doivent faire discuter l'intérêt ou pas du dosage des marqueurs de l'ischémie myocardique. Lorsqu'un patient est pris en charge par une équipe pré-hospitalière qui pose de manière certaine le diagnostic de SCA ST+, tout dosage biologique pré-hospitalier est inutile, voire délétère, car pouvant être consommateur d'un temps précieux. Ni la thérapeutique (désobstruction coronaire mécanique ou pharmacologique), ni l'orientation ne seront impactées par un dosage pré-hospitalier d'un biomarqueur de l'ischémie myocardique, de surcroît souvent négatif dans cette phase précoce. Quelques études ont ainsi rapporté le faible intérêt diagnostique du dosage pré-hospitalier des marqueurs biologiques de l'ischémie myocardique, ces tests ayant une spécificité élevée mais une très faible sensibilité [1-3]. Ainsi, un dosage dans les trois premières heures d'une douleur thoracique ne semble pas pertinent et c'est l'analyse des facteurs de risque cardiovasculaire, des symptômes présentés et de l'ECG qui doivent conduire à la décision thérapeutique et à l'orientation du patient.

L'intérêt du dosage d'un biomarqueur de l'ischémie myocardique est en revanche plus élevé en cas de douleur thoracique prolongée, d'autant plus que l'ECG est peu contributif et que le patient présente peu de facteurs de risque cardiovasculaire. Dans une situation diamétralement opposée à celle précédemment décrite, où un patient serait vu plus de douze heures après le début d'une douleur thoracique atypique mais constante avec un ECG non modifié ou peu contributif, un dosage négatif de la troponine aurait un poids important pour la décision d'orientation du patient : soit vers une structure d'urgence, ou même de laisser le patient au domicile avec orientation différé vers un médecin de ville pour la poursuite de l'enquête étiologique.

L'apparition récente des dosages hypersensibles ou ultrasensibles des troponines permettra d'améliorer la sensibilité du test avec un risque non négligeable d'entraîner une perte importante de spécificité avec une augmentation du nombre de faux positifs [4]. Ces dosages ne sont pas à ce jour disponibles en pré-hospitalier.

### Marqueur de l'insuffisance cardiaque

Il existe plusieurs biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque qui font partie de la famille des peptides natriurétiques. Les deux principalement utilisés sont le BNP et le NT-proBNP. Il existe pour

ces marqueurs une abondante littérature concernant des patients pris en charge au service des urgences et en soins intensifs [5, 6]. Il est clair que le dosage rapide de ces marqueurs présente, au moins en théorie, un intérêt diagnostique et donc thérapeutique chez des patients pris en charge pour une dyspnée aiguë en médecine d'urgence pré-hospitalière. Ces marqueurs ont comme grand intérêt une cinétique d'élévation très rapide en cas d'insuffisance cardiaque aiguë. De façon exceptionnelle, un taux de BNP peut être faussement négatif dans le cas d'un OAPc « flash » suraigu, vu très tôt par l'équipe SMUR.

Ces biomarqueurs permettent ainsi de rapporter à une cause cardiaque une dyspnée dont les caractéristiques peuvent être atypiques. *A contrario*, certains patients peuvent présenter un tableau semblant typique d'OAP cardiogénique et un résultat négatif pourra rétablir un diagnostic vers une origine pulmonaire (pneumopathie bilatérale par exemple). Une seule étude a rapporté la faisabilité et l'intérêt de la mesure du BNP en pré-hospitalier [7]. Dans ce travail portant sur un petit collectif de 50 patients dyspnéiques, le dosage du BNP permettait de corriger un diagnostic chez 70 % d'entre eux. La mesure du BNP par une équipe SMUR, chez un patient pris en charge pour une dyspnée aiguë, est régulièrement réalisée par certaines équipes. Si l'intérêt de cette mesure précoce semble élevé, aucune étude clinique n'a réellement mesuré l'impact d'un dosage pré-hospitalier sur le devenir des patients. Il faudra certainement des études complémentaires interventionnelles pour préciser les populations de patients pour lesquelles un dosage précoce pré-hospitalier du BNP ou du NT-proBNP est le plus intéressant.

## Marqueur de la maladie thromboembolique

Il n'existe aucune expérience rapportée de l'utilisation pré-hospitalière des marqueurs biologiques de la maladie thromboembolique. Même si des dosages fiables et rapides devenaient disponibles, on conçoit mal l'intérêt d'un dosage pré-hospitalier qui ne modifierait en soi ni l'orientation ni la mise en route de thérapeutiques qui, à part la thrombolyse pour embolie pulmonaire grave, ne sont jamais à débiter de manière immédiate avant confirmation diagnostique.

## Marqueurs pronostiques

### Marqueur du sepsis et du traumatisme sévère

Une étude récente rétrospective a souligné l'intérêt pronostique d'une valeur élevée de lactate prélevé en pré-hospitalier [8]. On peut s'interroger sur le réel impact de ce type d'étude sur la pratique quotidienne. En effet, l'orientation des patients traumatisés graves se fait sur des critères essentiellement cliniques et il n'est pas certain qu'un dosage de lactate pré-hospitalier ait un quelconque impact sur la décision d'orientation.

### Perspectives et conclusion

Les possibilités techniques récentes permettant de réaliser de manière rapide et délocalisée un certain nombre de dosages de marqueurs biologiques laissent entrevoir un intérêt à un dosage très précoce en pré-hospitalier (BNP). Néanmoins, une des particularités de la prise en charge pré-hospitalière réside dans le fait que les patients sont pris en charge de manière très précoce par rapport au début d'un épisode clinique aigu. Ce paramètre est un obstacle à l'utilisation de certains biomarqueurs actuellement disponibles, notamment dans le cadre de l'ischémie myocardique (troponine). Une évolution vers un dosage de marqueurs plus précoce et donc plus sensible pourrait accroître l'intérêt du dosage pré-hospitalier de ces marqueurs. Des études larges d'impact (sur la thérapeutique et/ou l'orientation) réalisées uniquement avec des dosages pré-hospitaliers restent à mener pour préciser l'intérêt du dosage très précoce de ces biomarqueurs.

### Références

1. Gust R, Gust A, Bottiger BW, *et al.* (1998) Bedside troponin T testing is not useful for early out-of-hospital diagnosis of myocardial infarction. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 414-7
2. Schuchert A, Hamm C, Scholz J, *et al.* (1999) Prehospital testing for troponin T in patients with suspected acute myocardial infarction. *Am Heart J* 13: 45-8
3. Sorensen JT, Terkelsen CJ, Steengaard C, *et al.* (2011) Prehospital troponin T testing in the diagnosis and triage of patients with suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 107: 1436-40
4. Keller T, Zeller T, Peetz D, *et al.* (2009) Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 361: 868-77
5. Lam LL, Cameron PA, Schneider HG, *et al.* (2010) Meta-analysis: effect of B-type natriuretic peptide testing on clinical outcomes in patients with acute dyspnea in the emergency setting. *Ann Intern Med.* 153: 728-35

6. Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, *et al.* (2005) The use of B-type natriuretic peptide in the management of elderly patients with acute dyspnoea. *J Intern Med* 258: 77-85
7. Teboul A, Gaffinel A, Meune C, *et al.* (2004) Management of acute dyspnoea: use and feasibility of brain natriuretic peptide (BNP) assay in the prehospital setting. *Resuscitation* 61: 91-6
8. Guyette F, Suffoletto B, Castillo JL, *et al.* (2011) Prehospital serum lactate as a predictor of outcomes in trauma patients: a retrospective observational study. *J Trauma* 70: 782-6

C. GRAS-LE GUEN, B. VRIGNAUD, K. LEVIEUX,  
J. LALANDE, J. HUMBERT, E. LAUNAY

---

## Introduction

L'utilisation des biomarqueurs en pédiatrie est une pratique ancienne et courante. En effet, le manque de spécificité des signes cliniques chez l'enfant, en particulier d'âge préverbal, rend parfois peu informatif l'examen clinique. Les notions de céphalées, photophobies, douleurs lombaires, thoraciques ou encore de courbatures par exemple sont autant d'éléments d'orientation précieux chez le sujet adulte, mais qui font défaut chez le jeune enfant. Il est classique de constater que la sémiologie est d'autant moins évidente que l'enfant est jeune, l'examen dans les premiers mois de vie étant particulièrement difficile. On conçoit dans ce contexte l'importance que peuvent revêtir les biomarqueurs, qui sont utilisés comme des « compléments » diagnostiques de l'examen clinique et apportent au clinicien au lit du malade une aide précieuse au quotidien. Le domaine où les biomarqueurs sont le plus utilisés en pédiatrie est celui de la pathologie infectieuse, même si des applications en matière de traumatismes crâniens (TC) ou de dysfonctionnement rénal commencent à apparaître. Nous allons passer en revue les indications d'utilisation des biomarqueurs les plus pertinentes aux urgences pédiatriques ainsi que les principes d'interprétation des résultats.

---

## Biomarqueurs et fièvre sans point d'appel

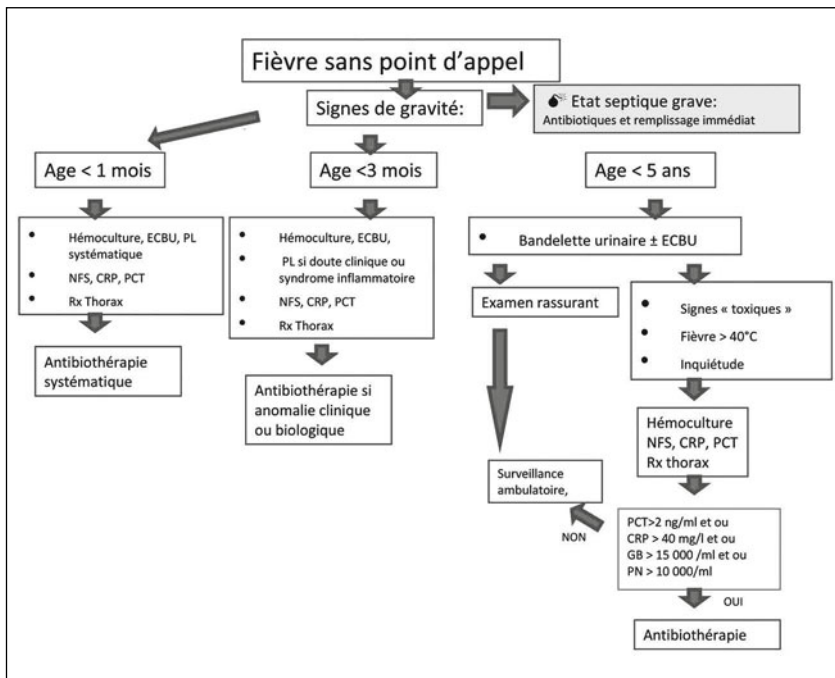
Les enfants de moins de 5 ans consultant pour une fièvre isolée (20 % des enfants fébriles) constituent un défi quotidien pour le

---

C. Gras-Le Guen (✉), B. Vrignaud, K. Levieux, J. Lalande, J. Humbert, E. Launay, Service des urgences pédiatriques, Hôpital Mère-Enfant, 38, boulevard Jean-Monnet 44093 Nantes Cedex 1

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*  
ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012

médecin qui doit identifier parmi eux les 7 % porteurs d'une infection bactérienne sévère (IBS) et justifiant d'une antibiothérapie urgente [1]. En pratique, un bilan inflammatoire et une bandelette urinaire sont réalisés chez les nourrissons fébriles qui présentent des critères cliniques suggérant leur risque d'IBS (fièvre prolongée et/ou mal tolérée et/ou présence de frissons) (fig. 1). Les performances de biomarqueurs inflammatoires ont été largement étudiées : ces différentes études montrent que les sensibilités et les spécificités du nombre de globules blancs sont médiocres alors que celles de la procalcitonine (PCT) et de la C-réactive protéine (CRP) sont meilleures. Une des pistes consiste à combiner plusieurs tests diagnostiques entre eux afin d'augmenter la valeur diagnostique du score ainsi constitué [2, 3]. Un nouvel outil diagnostique baptisé Labscore a été ainsi développé. Il combine les résultats de la bandelette urinaire, du dosage sérique de la CRP et de celui de la PCT. Des travaux de construction et de validation interne ont montré que le score avait une sensibilité de 94 %, une spécificité de 80 %, une valeur prédictive positive de 60 % et négative de 97 %. Les résultats de l'étude de validation externe indiquent des valeurs de rapport de vraisemblance positif (5,1) et négatif (0,17) permettant de prédire une probabilité post-test d'IBS de 4 % si le score est négatif et de 60 % si le score est positif (probabilité pré-test d'IBS



**Fig. 1** – Proposition d'utilisation selon l'âge des biomarqueurs dans la prise en charge de l'enfant porteur d'une fièvre isolée aux urgences.



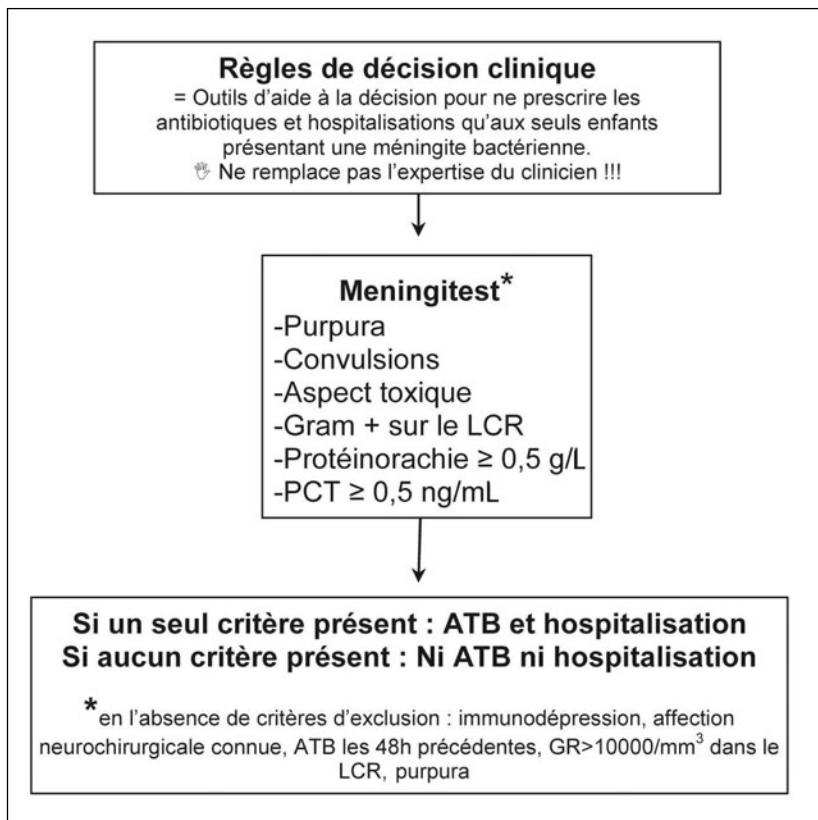
de 22 %). Son utilisation permettrait de diminuer les examens complémentaires et les antibiothérapies inutiles chez les enfants ayant un score bas. Selon les auteurs, si le score avait été utilisé sur leur population, il aurait permis une baisse de 50 % des prescriptions d'antibiotiques [4]. Il est maintenant prévu de réaliser un essai interventionnel d'impact pour montrer que les nourrissons qui consultent aux urgences pour fièvre pourraient bénéficier de son utilisation en permettant de réserver l'antibiothérapie aux seuls enfants porteurs d'une IBS.

## Biomarqueurs et méningites

Les méningites aiguës bactériennes ne représentent que 4 à 6 % des méningites de l'enfant. Cependant, il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique car potentiellement à l'origine de séquelles neurologiques graves voire de décès. Il est donc nécessaire que l'outil diagnostique élaboré ait une sensibilité de 100 % pour les méningites bactériennes. Par ailleurs, distinguer les méningites bactériennes et virales permet d'éviter des antibiothérapies et des hospitalisations inutiles. Aucun critère clinique ou biologique utilisé seul ne permet d'obtenir une sensibilité de 100 % avec une bonne spécificité, pour la distinction des méningites bactériennes ou virales. Plusieurs équipes ont proposé de combiner des facteurs cliniques et biologiques (sanguin ou du LCR) dans des règles de décision clinique, applicables dans les services d'urgences, afin d'augmenter le pouvoir discriminant du score constitué et de guider le praticien [5].

Le *bacterial meningitis score* (BMS) proposé par Nigrovic *et al.* [6], préconise un traitement ambulatoire sans antibiotique en présence de tous les paramètres suivants : absence de convulsion, neutrophiles sanguins  $< 10\,000/\text{mm}^3$ , négativité du Gram sur le LCR, neutrophiles du LCR  $< 1\,000/\text{mm}^3$ , protéinorachie  $< 0,8\text{ g/L}$ . Les performances de ce test montrent une sensibilité de 98,3 % [IC 95 % : 94,2-99,8] et une spécificité de 99,6 % [IC 95 % : 98,9-99,8], mais quelques patients n'étaient pas détectés. Une amélioration du BMS a ensuite été proposée par Dubos *et al.* [7], en y introduisant notamment la PCT, afin de permettre de rattraper les « faux négatifs ». La PCT est un des meilleurs paramètres biologiques pour différencier aux urgences les enfants avec des méningites bactériennes et virales avec une aire sous la courbe ROC à 0,95. Le Meningitest® préconise un traitement ambulatoire sans antibiothérapie en présence de tous les paramètres suivants : absence de convulsion, de purpura ou d'aspect toxique, PCT  $< 0,5\text{ ng/mL}$  (sensibilité 99 % [IC 95 % : 94-100]), négativité du

Gram du LCR, protéinorachie  $< 0,5$  g/L (fig. 2). Cette règle permet de distinguer aux urgences les enfants atteints de méningites bactériennes de ceux atteints de méningites virales avec une sensibilité de 100 % [IC 95 % : 78-100] sur les populations de construction, de validation interne [IC 95 % : 65-100] et de validation externe [IC 95 % : 96-100] et une spécificité respectivement de 62, 51 et 37 %. Ces règles de décision clinique intégrant l'utilisation de la PCT aident le clinicien. Une validation des performances de ces deux règles par d'autres travaux multicentriques prospectifs est nécessaire avant la généralisation de leur utilisation [8].



**Fig. 2** – Utilisation du Meningitest® comme aide à la prescription d'antibiotiques dans les méningites de l'enfant âgé de plus d'1 mois.

## Biomarqueurs et infections ostéoarticulaires

La suspicion d'infection ostéoarticulaire de l'enfant doit avant tout être clinique. Toute douleur de membres ou d'articulations accompagnée de fièvre doit faire suspecter une infection

ostéoarticulaire en premier lieu surtout s'il s'agit d'un premier épisode. L'imagerie permet de mettre en évidence une anomalie du signal osseux (scintigraphie ou IRM) mais est difficilement réalisable en urgence. Le diagnostic de certitude repose sur la positivité de la culture du liquide articulaire, de la ponction osseuse voire de l'hémoculture mais avec un rendement variable. Les tests de laboratoire peuvent donc aider à la clinique dans des situations plus équivoques pour distinguer une infection bactérienne et guider le traitement [9].

## Numération formule sanguine

L'hyperleucocytose est un marqueur peu sensible et peu spécifique d'infection ostéoarticulaire. En 1994, Unkila-Kallio *et al.* ont évalué les marqueurs inflammatoires chez 44 enfants avec une ostéomyélite aiguë hémotogène documentée bactériologiquement. Seulement 34 % des enfants avaient une hyperleucocytose supérieure à 12 000/mm<sup>3</sup> [10]. En 2011, dans une revue de 18 articles sur les infections ostéoarticulaires de l'enfant, Harris *et al.* ont également retrouvé une faible sensibilité (15 à 58 %) de l'hyperleucocytose (>15 000/mm<sup>3</sup>) [11]. L'intérêt de la NFS est en revanche celui du diagnostic différentiel avec certaines hémopathies (leucémies) pouvant se présenter sous la forme de douleurs des os longs avec de la fièvre.

## Vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation est un marqueur peu spécifique d'inflammation qui peut être influencée par de nombreuses situations (âge, anémie, obésité...). Dans la revue de Harris *et al.*, il apparaissait qu'une VS supérieure à 35 à la première avait une bonne sensibilité (70 à 100 %) pour le diagnostic d'infection ostéoarticulaire [11]. En 2010, l'équipe finlandaise de Peltola mettait en évidence que 94 % de 265 enfants avec une infection ostéoarticulaire documentée avaient une VS supérieure à 20 [12]. En 2004, Kocher *et al.* ont mis au point une règle de prédiction clinique pour différencier synovite aiguë transitoire de hanche et arthrite septique. La présence des critères suivants : refus de l'appui, fièvre supérieure à 38,5 °C, globules blancs supérieurs à 12 000/mm<sup>3</sup> et VS supérieure à 40 mm/h, permettait de retenir le diagnostic d'arthrite septique avec une probabilité de 93,1 % [13].

## CRP

L'équipe de Peltola a également montré que sur ces 265 enfants, 95 % avaient une CRP supérieure à 20. La combinaison de la CRP et de la VS permettait d'atteindre une sensibilité de 98 % pour le diagnostic d'infection ostéoarticulaire [12]. En 2011, Hariharan *et al.* ont montré dans une étude réalisée aux urgences chez les patients adultes que la sensibilité de la CRP supérieure à 20 était de 92 % [14]. En 2011, Singhal *et al.* ont étudié les facteurs discriminants pour différencier arthrite de hanche et synovite aiguë transitoire. En analyse univariée, il apparaissait que la CRP était le meilleur facteur de risque indépendant d'arthrite septique (odds ratio 30,6 ;  $p < 0,001$ ) [15].

## PCT

Il existe peu d'études sur l'intérêt de la PCT dans le diagnostic de l'infection ostéoarticulaire de l'enfant. En 2005, Butbul-Aviel *et al.* ont étudié la PCT chez 44 enfants avec boiterie fébrile, 7 enfants (58,3 %) avec ostéomyélite avaient une PCT  $\geq 0,5$  contre seulement 3 (27,2 %) avec arthrite septique. La PCT apparaissait cependant très spécifique puisqu'aucun des enfants avec infection ostéoarticulaire n'avait une PCT  $\geq 0,5$  ng/mL [16].

En conclusion, la VS et la CRP, dans un contexte de suspicion clinique d'infection ostéoarticulaire, sont des marqueurs sensibles mais peu spécifiques. À l'inverse, la PCT est peu sensible mais spécifique. Aucune étude à ce jour n'a été publiée sur la valeur diagnostique d'une combinaison de la CRP et de la PCT.

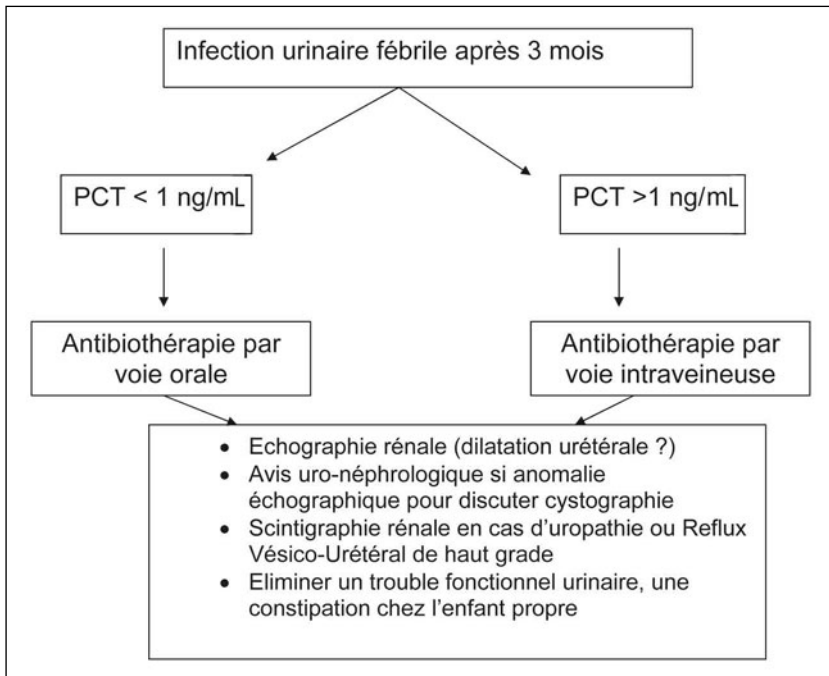
---

## Biomarqueurs et pathologies urinaires

Les infections urinaires hautes sont la cause la plus fréquente d'infections bactériennes sévères chez l'enfant. Les premières infections urinaires fébriles révèlent un reflux vésico-urétéral (RVU) de haut grade chez environ 15 % des enfants, dont seuls 20 à 30 % sont diagnostiqués au décours de la première pyélonéphrite. La précocité de ce diagnostic est pourtant importante afin d'instituer un traitement efficace (médical ou chirurgical) de prévention des infections récidivantes, responsables d'altération du parenchyme rénal.

Ainsi, il a été montré que le taux de PCT lors d'une pyélonéphrite était un marqueur prédictif de reflux vésico-urétéral de haut grade

( $\geq 3$ ). S. Leroy *et al.* ont mis au point une règle de décision clinique proposant de ne réaliser une cystographie qu'en cas de dilatation urétérale et PCT  $\geq 0,17$  ng/mL ou en l'absence de dilatation urétérale, uniquement en cas de PCT  $\geq 0,63$  ng/mL [17]. Cette approche permet en effet de ne réaliser de cystographie que chez les enfants les plus à risque de reflux vésico-urétéral de haut grade. La sensibilité était correcte de 83 % [IC 95 % : 71-91] et une spécificité insuffisante de 43 % [IC 95 % : 38-47] [18]. La stratégie consistant à réaliser une cystographie en fonction du taux de PCT lors d'un premier épisode permet d'éviter 50 % d'exams qui n'auraient pas modifié la prise en charge ultérieure. L'étude récente de validation externe de cette règle de décision clinique retrouve une sensibilité moindre de 64 % [IC 95 % : 50-70] et une spécificité identique de 46 % [IC 95 % : 41-52]. Les auteurs suggèrent une différence dans la population de l'étude de validation externe où les dosages de PCT ont été réalisés plus tôt par rapport au début des symptômes que lors de l'étude princeps [19]. La figure 3 illustre l'utilisation potentielle de la PCT dans ce domaine à partir de notre expérience.



**Fig. 3** – Exemple d'utilisation des biomarqueurs dans la prise en charge des infections urinaires fébriles de l'enfant au CHU de Nantes.

Par ailleurs, différents autres biomarqueurs rénaux sanguins et urinaires (*Neutrophile Gelatinase Associated Lipocalin* (NGAL), IL 18, *Kidney Injury Molecule 1* (KIM1), *Liver-Type Fatty Acid Binding Proteins* (L-FABP), cystatine C, bêta 2 microglobuline) sont à l'étude actuellement. Le but de ces biomarqueurs est de diagnostiquer précocement (avant l'élévation de la créatininémie) des lésions rénales aiguës, afin d'adapter la prise en charge. Leurs modifications selon les différentes situations pathologiques sont encore floues, en particulier en ce qui concerne les infections bactériennes et les néphropathies chroniques [20, 21].

---

## Biomarqueurs et infections respiratoires

Les études concernant la valeur diagnostique de différents biomarqueurs dans les pneumopathies aiguës communautaires présentent des résultats souvent discordants et d'interprétation difficile, du fait de la difficulté à identifier précisément une pneumopathie comme d'origine bactérienne ou virale, faute de critère diagnostique formel. En règle générale, la PCT présente une sensibilité plus grande que celle de la CRP ou de l'hyperleucocytose, mais une spécificité médiocre [22-24]. En revanche, il a été montré qu'une élévation de la PCT au-delà de 4 ng/mL était un argument très en faveur d'une bactériémie associée (9 enfants sur 10 dans une cohorte d'enfants à l'hôpital Saint-Vincent de Paul à Paris) [22]. Cette notion a été confirmée dans une étude menée à partir d'une cohorte de 159 enfants au Brésil [25], mais aussi chez 925 adultes qui présentaient une pneumopathie aiguë [26]. Il existe également aujourd'hui des arguments pour montrer que la PCT peut également être utilisée comme un marqueur pronostique prédictif de réponse au traitement antibiotique, la baisse rapide de la PCT pourrait ainsi permettre un arrêt précoce des antibiotiques chez des patients hospitalisés [27]. En pratique, chez un enfant souffrant de pneumonie aiguë, une valeur élevée de PCT (> 3 ng/mL) est très en faveur d'une infection bactérienne pneumococcique, une valeur basse ne permettant pas de conclure. Les recommandations actuelles sont de traiter systématiquement par antibiotique tous les enfants qui présentent une pneumopathie aiguë.

---

## Biomarqueurs dans les suspicions d'appendicite

Le diagnostic d'une appendicite aiguë s'établit sur des arguments cliniques et paracliniques. Le traitement de l'appendicite

aiguë est chirurgical. En cas de suspicion de péritonite appendiculaire, l'appendicectomie ne doit pas être retardée. Cependant, il n'est pas question de réaliser un nombre important d'appendicectomies blanches, geste qui serait pourvoyeur d'une forte morbidité. Face à cette incertitude diagnostique, le praticien met en place une stratégie d'imagerie associée à des éléments biologiques. La question de l'utilisation des biomarqueurs prend ici toute son importance.

Si peu d'études existent concernant les nouveaux marqueurs, la valeur diagnostique de la CRP et du taux de leucocyte a été bien étudiée. Ainsi, une hyperleucocytose supérieure à  $12\ 000/\text{mm}^3$  associée à une valeur de CRP supérieure à  $3\text{ mg/dL}$  ont été rapportées comme des facteurs de risque d'appendicite aiguë au cours d'une étude américaine portant sur une cohorte de 209 enfants suspects d'appendicite (OR = 6,54 [IC 95 % : 3,19-14,01],  $p < 0,0001$  et OR = 3,44 [IC 95 % : 1,64-7,45],  $p = 0,0013$  respectivement) [28]. La sensibilité des deux biomarqueurs combinés n'était pourtant que de 42 % [IC95 % : 33-51] avec une spécificité de 91 % [IC95 % : 86-97]) [29]. Un nombre de leucocytes inférieur à  $10\ 000/\text{mm}^3$  diminue la probabilité d'appendicite (rapport de vraisemblance positif : 0,22 [IC 95 % : 0,17-0,30]), ainsi qu'une valeur de neutrophiles inférieure à  $6\ 750/\text{mm}^3$  (rapport de vraisemblance positif ; 0,06 [IC 95 % : 0,03-0,16]) [30]. Pour autant bien sûr, des valeurs normales de leucocytes et de polynucléaires ne permettent pas d'éliminer le diagnostic d'appendicite aiguë. La durée d'évolution des symptômes semble également intervenir dans les performances diagnostiques des biomarqueurs, puisque l'hyperleucocytose semble être plus informative lorsque la douleur existe depuis moins de 24 heures, la CRP entre 24 et 48 heures après le début des symptômes [31]. D'autres biomarqueurs tels que l'IL-6, l'IL-8, le GCSF, le CD-64 continuent à être explorés, mais ils ne sont pas utilisés en pratique courante [31-33]. Les quelques études incluant la PCT chez l'enfant concluent toutes à de mauvaises performances diagnostiques, puisque les taux sériques ne s'élèvent qu'en cas de formes compliquées (perforation ou appendicite gangrenée) où les signes cliniques sont déjà informatifs [34-35].

## Biomarqueurs dans le traumatisme crânien bénin de l'enfant

Les TC légers de l'enfant sont un motif fréquent de consultation dans les services d'urgences pédiatriques [36]. L'évaluation clinique n'est pas toujours évidente et beaucoup de scanners cérébraux sont prescrits pour un nombre de lésions intracrâniennes rares mises en évidence, 4 à 8 % selon les études [37]. Ainsi, 90 % des scanners

cérébraux réalisés selon les règles actuelles chez des patients avec TC mineurs étaient normaux dans l'étude de Biberthaler [38]. Les prescriptions de scanners cérébraux ne sont pas sans inconvénients ni risques : coûts, manutentions, délais d'attente, sédation éventuelle, effets liés à l'irradiation [39]. Afin d'optimiser la prise en charge de ces TC légers et de limiter les prescriptions d'imagerie, plusieurs auteurs ont cherché à identifier l'existence de marqueurs qui pourraient permettre de distinguer les enfants à haut risque de lésions intracrâniennes des enfants à bas risque [38, 39].

Dans ce contexte, la protéine S100 $\beta$  a fait l'objet de nombreux travaux ces dernières années. Il s'agit d'une protéine présente dans les cellules gliales qui pourrait être un marqueur sensible de lésions intracérébrales après un TC. Peu d'études toutefois à ce jour concernent les enfants [40]. Plusieurs publications ont montré que la protéine S100 $\beta$  sanguine dosée précocement (H6) était significativement plus élevée chez les patients présentant une pathologie intracrânienne comparée à ceux sans lésion intracrânienne. L'étude de Müller *et al.* réalisée en Norvège à partir d'une cohorte de 226 patients adultes rapporte des dosages moyens de protéine S100 $\beta$  de 0,18 microg/L [IC95 % : 0,16-0,20] en l'absence de lésion intracrânienne et de 0,36 mg/L [IC 95 % : 0,21-0,50] en présence de lésions intracrâniennes ( $p < 0,001$ ) [41]. Chez l'enfant ( $n = 111$ ), les résultats du dosage moyen sont de 0,282 mg/L [0,195-1,44] en cas de lésion intracrânienne *versus* 0,111 mg/L [0,086-0,153] sans lésion intracrânienne. À partir d'une cohorte de 1 309 adultes, Biberthaler *et al.* rapportent une très bonne sensibilité (99 % [IC95 % : 96 %-100 %]) mais une faible spécificité : 30 % [IC 95 % : 29 %-31 %], limitant son utilisation pour le clinicien [38]. Castellani *et al.* décrivent au sein d'une cohorte de 109 enfants cette fois une sensibilité de 100 % [IC95 % : 92 %-100 %] et une spécificité 42 % [IC95 % : 42 %-46 %] [42].

Si les données actuellement disponibles laissent à penser que la protéine S100 $\beta$  pourrait être un outil diagnostique intéressant d'exclusion des complications, elle ne permet pas pour autant de limiter les indications de TDM cérébrales compte tenu de l'absence d'étude d'impact. Aucune équipe aujourd'hui ne rapporte d'utilisation en pratique quotidienne de la protéine S100 $\beta$  dans les services d'urgences pédiatriques.

---

## Conclusion

Le domaine où les biomarqueurs sont le plus utilisés en pédiatrie est celui de la pathologie infectieuse (CRP et PCT, en particulier). La combinaison des signes cliniques et des biomarqueurs



entre eux, au sein de règles de décision s'appuyant sur des données issues d'une recherche clinique de qualité, constitue sans doute l'approche diagnostique la plus prometteuse pour les années à venir. Il est essentiel de garder à l'esprit que les biomarqueurs ne constituent jamais qu'une aide diagnostique pour le médecin, et ne peuvent en aucun cas se substituer à l'impression clinique ni à l'expertise du clinicien.

## Références

1. Craig JC, Williams GJ, Jones M, *et al.* (2010) The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ* 20: c1594
2. Manzano S, Bailey B, Gervais A, *et al.* (2011) Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 96: 440-6
3. Herd D (2007) In children under age three does procalcitonin help exclude serious bacterial infection in fever without focus? *Arch Dis Child* 92: 362-4
4. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, *et al.* (2010) Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 95: 968-73
5. Dubos F, Martinot A, Gendrel D, *et al.* (2009) Clinical decision rules for evaluating meningitis in children. *Curr Opin Neurol* 22: 288-93
6. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, *et al.* (2010) Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch Dis Child* 95: 963-7
7. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, *et al.* (2007) Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 297: 52-60
8. Dubos F, Moulin F, Gendel D, *et al.* (2008) Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children. *Arch Pediatr* 15: 724-5
9. Lorrot M, Fitoussi F, Faye A, *et al.* (2007) Laboratory studies in pediatric bone and joint infections. *Arch Pediatr* 14 Suppl 2: S86-90
10. Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Eskola J, *et al.* (1994) Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children. *Pediatrics* 93: 59-62
11. Harris JC, Caesar DH, Davison C, *et al.* (2011) How useful are laboratory investigations in the emergency department evaluation of possible osteomyelitis? *Emerg Med Australas* 23: 317-30
12. Paakkonen M, Kallio MJ, Kallio PE, *et al.* (2010) Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 468: 861-6
13. Kocher MS, Mandiga R, Zurakowski D, *et al.* (2004) Validation of a clinical prediction rule for the differentiation between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children. *J Bone Joint Surg Am* 86-A: 1629-35
14. Hariharan P, Kabrhel C (2011) Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the exclusion of septic arthritis in emergency department patients. *J Emerg Med* 40: 428-31
15. Singhal R, Perry DC, Khan FN, *et al.* (2011) The use of CRP within a clinical prediction algorithm for the differentiation of septic arthritis and transient synovitis in children. *J Bone Joint Surg Br* 93: 1556-61

16. Butbul-Aviel Y, Koren A, Halevy R, *et al.* (2005) Procalcitonin as a diagnostic aid in osteomyelitis and septic arthritis. *Pediatr Emerg Care* 21: 828-32
17. Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, *et al.* (2011) Procalcitonin is a predictor for high-grade vesicoureteral reflux in children: meta-analysis of individual patient data. *J Pediatr* 159: 644-51
18. Leroy S, Romanello C, Smolkin V, *et al.* (2012) Prediction of moderate and high grade vesicoureteral reflux after a first febrile urinary tract infection in children: construction and internal validation of a clinical decision rule. *J Urol* 187: 265-71
19. Leroy S, Bouissou F, Fernandez-Lopez A, *et al.* (2011) Prediction of high-grade vesicoureteral reflux after pediatric urinary tract infection: external validation study of procalcitonin-based decision rule. *PLoS One*. 6: e29556
20. Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M (2011) Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 26: 29-40
21. Du Y, Zappitelli M, Mian A, *et al.* (2011) Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center. *Pediatr Nephrol* 26: 267-74
22. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, *et al.* (2001) Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 84: 332-6
23. Khan DA, Rahman A, Khan FA (2010) Is procalcitonin better than C-reactive protein for early diagnosis of bacterial pneumonia in children? *J Clin Lab Anal* 24: 1-5
24. Toikka P, Irjala K, Juvén T, *et al.* (2000) Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 19: 598-602
25. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Barral A, *et al.* (2010) Procalcitonin is useful in identifying bacteraemia among children with pneumonia. *Scand J Infect Dis* 42: 644-9
26. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, *et al.* (2010) Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest* 138: 121-9
27. Gendrel D, Vallet C, Gelmetti C, *et al.* (2010) Pneumococcal pneumonia highly probable in immunized children cared for in-group settings. *Arch Pediatr* 17: 373-7
28. Wang LT, Prentiss KA, Simon JZ, *et al.* (2007) The use of white blood cell count and left shift in the diagnosis of appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care* 23: 69-76
29. Kwan KY, Nager AL (2010) Diagnosing pediatric appendicitis: usefulness of laboratory markers. *Am J Emerg Med* 28: 1009-15
30. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, *et al.* (2007) Does this child have appendicitis? *JAMA* 298: 438-51
31. Kharbanda AB, Cosme Y, Liu K, *et al.* (2011) Discriminative accuracy of novel and traditional biomarkers in children with suspected appendicitis adjusted for duration of abdominal pain. *Acad Emerg Med* 18: 567-74
32. Sack U, Biereder B, Elouahidi T, *et al.* (2006) Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children. *BMC Surg* 6: 15
33. Allister L, Bachur R, Glickman J, Horwitz B (2011) Serum markers in acute appendicitis. *J Surg Res* 168: 70-5
34. Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaidis P, *et al.* (2005) Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24: 484-7

35. Sand M, Trullen XV, Bechara FG, *et al.* (2009) A prospective bicenter study investigating the diagnostic value of procalcitonin in patients with acute appendicitis. *Eur Surg Res* 43: 291-7
36. Crowe L, Babl F, Anderson V, Catroppa C (2009) The epidemiology of paediatric head injuries: Data from a referral centre in Victoria, Australia. *J Paediatr Child Health*
37. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, *et al.* (2009) Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). *Lancet* 374: 1160-70
38. Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, *et al.* (2001) Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. *World J Surg* 25: 93-7
39. Ruan S, Noyes K, Bazarian JJ (2009) The economic impact of S-100B as a pre-head CT screening test on emergency department management of adult patients with mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 26: 1655-64
40. Hallén M, Karlsson M, Carlhed R, *et al.* (2010) S-100B in serum and urine after traumatic head injury in children. *J Trauma* 69: 284-9
41. Müller K, Townsend W, Biasca N, *et al.* (2007) S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *J Trauma* 62: 1452-6
42. Castellani C, Bimbashi P, Ruttenstock E, *et al.* (2009) Neuroprotein s-100B – a useful parameter in paediatric patients with mild traumatic brain injury? *Acta Paediatr* 98: 1607-12

## Problématique

Au premier abord, l'intérêt des biomarqueurs chez les patients âgés est évident. Parce que les patients âgés très comorbides sont atypiques (la douleur thoracique est moins fréquente dans les syndromes coronaires aigus [1, 2] et l'insuffisance cardiaque peut se présenter sous la forme de sibilants diffus [3]) dans leur présentation, graves dans leur évolution, les biomarqueurs pourraient apporter une aide pour améliorer la qualité du diagnostic et du pronostic en présence de situations complexes et atypiques. De plus, de manière idéale, ces biomarqueurs devraient permettre de diminuer le risque iatrogène lié à des explorations ou des traitements non justifiés. Pourtant, l'évolution de la pratique médicale d'une part, et de ces mêmes biomarqueurs d'autre part, montre que les choses ne sont pas si simples. À travers le dosage de ces molécules, la biologie va trop souvent se substituer à la clinique et l'on va essayer de faire dire au résultat biologique ce que l'on n'a pas réussi à préciser cliniquement ; allant même jusqu'à affirmer des choses que la clinique écarte, comme un taux de peptide natriurétique très augmenté chez un patient non dyspnéique qui ne présente aucun signe d'insuffisance cardiaque ! De plus, avec l'arrivée de nouvelles méthodes de dosage, plus sensibles pour certaines, le risque de prendre pour une situation aiguë une valeur augmentée par la pathologie chronique sévère devient également plus important, comme un taux élevé de troponine hypersensible chez un patient comorbide suivi pour une insuffisance cardiaque chronique. Différencier une valeur témoignant d'une situation à risque immédiat d'une valeur représentant un facteur de risque au long cours devient délicat.

J. Boddaert (✉), Unité péri-opératoire gériatrique, Centre de gériatrie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, Bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, APHP. Université Pierre et Marie Curie Paris 6.

G. Gavazzi, Clinique universitaire de médecine gériatrique, Centre hospitalier universitaire Albert Michallon, 38043 Grenoble Cedex 09

Sous la direction de Y.-É. Claessens et P. Ray, *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*  
ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag France, Paris 2012

Ainsi, d'un intérêt probable dans cette population, nous risquons d'évoluer de manière très paradoxale vers un comportement à risque iatrogène dans l'utilisation des biomarqueurs dans la population gériatrique, cela en raison essentiellement de trois facteurs :

- d'abord l'absence flagrante de données suffisantes dans la population gériatrique, caractérisée par le cumul de comorbidités, en dehors de toute situation aiguë ;
- ensuite de l'absence de données dans cette même population en situation aiguë, avec la considération de la clairance de créatinine souvent abaissée dans cette population, ou du poids des comorbidités qui peuvent éventuellement influencer les taux du biomarqueur étudié. Le niveau de complexité augmente non pas avec l'âge mais avec le nombre de comorbidités et de thérapeutiques associées. Des études sont en cours. Par ailleurs, l'utilisation de ces biomarqueurs dans des situations cliniques, soit non justifiées en urgence, soit non évaluées, représente une donnée importante supplémentaire, en compliquant l'interprétation ;
- enfin, les données manquent le plus souvent chez les patients institutionnalisés ou des patients très âgés (> 90 ans) qui représentent une part non négligeable des patients âgés admis aux urgences.

L'objectif de ce chapitre est d'aborder les biomarqueurs indirectement, à travers le prisme de l'âge et des comorbidités, et le regard des gériatres.

---

### **Le caractère « gériatrique » du patient influence-t-il les biomarqueurs ?**

La France compte actuellement plus d'un million de patients de plus de 80 ans et ce chiffre doublera dans quelques années. En 2004, les passages aux urgences représentaient plus de 14 millions de consultations, les patients de plus de 75 ans représentant de 10 à 20 % des passages aux urgences [4]. Une première caractéristique du patient gériatrique repose sur sa vulnérabilité en situation de stress aigu, liée à la diminution de ses capacités de réserve fonctionnelle pour affronter une telle situation. Cependant, il a rarement été montré que les modifications liées à l'âge seul avaient une influence significative sur les biomarqueurs (*cf. infra*). Une deuxième caractéristique repose sur les 5 à 7 comorbidités associées, au premier rang desquelles les syndromes démentiels, les pathologies cardiovasculaires ou encore les cancers.

Une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [MDRD] < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) était notée chez plus d'un sujet sur deux au-delà de 75 ans [5]. L'insuffisance rénale sévère influence

les taux de peptides natriurétiques [6], de troponine et de procalcitonine [7]. Enfin, les traitements associés pourraient avoir une influence sur certains biomarqueurs, comme les diurétiques sur les peptides natriurétiques ou les anticoagulants sur les D-dimères. Mais comment interpréter la découverte d'une valeur élevée d'un biomarqueur ultrasensible, alors qu'il n'existe pas de norme selon l'âge, pas de données selon les comorbidités et que parfois la littérature scientifique est contradictoire. Ainsi, tous les travaux nous expliquent que les D-dimères s'élèvent avec l'âge et que chez un patient de plus de 80 ans, la spécificité des D-dimères est inférieure à 10 % (ce qui rend peu probable que le dosage des D-dimères permette d'exclure une embolie pulmonaire chez un sujet âgé en urgence) [8]. Mais, parallèlement, d'autres études ou experts suggèrent que leur dosage serait quand même intéressant dans leur rapport coût/efficacité [9].

---

## **Approche individuelle du patient âgé**

Il s'agit donc d'aborder l'intérêt des biomarqueurs dans le cadre d'une approche structurée comprenant un examen clinique rigoureux et systématique, un raisonnement médical avec l'estimation pré-test de la pathologie suspectée (et pas seulement dans l'embolie pulmonaire), un raisonnement gériatrique, une véritable enquête pour récupérer les informations utiles ainsi que la juste place de certains biomarqueurs, sans négliger le dépistage des patients à risque immédiat ou différé en utilisant certaines échelles validées dans le cadre de l'urgence. Là encore, et en particulier avec l'arrivée de biomarqueurs hypersensibles, l'indication du dosage doit être clairement précisée. Souvent, le meilleur moyen d'y parvenir dans cette population difficile est d'imaginer autant un résultat anormal que normal, autant que le sens qu'il donnerait au tableau, ou l'intérêt supplémentaire qu'il pourrait apporter. Sans reprendre les données abordées dans les chapitres dédiés spécifiquement à chaque biomarqueur, nous rappellerons les principales données dans la population décrite et nous insisterons sur le risque iatrogène lié.

---

## **Peptides natriurétiques, âge et insuffisance cardiaque aiguë**

Actuellement, quatre facteurs natriurétiques peptides (A, B, C, D) sont connus, et jouent un rôle dans l'homéostasie du sodium

et de la volémie. Des données anciennes sur l'ANP et plus récentes sur le BNP en dehors de situation pathologique montrent une augmentation des taux de peptides natriurétiques chez des sujets âgés par rapport à des sujets jeunes [10-12], sans que les raisons ne soient clairement déterminées. Dans le cadre de la polypathologie, le BNP augmente également dans l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale avancée (clairance de créatinine  $< 30$  mL/min) [6], la fibrillation atriale et l'anémie et dans des situations aiguës graves comme le choc septique, le syndrome coronarien aigu, l'insuffisance ventriculaire droite dans l'embolie pulmonaire. En ce sens, la problématique gériatrique est simple : ces données sont-elles applicables à cette population ?

Plusieurs études ont porté sur des patients âgés de plus de 75 ans en moyenne et décrit les comorbidités associées. L'étude EPIDASA a inclus 202 patients dyspnéiques d'âge moyen 80 ans, avec 44 % d'insuffisance cardiaque, et montré l'intérêt du BNP et du NT-proBNP pour le diagnostic d'ICA (valeurs optimales 250 pg/mL pour le BNP et 1 500 pg/mL pour le NT-proBNP, avec respectivement une aire sous la courbe ROC (AUC) de 0,85 pour le BNP et 0,80 pour le NT-proBNP,  $p < 0,05$ ) [13]. Berdagué *et al.* ont inclus 254 patients dyspnéiques âgés de 81 ans en moyenne et ont trouvé des résultats comparables lorsque la dyspnée était d'origine cardiaque (56 % des cas) pour le NT-proBNP (seuil 2 000 pg/mL avec une AUC 0,86, sensibilité 86 %, spécificité 71 %) [14]. Les données du travail de Chenevier-Gobeaux *et al.* soulignent l'importance de prendre en compte la clairance de la créatinine, les valeurs du NT-proBNP et du BNP passant respectivement de 1 360 et 290 pg/mL pour une clairance de la créatinine de 60-89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à 6 550 et 515 pg/mL pour une clairance de 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [6]. Même si globalement les performances diagnostiques et pronostiques du BNP sont significativement moins bonnes que dans la population jeune (et la valeur-seuil nettement augmentée), le BNP et le NT-proBNP sont donc de bons marqueurs fiables et reproductibles de l'ICA gauche en urgence. Cependant, trop souvent, le dosage est réalisé chez un patient dont la suspicion clinique d'ICA n'est pas réfléchie ou vraiment évaluée avant le dosage, ouvrant la porte au risque iatrogène lié aux traitements éventuellement introduits (diurétiques chez un patient dyspnéique sur pneumonie d'inhalation secondaire à un accident vasculaire cérébral et non pas à une ICA associée). De plus, la clairance de la créatinine n'est que rarement évaluée dans le cadre de l'urgence.

## Troponine, âge et syndrome coronaire aigu

La troponine est le marqueur de référence de nécrose myocardique, dont la place est devenue essentielle dans le diagnostic de syndrome coronaire aigu [15]. La TnT et la TnI sont 100 % cardio-spécifiques et une atteinte myocardique doit être suspectée devant toute élévation de troponine. L'élévation débute dans les 4 à 6 heures après le début de la nécrose. L'arrivée des dosages de troponine hyper/ultra-sensible permet de détecter l'augmentation dans les trois heures suivant le début des symptômes [16, 17], et des données confirment un intérêt identique chez 406 patients âgés de plus de 70 ans se présentant avec une suspicion d'infarctus du myocarde comparés à 681 patients  $\leq 70$  ans [18]. Si son augmentation traduit toujours une nécrose myocardique, elle ne préjuge pas du mécanisme responsable qui n'est pas toujours lié à une occlusion coronaire aiguë chez les patients gériatriques.

La problématique gériatrique est double. En dehors de la suspicion légitime de SCA, la tendance est évidente de doser la troponine chez ce patient polypathologique, atypique, potentiellement grave par le terrain ou la situation aiguë. Conséquence de la démarche précédente, que faire de ce dosage de troponine élevé chez ce patient ? Une difficulté supplémentaire apparaît avec l'utilisation des troponines ultra/hyper-sensibles, qui remplacera les dosages antérieurs, en exacerbant les difficultés d'interprétation. Ainsi, d'un marqueur lié essentiellement au diagnostic de SCA, nous avons à disposition un biomarqueur qui plus fréquemment traduira la valeur pronostique probable d'une pathologie aiguë ou chronique autre (sepsis, insuffisance rénale...). Étudiant les liens entre la troponine et l'athérosclérose en dehors de toute urgence ou symptomatologie aiguë, Eggers trouvait chez 1 005 patients de plus de 70 ans une troponine  $> 0,01 \mu\text{g/L}$  chez 22 % des sujets en lien avec une dysfonction systolique et une hypertrophie du ventricule gauche [19]. L'étude de Reiter *et al.* confirme la mauvaise performance diagnostique des méthodes de dosage hypersensibles chez les patients de plus de 70 ans pour différencier l'angor instable des causes non cardiaques de douleur thoracique [18]. Faire la part des choses entre situation aiguë et chronique chez un patient âgé atypique comorbide aux urgences relèvera de l'expertise, et les discussions entre urgentistes et cardiologues sont promises à un bel avenir ! Malheureusement, le risque iatrogène de réaliser des explorations invasives ou de prescrire des médicaments à haut risque hémorragique pour des pathologies qui ne le justifient pas apparaît. En précisant les causes d'augmentation de la troponine due au déséquilibre entre la consommation en oxygène et la diminution d'apport, la classification de l'*European Society of Cardiology* précise plus clairement les raisons d'observer une augmentation de



troponine chez les patients âgés comorbides sans SCA. Parmi ces raisons, l'anémie, l'arythmie, l'hypertension ou l'hypotension [15], et l'insuffisance cardiaque aiguë, la tachycardie ou bradycardie excessives, l'embolie pulmonaire, le sepsis sévère, l'accident vasculaire cérébral ou encore le syndrome de Tako-Tsubo [20]. Situation fréquente dans le contexte de chutes, la rhabdomyolyse est souvent associée à l'élévation de la troponine chez le sujet âgé aux urgences. Dans une étude française récente chez 60 patients âgés chuteurs restés au sol admis aux urgences, 36 avaient une élévation de la TnI parmi lesquels 13 avaient une cardiopathie méconnue. Un aspect évocateur de Tako-Tsubo était rapporté chez 6 (10 %) patients [21].

---

### Biomarqueurs de sepsis

Il existe également des difficultés diagnostiques pour la majorité des infections et une incidence élevée de la pathologie infectieuse [22]. La recherche de biomarqueurs de sepsis chez le sujet âgé a un double enjeu :

- individuel : traiter au bon moment sans surexposer le patient au risque d'effets indésirables des procédures diagnostiques et de la prise de l'antibiothérapie ;
- et collectif : réduire la pression de sélection des antibiotiques sur les agents bactériens pour préserver la sensibilité des antibiotiques.

La prise en charge des infections et le choix des thérapeutiques sont guidés par le diagnostic infectiologique (localisation et mise en évidence bactériologique) d'une part, le diagnostic de sévérité d'autre part ; enfin, est déterminée à partir de recommandations collectives une durée d'antibiothérapie pour une pathologie donnée [22]. Les biomarqueurs peuvent intervenir comme une aide décisionnelle à chacune de ces phases. Cependant, en urgence, la question première reste celle de l'initiation de l'antibiothérapie basée sur la suspicion de l'origine bactérienne, de la localisation et de la sévérité de la pathologie. C'est à cause de l'anxiété diagnostique que le clinicien sur-utilisera les biomarqueurs disponibles. La place de chaque biomarqueur déterminée scientifiquement doit être associée à une formation à leur utilisation, dans un contexte d'intérêt médico-économique potentiel.

Il existe trois marqueurs utilisables en routine : le taux de polynucléaire neutrophile (PNN), la C-réactive protéine (CRP) et la procalcitonine (PCT), évalués pour des raisons diagnostiques ou pronostiques. Pour tous les autres biomarqueurs (proadrénomedulline, SuPAR, *heparin binding proteine*, etc.), les données n'ont pas été testées spécifiquement chez le sujet âgé [23, 24].

---

## Biomarqueurs à visée diagnostique

Les taux de leucocytes et PNN sont utilisés en routine pour orienter le diagnostic vers une infection depuis très longtemps en raison des constatations physiopathologiques des infections à pyogènes. Cependant, peu d'études jusqu'à récemment ont abordé leurs valeurs prédictives positives et négatives, sensibilité et spécificité dans le diagnostic des infections. Sur les données actuelles, rien ne justifie l'utilisation de ce marqueur comme élément décisionnel d'une infection [24].

---

### CRP

La CRP est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation [25]. Les méthodes de mesures sont bien codifiées depuis longtemps et reproductibles. Les performances de la CRP dans le diagnostic d'infection montrent généralement à la fois chez l'adulte jeune et le sujet âgé une bonne sensibilité mais une spécificité faible car elle s'élève en cas d'inflammation quelle que soit sa cause [25, 26]. En sa faveur, bien qu'évaluée de façon non comparative, elle a été considérée comme intéressante pour prédire l'existence d'une pneumonie chez des patients consultant pour une suspicion de pneumonie [27]. Il faut cependant se méfier du retard à l'élévation de la CRP chez les patients vu précocement. Ainsi, l'évolution de la CRP ainsi que la rapidité et le niveau de son taux pourraient être plus spécifiques d'infection bactérienne. Une étude spécifiquement gériatrique récente montrait une sensibilité de 80,7 % et une spécificité de 96 % pour un seuil de CRP > 60 mg/L [28] ; cependant, les définitions utilisées comparaient des patients sans infections (n = 149) avec un groupe associant des infections certaines (n = 34), probables (n = 30) et possibles (n = 19). Ces trois derniers groupes représentant la problématique habituelle diagnostique, à savoir des hésitations à débiter ou poursuivre une antibiothérapie des infections, avaient des CRP comparables aux environs de 130 mg/mL. À ce stade des connaissances, l'apport de la CRP semble limité pour poser des diagnostics ou conduire l'antibiothérapie [28].

## Procalcitonine (PCT)

La PCT est un marqueur biologique d'infection, découvert dans les années 1990 [24]. Les méthodes de mesure ont évolué ces dernières années démontrant l'intérêt des méthodes ultrasensibles (Kryptor PCT BRAHMS, et mini Vidas-PCT, bioMérieux). Cette notion est importante car l'interprétation des données utilisant les plus anciennes méthodes (LUMI-test, Brahms, Hennigsdorf, Allemagne) est difficile [23].

Pour les pneumonies et les bactériémies, les études ont démontré pour la grande majorité la supériorité de la PCT en comparaison avec des autres biomarqueurs (PNN, CRP et aussi IL6) [24, 29-31]. Chez le sujet âgé, ces performances sont plus difficiles à évaluer en raison :

- du nombre limité d'études disponibles ;
- d'utilisations de tests moins sensibles de la PCT pour les études les plus anciennes ;
- des difficultés particulières dans cette population à se comparer à un *gold standard* diagnostique [23].

La PCT serait toutefois un marqueur plus spécifique d'infection bactérienne comparativement à la CRP même chez le sujet âgé, quel que soit le test utilisé (LUMI-Test/Kryptor) [29-34]. Les dernières études utilisant le Kryptor chez le sujet âgé retrouvent des résultats comparables avec la persistance d'un manque de sensibilité de la PCT comparativement à la CRP [35, 36]. L'étude de Steichen *et al.* dans un département de gériatrie aiguë montre que la PCT est plus spécifique mais beaucoup moins sensible que la CRP [35]. Ainsi, sur le plan diagnostique, on peut considérer en 2012 qu'il n'existe pas de modification de la spécificité de la PCT dans la détection des infections du sujet âgé malgré la fréquence de pathologies associées à des augmentations de la PCT (traumatismes, insuffisance cardiaque aiguë). À l'opposé et malgré des données parcellaires, la sensibilité avec le LUMI-Test semble moins importante que chez l'adulte jeune [23, 32]. Des explications en lien avec des modifications du système immunitaire liées à l'âge pourrait expliquer ce manque de sensibilité. Un déficit en sécrétion du TNF- $\alpha$  et IL1- $\beta$  a été récemment mis en évidence chez le sujet âgé alors même que ces cytokines stimulent la production de PCT [23]. Un retard de sécrétion de la PCT pourrait aussi être envisagé compte tenu de l'absence de données sur des mesures sérielles de PCT dans les infections du sujet âgé. Enfin, il pourrait aussi s'agir d'un déficit de production pure des cellules neuroendocrines elles-mêmes [23]. L'étude de Lai *et al.* paraît cependant intéressante car elle montre spécifiquement dans une population de plus de 75 ans admise aux urgences et présentant un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) une valeur prédictive négative à 98,8 % dans la

détection de bactériémie pour un seuil de PCT < 0,4 ng/L [36]. Le fait de pouvoir éliminer rapidement un risque de bactériémie à un temps donné pourrait permettre aussi d'éviter de débiter une antibiothérapie pendant les 24 premières heures sans craindre un retard thérapeutique [36].

---

## Biomarqueurs à valeur pronostique

Deux études récentes ont montré un intérêt potentiel de la CRP ou de la PCT. Pour la PCT, la performance pronostique serait meilleure lorsqu'on utilise la cinétique de la PCT sur les premières 48 heures. Cependant, d'autres biomarqueurs plus récents semblent supérieurs (copeptine, pro-adrenomedulline) [24]. Deux études chez le sujet âgé ont été jusqu'à ce jour publiées. L'une est certes une étude cas-témoin mais avec le LUMI-Test et en mesure unique, alors que l'autre n'est qu'une série de cas. Les deux études concluent au potentiel intéressant de la PCT, notamment en mesure sériée [37, 38]. Une étude récente chez l'adulte montre un intérêt de l'évolution du ratio de la CRP (J4/J1) dans le pronostic des bactériémies [39] mais aucune n'a été réalisée chez le sujet âgé.

---

## Limites des travaux scientifiques

Les biomarqueurs ont été évalués par rapport à un *gold standard* qui chez le sujet âgé fait souvent défaut [40]. En dehors des bactériémies qui présentent des critères robustes d'infection, la majorité des *gold standards* diagnostiques sont basés sur des faisceaux d'arguments cliniques, biologiques, morphologiques qui peuvent être discutables. L'utilisation des biomarqueurs non plus à titre diagnostique mais comme paramètres d'intervention dans la prise en charge (mise en route de traitement, arrêt) est donc une approche potentiellement plus efficace en contournant la difficulté du *gold standard* pour évaluer les biomarqueurs sur l'évolution finale (guérison ou pas guérison).

---

## Biomarqueur comme guide thérapeutique

L'utilisation de la PCT comme marqueur d'arrêt de l'antibiothérapie est une approche impactant directement sur la prise en

charge thérapeutique [40]. Plusieurs milliers de patients ont maintenant été testés dans des services d'urgences et de réanimation et démontrent que la durée de l'antibiothérapie guidée par le dosage de PCT pouvait être réduite significativement (de plusieurs jours) dans les infections respiratoires basses (une exacerbation aiguë de BPCO, ou d'asthme ou une pneumonie communautaire) [40-44]. De façon simplifiée, il s'agit de recommander l'initiation ou la poursuite de l'antibiothérapie quand la PCT est  $> 0,5$  ng/L et de la décourager quand elle est  $< 0,25$  ng/mL. Cette approche permet à la fois de répondre à des enjeux individuels (individualisation de la durée de l'antibiothérapie minimisant le risque d'effets indésirables des traitements) et collectifs (poids de l'antibiothérapie sur les résistances bactériennes). Une seule étude est disponible chez le sujet âgé [45] : moins que de limiter la durée de l'antibiothérapie, il s'agissait d'en diminuer l'initiation. Bignardi *et al.* ont donc évalué l'impact de l'utilisation d'une mesure de PCT dans l'initiation des infections respiratoires. En utilisant le même algorithme que précédemment, les résultats ne sont pas à la hauteur puisque malgré des taux de PCT  $< 0,25$  ng/mL, 34,7 % des patients ont reçu des antibiotiques [45]. Il faut noter qu'aucune étude de ce type n'est disponible pour d'autres biomarqueurs.

---

## Conclusion

La nécessité de l'obtention de biomarqueurs disponibles rapidement dans les situations d'urgences est particulièrement évidente. Cependant, l'analyse de l'anamnèse et des données cliniques doit aboutir à l'utilisation des biomarqueurs et des examens complémentaires et non l'inverse. Pour éviter des diagnostics erronés et des sur-traitements (*cf.* discussion des PSA dans le diagnostic de cancer de la prostate), la place de chaque biomarqueur dans l'investigation diagnostique ou pronostique doit donc être déterminée précisément à l'image de l'utilisation des D-dimères (avec des algorithmes décisionnels validés). Il paraît nécessaire de développer des études mesurant l'impact du vieillissement physiologique sur les biomarqueurs. Les modifications liées aux pathologies chroniques ou aiguës s'accumulant entraînent des variations ou des seuils diagnostiques, pronostiques ou des interprétations différentes des biomarqueurs. Les deux exemples les plus étudiés sont celui des D-dimères dans le diagnostic d'embolie pulmonaire et du BNP dans l'insuffisance cardiaque aiguë. L'exemple de l'évolution de l'utilisation de la PCT est particulièrement frappant puisque sa principale indication maintenant reconnue est son utilisation pour limiter l'antibiothérapie dans les infections respiratoires basses

présumées bactériennes. Sa place bien déterminée dans ce cas ne devrait pas engendrer de surconsommation de biomarqueurs.

Les nouveaux biomarqueurs doivent donc non seulement être testés spécifiquement par sous-groupe de patients et par pathologie mais aussi être évalués sur leurs impacts dans la prise en charge finale.

Enfin, même si les biomarqueurs peuvent être de grands supports pour la population âgée en aidant les démarches cliniques complexes auxquelles les cliniciens sont confrontés, aucun ne pourra remplacer le travail anamnestique et clinique nécessaire à leurs indications.

## Références

1. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, *et al.* (2007) American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: non-STsegment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 115: 2549-69
2. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, *et al.* (2007) American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part II: STsegment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 115: 2570-89
3. Jorge S, Becquemin MH, Delorme S, *et al.* (2007) Cardiac asthma in elderly patients: incidence, clinical presentation and outcome. *BMC Cardiovasc Disord* 7: 16
4. Aminzadeh F, Dalziel WB (2002) Older adults in the emergency department: a systematic review of patterns of use, adverse outcomes, and effectiveness of interventions. *Ann Emerg Med* 39: 238-47
5. Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, *et al.* (2008) Detecting chronic kidney disease in older people; what are the implications? *Age Ageing* 37: 179-86
6. Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, *et al.* (2005) Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). *Clin Chim Acta* 361: 167-75
7. Amour J, Birenbaum A, Langeron O, *et al.* (2008) Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit Care Med* 36: 1147-54
8. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, *et al.* (1997) D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 492-6
9. Righini M, Nendaz M, Le Gal G, *et al.* (2007) Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 5: 1869-77
10. Ohashi M, Fujio N, Nawata H, *et al.* (1987) High plasma concentrations of human atrial natriuretic polypeptide in aged men. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 81-5
11. Montorsi P, Tonolo G, Polonia J, *et al.* (1987) Correlates of plasma atrial natriuretic factor in health and hypertension. *Hypertension* 10: 570-6

12. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, *et al.* (2002) The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 40: 371-7
13. Ray P, Arthaud M, Birolleau S, *et al.* (2005) Comparison of brain natriuretic peptide and probrain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in patients aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 53: 643-8
14. Berdagué P, Caffin PY, Barazer I, *et al.* (2006) Use of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide assay for etiologic diagnosis of acute dyspnea in elderly patients. *Am Heart J* 151: 690-8
15. Thygesen K, Alpert JS, White HD (2007) Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 28: 2525-38
16. Keller T, Zeller T, Peetz D, *et al.* (2009) Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 361: 868-77
17. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, *et al.* (2009) Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 361: 858-67
18. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, *et al.* (2011) Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 32: 1379-89
19. Eggers KM, Lind L, Ahlstrom H, *et al.* (2008) Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. *Eur Heart J* 29: 2252-8
20. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, *et al.* (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32: 2999-3054
21. Maréchaux S, Lubret R, Delsart P, *et al.* (2010) Clinical significance of unsuspected rise in cardiac troponin in the setting of falls in older people. *Emerg Med J* 27:446-50
22. Gavazzi G, Krause KH (2002) Ageing and infection. *Lancet infectious diseases* 2: 659-66
23. Gavazzi G (2010) Procalcitonine chez le sujet âgé : état des lieux. *Antibiotiques* 12: 82-9
24. Christ-Crain M, Müller B (2007) Biomarkers in respiratory tract infections: Diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 30: 556-73
25. Povoia P (2002) C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Int Care Med* 28: 235-43
26. Simon L, Gauvin F, Amre DK, *et al.* (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial. *Clin Infect Dis* 39: 206-17
27. Flanders SA, Stein J, Shochat G, *et al.* (2004) Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 116: 529-35
28. Liu A, Bui T, Van Nguyen H, *et al.* (2010) Serum C-reactive protein as a biomarker for early detection of bacterial infection in the older Patient. *Age Ageing* 39: 559-65
29. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS (2007) Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7(3): 210-7
30. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, *et al.* (2007) Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: A meta-analysis. *Ann Emerg Med* 50: 34-41

31. Hausfater P (2002) Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 34: 895-901
32. Stucker F, Herrmann F, Graf JD, *et al.* (2005) Procalcitonin And Infection In Elderly Patients. *J Am Geriatr Soc* 53: 1392-5
33. Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA (2004) Bacteremic elder emergency department patients: Procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med* 11: 393-6
34. Dwolatzky T, Olshtain-Pops K, Yinnon AM, *et al.* (2005) Procalcitonin in the elderly: Normal plasma concentrations and response to bacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24: 763-5
35. Steichen O, Bouvard E, Grateau G, *et al.* (2009) Diagnostic value of procalcitonin in acutely hospitalized elderly patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28: 1471-6
36. Lai CC, Chen SY, Wang CY, *et al.* (2010) Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *J Am Geriatr Soc* 58: 518-22
37. Gavazzi G, Stucker F, Herrmann F, *et al.* (2009) Procalcitonin: Predictor of early mortality in very old patients. *Ann Gerontol* 2: 75-8
38. Heppner HJ, Bertsch T, Alber B, *et al.* (2010) Procalcitonin: inflammatory biomarker for assessing the severity of community-acquired pneumonia--a clinical observation in geriatric patients. *Gerontology* 56: 385-9
39. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, *et al.* (2005) Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 40: 1855-7
40. Christ-Crain M (2004) Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363: 600-7
41. Briel M (2008) Procalcitonin-guided antibiotic use vs standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 168: 2000-7
42. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, *et al.* (2009) Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs Standard Guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: The ProHOSP randomized controlled. *JAMA* 302: 1059-66
43. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, *et al.* (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 365: 463-74
44. Tang H, Huang T, Jing J, *et al.* (2009) Effect of Procalcitonin- Guided Treatment in patients with infections: A systematic review and meta-analysis. *Infection* 37: 497-507
45. Bignardi GE, Dhar R, Heycock R, *et al.* (2006) Can procalcitonin testing reduce antibiotic prescribing for respiratory infections? *Age Ageing* 35: 625-6



---

## Généralités

L'utilisation de biomarqueurs en réanimation suscite un intérêt croissant depuis plusieurs années. Du point de vue du clinicien, un bon biomarqueur est un marqueur qui permet de satisfaire plusieurs exigences : il permet de différencier ceux qui ont la maladie de ceux qui ne l'ont pas, son expression est proportionnelle à la gravité de la maladie, il permet de prédire l'évolution, il permet d'évaluer la réponse au traitement et enfin il a un faible coût. En médecine, cet outil n'existe pas, mais certains biomarqueurs peuvent avoir un intérêt précis. En réanimation, les marqueurs les plus utilisés sont les marqueurs de l'infection, les marqueurs cardiaques (peptides natriurétiques), et certains nouveaux biomarqueurs spécifiques du rein (NGAL ou *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*).

---

## Intérêt diagnostique en réanimation

Une des erreurs commune est l'utilisation des biomarqueurs sans connaissance de leurs limites. La principale limite est qu'aucun biomarqueur n'est parfait et qu'il existe pour chacun des faux positifs et des faux négatifs. Lorsqu'un biomarqueur est utilisé à visée diagnostique, le résultat du dosage s'interprète selon la probabilité pré-test (c'est-à-dire la probabilité d'avoir la maladie avant d'effectuer le dosage c'est-à-dire la prévalence de la maladie dans la population testée). La conjonction de la probabilité pré-test et du résultat du dosage donne la probabilité post-test, qui est donc la

probabilité d'avoir la maladie en fonction de la probabilité pré-test et du résultat du dosage. Il ne faut pas se servir de ces biomarqueurs en dépistage, ou lorsque la maladie est évidente, mais plutôt dans les cas intermédiaires.

## CRP

Plusieurs études ont évalué l'intérêt de la CRP comme marqueur diagnostique des infections en réanimation. Avec un seuil de 9,6 mg/dL, le dosage sérique de la CRP avait une sensibilité de 87 % et une spécificité de 88 % le jour de l'infection pour le diagnostic de pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) [1]. Les mêmes auteurs ont montré qu'ils pouvaient prédire la survenue d'infections nosocomiales en étudiant la cinétique quotidienne de la CRP [2]. Cependant, d'autres études ont montré que la CRP n'avait qu'un intérêt limité [3], ou qu'elle ne permettait pas de discriminer les patients infectés et non infectés [4, 5]. De même, une méta-analyse a montré que, si la CRP permettait de diagnostiquer les infections avec une bonne efficacité, la PCT lui était supérieure [6].

## PCT

Si la PCT semble être un bon biomarqueur diagnostique d'infection bactérienne communautaire [7, 8], son intérêt comme outil diagnostique dans les infections nosocomiales semble plus limité [6-8]. Hormis une étude, dont les résultats sont discutables en raison du faible nombre de sujets inclus [3], les résultats montrent que la PCT n'est pas un bon marqueur diagnostique des infections nosocomiales [3, 9-12]. Le seul intérêt de la PCT est probablement son utilisation en cinétique : une élévation du taux de PCT par rapport à un taux effectué dans les cinq jours précédents permet d'affirmer avec une bonne valeur prédictive positive l'existence d'une infection nosocomiale [10, 13]. À l'inverse, lorsqu'un taux de PCT est très bas ( $< 0,1$  ng/mL) le jour de la suspicion d'infection et qu'il reste très bas 12 à 24 heures plus tard (toujours  $< 0,1$  ng/mL), la probabilité que le patient ait une infection est quasi nulle [7, 8]. Le seul biomarqueur étudié pour initier un traitement antibiotique est la PCT. Pour les infections communautaires, il a été démontré que la PCT pouvait être utilisée comme aide à la décision pour débiter une antibiothérapie aux urgences chez les malades suspects d'infection respiratoire basse [14], de décompensation (bronchopneumonie obstructive, BPCO [15]), ou de pneumonie communautaire [16]. Pour les suspicions d'infections nosocomiales en réanimation, la faible valeur diagnostique de la PCT

ne permet pas de l'utiliser pour initier un traitement antibiotique car la gravité des malades justifie l'introduction d'un traitement antibiotique et de réévaluer la situation après 24 à 48 heures, en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques et de l'évolution de la PCT [7, 8]. Dans l'étude PRORATA, le pourcentage de malades n'ayant pas reçu d'antibiotiques initialement dans le bras PCT était très faible, d'environ 10 % [17]. De plus, une étude récente menée sur 1 200 patients a montré qu'une stratégie d'initiation du traitement antibiotique basée sur la PCT et ses variations au cours du séjour en réanimation entraînait une consommation d'antibiotiques et une durée de séjour plus longues que lorsque la stratégie de prise en charge était une stratégie conventionnelle sans la PCT [18]. En réanimation, on ne peut donc pas recommander l'utilisation de la PCT pour initier un traitement antibiotique.

## **sTREM-1**

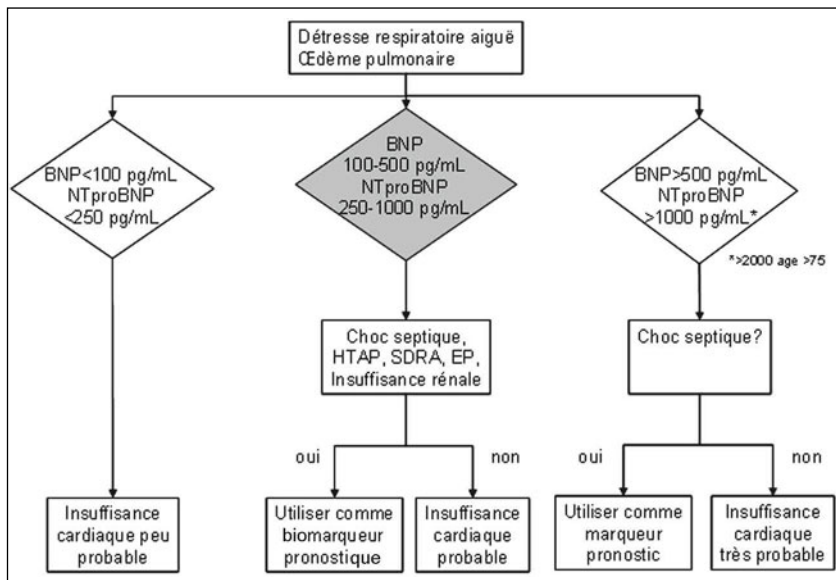
Si le sTREM-1 alvéolaire semblait être le meilleur marqueur diagnostique et pronostique des infections localisées ou générales [5], des études récentes semblent remettre en question sa valeur diagnostique en réanimation. Alors que trois études concluent à un intérêt diagnostique [5, 19, 20], trois autres concluent à une absence d'utilité [21-23]. Même si l'on dispose actuellement d'un kit commercial pour le dosage du sTREM-1, celui-ci ne semble pas donner de résultats intéressants [21, 23] et sa lourdeur ne permet pas d'envisager une utilisation en pratique quotidienne.

## **Troponine**

Hormis la détection de syndromes coronariens aigus, le dosage de troponine (T ou Ic) a un intérêt diagnostique en réanimation pour des pathologies ciblées. La troponine s'élève au cours de nombreuses affections, que ce soit au cours du choc septique, de traumatismes cardiaques, d'affections métaboliques, d'urgences hypertensives, après un arrêt cardiaque, lors d'une cardiomyopathie de stress, exacerbation sévère de BPCO, et beaucoup d'autres encore [24, 25]. Un taux élevé de troponine est retrouvé chez 20-50 % des patients de réanimation au cours de leur hospitalisation. L'intérêt est alors de détecter une atteinte myocardique dans une situation précise. Dans la majorité de ces situations, l'élévation de troponine est un marqueur de mauvais pronostic à moyen ou long terme. Pour autant, la prise en charge initiale n'est pas modifiée par cette observation.

## Peptides natriurétiques

Les deux marqueurs les plus étudiés en réanimation sont le *B-type natriuretic peptide* (BNP) et la portion N-terminale de la pro-hormone (NT-proBNP). De nombreuses études ont évalué leur intérêt diagnostique pour différencier œdème pulmonaire cardiogénique d'œdème pulmonaire lésionnel. Toutes retrouvent des taux plasmatiques de BNP et de NT-proBNP plus élevés chez les malades souffrant d'œdème pulmonaire cardiogénique par rapport à ceux ayant un œdème pulmonaire lésionnel [26, 27]. Cependant de grandes variations interindividuelles existent et une valeur pour un sujet n'est pas forcément informative [28]. On admet toutefois qu'une valeur de BNP < 100 pg/mL (ou NT-proBNP < 250 pg/mL) est très en défaveur d'un œdème pulmonaire cardiogénique (donc en faveur d'un œdème pulmonaire de type lésionnel) [28]. À l'inverse, des taux élevés de BNP (> 100 pg/mL) ou de NT-proBNP (> 1 000 pg/mL) sont évocateurs d'œdème pulmonaire cardiogénique, mais se retrouvent dans de nombreuses situations critiques de réanimation : sepsis, SDRA, insuffisance rénale, ce qui rend l'interprétation d'un taux élevé difficile et hasardeuse (fig. 1). La seule étude interventionnelle disponible à ce jour n'a pas montré que le dosage du BNP chez les patients en détresse respiratoire hypoxémique à l'admission en réanimation améliorait leur pronostic [29]. Ainsi, le BNP et le NT-proBNP peuvent aider à diagnostiquer une dysfonction cardiaque induite par le sepsis, là encore en



**Fig. 1** – Stratégie d'utilisation des peptides natriurétiques (BNP et NT-proBNP) devant un malade présentant une détresse respiratoire aiguë ou un œdème pulmonaire.

l'absence de facteurs confondants (insuffisance rénale ou insuffisance cardiaque pré-existante) [24]. Enfin, des études préliminaires ont montré que les taux de BNP ou d'ANP pouvaient aider à identifier les malades sevrables de la ventilation mécanique [30, 31].

## NGAL

La NGAL (*Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*) est une petite protéine de 25 kd exprimée par les polynucléaires neutrophiles et diverses cellules épithéliales, dont celles de la partie proximale des tubules rénaux où son excrétion est fortement augmentée en réponse à une atteinte ischémique ou néphrotoxique. Elle apparaît dans les urines deux à quatre heures après la survenue du mécanisme à l'origine de l'atteinte rénale aiguë (IRA), c'est-à-dire jusqu'à 46 heures plus tôt que les marqueurs sériques dosés actuellement. Elle est donc un marqueur précoce de l'IRA. Son dosage dans le sang est possible ou dans les urines [32]. Une vingtaine d'études ont évalué l'intérêt du dosage de la NGAL. Il ressort de toutes ces études que le dosage de la NGAL (dosé dans le plasma ou dans les urines) est un bon marqueur diagnostique d'agression rénale, les taux s'élevant avant la survenue de l'insuffisance rénale (élévation de la créatinine) [32]. Dans ces études, il n'existait pas de valeur seuil unique pour prédire l'apparition d'une insuffisance rénale et d'autres études sont probablement nécessaires pour déterminer quelle est la meilleure valeur seuil [32]. Les utilisations les plus intéressantes sont celles où l'on connaît le moment de l'agression rénale, afin de pouvoir prédire le développement d'une insuffisance rénale ultérieure : injection d'iode, en post-chirurgie cardiaque ou vasculaire, ou en post-transplantation rénale [33, 34]. Ainsi, deux études ont montré récemment que l'élévation de la NGAL dans le sang et les urines (valeur seuil à 100 pg/mL) deux heures après l'injection de produit de contraste permettait de prédire la survenue d'une insuffisance rénale [33, 34].

Si l'utilisation de la NGAL semble prometteuse, son utilisation est actuellement limitée par plusieurs écueils. Le premier est la faible diffusion du dosage. Bien qu'il existe actuellement un dosage standardisé et automatisé, il n'est pas disponible partout. Le second est que dans la majorité des études publiées, les valeurs seuils de NGAL pour prédire l'insuffisance rénale aiguë étaient variables. Si l'établissement de valeurs seuils est utile pour son utilisation pratique, il est aussi indispensable que chaque clinicien puisse « s'approprier » l'utilisation du marqueur par un apprentissage personnel. Le troisième écueil est que, hormis des situations stéréotypées (chirurgie cardiaque ou vasculaire, injection de produit de contraste) pour lesquelles le moment de l'événement initiateur de l'insuffisance rénale est connu, les autres situations conduisant à l'insuffisance rénale en réanimation sont moins nettes [32-34]. En

conclusion, la NGAL est probablement un biomarqueur intéressant d'insuffisance rénale aiguë, mais qui nécessite d'autres études afin de préciser son intérêt potentiel.

## **Protéine S100B**

La protéine S100B est une protéine gliale exprimée par les astrocytes, et dont les taux plasmatiques s'élèvent au cours des agressions cérébrales quelles qu'elles soient : traumatisme, accidents vasculaires cérébraux, hémorragie méningée [35]. En réanimation, elle n'a pas d'intérêt diagnostique, son intérêt étant principalement pronostique.

---

## **Intérêt pronostique**

### **CRP**

Bien que la CRP soit un marqueur sensible d'infection bactérienne, l'intérêt pronostique d'un dosage isolé semble limité. Plusieurs études ont montré qu'un dosage isolé de CRP n'était pas un bon facteur pronostique des PAVM [36, 37], même si, récemment, des auteurs ont retrouvé que la CRP était un mauvais marqueur pronostique d'infections nosocomiales [38]. La cinétique de la CRP au cours du traitement des infections en réanimation permet d'évaluer le pronostic : si la CRP baisse sous traitement, le pronostic est bon et l'évolution va être favorable (traitement antibiotique adapté), alors que si elle s'élève sous traitement, le risque d'évolution défavorable est très élevé (échec thérapeutique, rechute, décès) [36, 37].

### **PCT**

Les taux sériques de PCT s'élèvent proportionnellement à la gravité de la maladie infectieuse sous-jacente, les taux les plus élevés étant retrouvés chez les patients développant un choc septique [6]. Pour les patients ayant développé une infection nosocomiale, plusieurs études ont montré que les taux de PCT le jour du diagnostic de l'infection et les jours suivants étaient prédictifs de l'évolution. Si la PCT est basse le jour du diagnostic de l'infection et reste basse, le pronostic est plutôt bon [13, 36, 37]. De plus, l'évolution des taux de PCT sous traitement est prédictive de l'évolution. Si la PCT baisse sous traitement, l'évolution est en règle générale favorable. À l'inverse, si la PCT reste élevée ou augmente

sous traitement antibiotique, le traitement n'est pas adapté, soit en raison d'une superinfection, d'une autre infection, ou de l'évolution vers un syndrome de défaillance multiviscérale réfractaire [13, 36, 37].

## **sTREM-1**

Il existe peu de données sur l'utilisation du sTREM-1 sérique comme marqueur pronostique au cours des infections sévères. Une étude a montré que la cinétique du sTREM-1 plasmatique était corrélée avec la mortalité chez des patients ayant développé un choc septique communautaire [19]. En utilisant la même méthodologie, Phua *et al.* ont retrouvé des résultats opposés dans la même population [39]. Dans une population de 90 patients ayant développé une PAVM, les auteurs ont montré que les concentrations de sTREM-1 sanguin étaient plus élevées chez les patients qui allaient décéder que chez ceux qui allaient survivre [40].

## **Peptides natriurétiques**

Plusieurs études ont montré que chez des patients hospitalisés en réanimation, les taux de BNP et de NT-proBNP à l'admission étaient corrélés avec l'évolution : les malades ayant un taux de BNP élevé à l'admission avaient une mortalité supérieure à ceux dont le taux était plus bas [28]. Dans une population de chocs septiques et sepsis sévères, un taux de BNP élevé le premier jour du choc mais aussi dans les jours suivants était corrélé à la mortalité [24]. Il faut cependant rester prudent sur ces biomarqueurs en tant que facteurs pronostiques. S'ils restent de bons marqueurs pronostiques dans une population, à l'échelon individuel, cela est plus contestable. En pratique clinique, ils sont donc peu utilisés comme marqueurs pronostiques.

## **Protéine S100B**

Au décours de l'arrêt cardiaque, plusieurs études ont montré que les taux plasmatiques de protéine S100-B s'élevaient de façon proportionnelle [41, 42]. Cependant, si la majorité des études retrouvent un intérêt pronostique [43], d'autres ne retrouvent pas de corrélation entre le pronostic neurologique et l'élévation de la protéine S100-B [42, 44]. Quoi qu'il en soit, il ressort de la majorité des études que chez un malade ayant survécu à un arrêt cardiaque extrahospitalier, un taux élevé de protéine S100-B est associé à un pronostic neurologique défavorable, alors qu'un taux bas de la protéine S100-B est associé à un pronostic neurologique favorable

[41-44]. Cependant, il n'existe actuellement pas de consensus sur les valeurs seuils et la protéine S100-B ne peut être recommandée en routine.

## Intérêt des biomarqueurs pour adapter le traitement

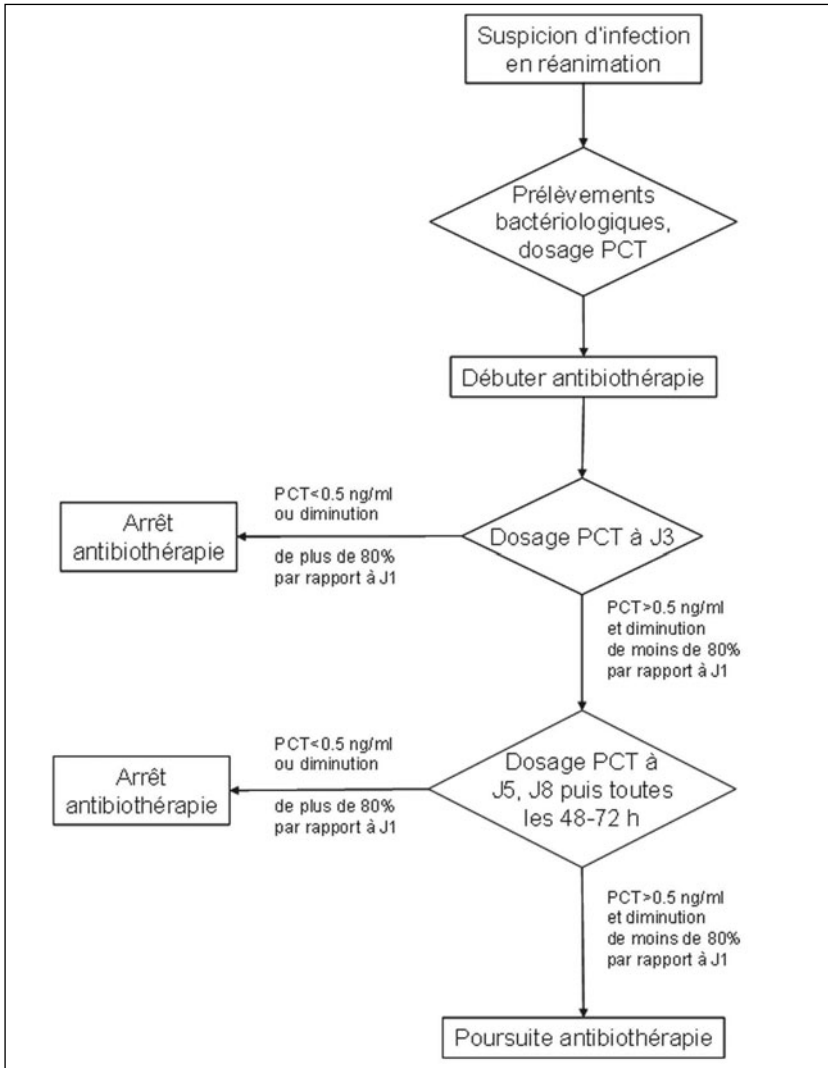
C'est probablement l'indication la plus pertinente en réanimation : se baser sur un biomarqueur et son évolution pour adapter le traitement. À l'heure actuelle, deux types de marqueurs ont été étudiés, les biomarqueurs du sepsis (il s'agit surtout de la PCT) et les peptides natriurétiques (BNP) pour adapter le traitement diurétique au cours du sevrage de la ventilation mécanique.

### PCT

C'est le marqueur qui a été le plus étudié dans cette indication. À ce jour, 14 études ont été publiées. Neuf concernent des malades ambulatoires [45, 46] ou aux urgences [14, 16, 47-51] ; et cinq ont été effectuées chez des malades hospitalisés en réanimation, soit chez des patients présentant un sepsis sévère ou un choc septique [52, 53], soit chez des patients hospitalisés en réanimation et suspects d'avoir développé une infection [17, 54], soit chez des patients ayant développé une PAVM [55].

Qu'elles aient été effectuées chez des malades ambulatoires, aux urgences ou en réanimation, les résultats sont identiques : pour chaque population un algorithme basé sur la PCT et son évolution au cours du traitement permet de réduire la durée du traitement antibiotique par rapport à une stratégie « standard » (durée du traitement antibiotique basée sur les recommandations publiées), sans effet sur la morbi-mortalité. Dans ces études, l'antibiothérapie était arrêtée si la PCT baissait en dessous d'un certain seuil (0,25 ng/mL ou 0,5 ng/mL) ou en dessous d'un certain pourcentage par rapport à la valeur maximale (80 ou 90 %). À partir de ces données, on peut donc proposer un algorithme de traitement antibiotique basé sur l'évolution des taux de PCT en réanimation (fig. 2) : toute suspicion d'infection en réanimation, *a fortiori* grave, justifie la réalisation de prélèvements bactériologiques et la mise sous antibiothérapie. La réalisation d'un dosage de PCT le jour de la suspicion clinique permet d'avoir une valeur de référence. On peut préconiser de doser la PCT à la 48<sup>e</sup> heure, puis tous les deux ou trois jours par la suite. Si la PCT est inférieure à 0,5 ng/mL, ou si la valeur a baissé de plus de 80 % par rapport à la valeur maximale, et ce dès la 48<sup>e</sup> heure, l'arrêt de l'antibiothérapie peut être envisagé,





**Fig. 2** – Stratégie d'utilisation de la procalcitonine (PCT) pour adapter la durée du traitement antibiotique chez un malade présentant une infection en réanimation.

avec un minimum de cinq jours de traitement en cas de bactériémie (fig. 2) [8, 17].

## Peptides natriurétiques

L'utilisation d'un algorithme basé sur le dosage du BNP pour aider le sevrage de la ventilation mécanique a été proposée dans un essai randomisé (étude BMW), dans lequel les auteurs ont proposé une stratégie de traitement diurétique basé sur les taux de BNP.

Cette étude est terminée mais les résultats ne sont pas disponibles à l'heure actuelle.

---

## Conclusion

L'utilisation de biomarqueurs dans la prise en charge des malades de réanimation ne doit jamais remplacer l'évaluation clinique, biologique et radiologique, mais doit être faite en association avec ces données. La valeur diagnostique de ces biomarqueurs est d'une façon générale faible, alors que leur valeur pronostique est meilleure. La meilleure stratégie d'utilisation de ces biomarqueurs en réanimation est pour adapter le traitement. Ainsi, l'utilisation de la PCT permet d'adapter la durée du traitement antibiotique (mais pas de démarrer une antibiothérapie). De nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur les biomarqueurs et leur évolution au cours du temps devraient être testées dans les années à venir.

## Références

1. Pova P, Coelho L, Almeida E, *et al.* (2005) C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 25: 804-12
2. Pova P, Coelho L, Almeida E, *et al.* (2006) Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care* 10: R63
3. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, *et al.* (2008) Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 31: 356-62
4. Oppert M, Reinicke A, Muller C, *et al.* (2002) Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 53: 167-70
5. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, *et al.* (2004) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 350: 451-8
6. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, *et al.* (2006) Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 34: 1996-2003
7. Luyt CE, Combes A, Trouillet JL, *et al.* (2011) Value of the serum procalcitonin level to guide antimicrobial therapy for patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 32: 181-7
8. Luyt CE, Chastre J (2011) Plasma procalcitonin: another arrow in our quiver? *Respir Care* 56: 530-2
9. Duffo F, Debon R, Monneret G, *et al.* (2002) Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 96: 74-9
10. Luyt CE, Combes A, Nieszkowska A, *et al.* (2007) Does invasive diagnosis of nosocomial pneumonia during off-hours delay treatment? *Intensive Care Med* 33: 734-7

11. Charles PE, Kus E, Aho S, *et al.* (2009) Serum procalcitonin for the early recognition of nosocomial infection in the critically ill patients: a preliminary report. *BMC Infect Dis* 9: 49
12. Jung B, Embriaco N, Roux F, *et al.* (2010) Microbiological data, but not procalcitonin improve the accuracy of the clinical pulmonary infection score. *Intensive Care Med* 36: 790-8
13. Charles PE, Tinel C, Barbar S, *et al.* (2009) Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 13: R38
14. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, *et al.* (2004) Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363: 600-7
15. Muller B, Gencay MM, Gibot S, *et al.* (2007) Circulating levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1 in community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 35: 990-1
16. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, *et al.* (2006) Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care* 10: R96
17. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, *et al.* (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375: 463-74
18. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, *et al.* (2011) Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 39: 2048-58
19. Determann RM, Millo JL, Gibot S, *et al.* (2005) Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 31: 1495-500
20. Huh JW, Lim CM, Koh Y, *et al.* (2008) Diagnostic utility of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bilateral lung infiltrates. *Crit Care* 12: R.
21. Anand NJ, Zuick S, Klesney-Tait J, *et al.* (2009) Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in BAL fluid of patients with pulmonary infiltrates in the ICU. *Chest* 135: 641-7
22. Horonenko G, Hoyt JC, Robbins RA, *et al.* (2007) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia: a preliminary report. *Chest* 132: 58-63
23. Oudhuis GJ, Beuving J, Bergmans D, *et al.* (2009) Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid is not predictive for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 35: 1265-70
24. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, *et al.* (2004) Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 32: 660-5
25. Chockalingam A, Mehra A, Dorairajan S, *et al.* (2010) Acute left ventricular dysfunction in the critically ill. *Chest* 138: 198-207
26. Rana R, Vlahakis NE, Daniels CE, *et al.* (2006) B-type natriuretic peptide in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 34: 1941-6
27. Levitt JE, Vinayak AG, Gehlbach BK, *et al.* (2008) Diagnostic utility of B-type natriuretic peptide in critically ill patients with pulmonary edema: a prospective cohort study. *Crit Care* 12: R3
28. Noveanu M, Mebazaa A, Mueller C (2009) Cardiovascular biomarkers in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 15: 377-83

29. Noveanu M, Pargger H, Breidhardt T, *et al.* (2011) Use of B-type natriuretic peptide in the management of hypoxaemic respiratory failure. *Eur J Heart Fail* 13: 154-62
30. Mekontso-Dessap A, de Prost N, Girou E, *et al.* (2006) B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 32: 1529-36
31. Ait-Oufella H, Tharaux PL, Baudel JL, *et al.* (2007) Variation in natriuretic peptides and mitral flow indexes during successful ventilatory weaning: a preliminary study. *Intensive Care Med* 33: 1183-6
32. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, *et al.* (2009) Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 54: 1012-24
33. Urbschat A, Obermuller N, Haferkamp A (2011) Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers* 16 Suppl 1: S22-30
34. Devarajan P (2010) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med* 4: 265-80
35. Kleindienst A, Hesse F, Bullock MR, *et al.* (2007) The neurotrophic protein S100B: value as a marker of brain damage and possible therapeutic implications. *Prog Brain Res* 161: 317-25
36. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, *et al.* (2006) Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 10: R125
37. Luyt CE, Guerin V, Combes A, *et al.* (2005) Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 48-53
38. Silvestre J, Povoas P, Coelho L, *et al.* (2009) Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med* 35: 909-13
39. Phua J, Koay ES, Zhang D, *et al.* (2008) How well do serum sTREM-1 measurements prognosticate in septic shock? *Anaesth Intensive Care* 36: 654-8
40. Giamarellos-Bourboulis EJ, Zakyntinos S, Baziaka F, *et al.* (2006) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 as an anti-inflammatory mediator in sepsis. *Intensive Care Med* 32: 237-43
41. Rosen H, Rosengren L, Herlitz J, *et al.* (1998) Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke* 29: 473-477.
42. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, *et al.* (2009) S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Crit Care* 13: R121
43. Wojtczak-Soska K, Lelonek M (2010) S-100B protein: An early prognostic marker after cardiac arrest. *Cardiol J* 17: 532-6
44. Song KJ, Shin SD, Ong ME, *et al.* (2010) Can early serum levels of S100B protein predict the prognosis of patients with out-of-hospital cardiac arrest? *Resuscitation* 81: 337-42
45. Briel M, Schuetz P, Mueller B, *et al.* (2008) Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 168: 2000-7; discussion 2007-8
46. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, *et al.* (2010) Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J* 36: 601-7
47. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, *et al.* (2007) Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 131: 9-19

48. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, *et al.* (2009) Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections: The ProHOSP Randomized Controlled Trial. *JAMA* 302: 1059-1066
49. Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, *et al.* (2009) Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 15: 481-7
50. Long W, Deng X, Zhang Y, *et al.* (2011) Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology* 16: 819-24
51. Long W, Deng XQ, Tang JG, *et al.* (2009) The value of serum procalcitonin in treatment of community acquired pneumonia in outpatient. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 48: 216-9
52. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, *et al.* (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 498-505
53. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM, *et al.* (2009) Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 13: R83
54. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, *et al.* (2009) Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 394: 221-6
55. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, *et al.* (2009) Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 34: 1364-75

## Introduction

Le vieillissement progressif de la population et la prévalence élevée des facteurs de risque cardiovasculaire au sein des pays industrialisés posent de manière cruciale le problème de la morbi-mortalité péri-opératoire d'origine cardiovasculaire [1]. Ce problème représente un authentique défi de santé publique pour les anesthésistes réanimateurs et la stratification du risque opératoire s'avère plus que jamais nécessaire. À côté des nombreux scores de risques cliniques multifactoriels dont l'utilisation au lit du patient pour la prédiction individuelle du risque cardiaque s'avère parfois difficile ou décevante, la question est posée de la pertinence des biomarqueurs et de la place qui doit éventuellement leur être accordée. Les recommandations des sociétés savantes nord-américaines [2] et européennes [3] n'accordent qu'une place limitée aux biomarqueurs tandis que les toutes récentes recommandations élaborées conjointement par la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) et la Société française de cardiologie (SFC) apportent des précisions supplémentaires intéressantes [4]. Utilisés seuls ou « en palette », les biomarqueurs cardiaques sont à l'origine d'un surcoût potentiel considérable qui ne doit pas être négligé dans une période de nécessaire maîtrise des dépenses de santé, plaidant pour une utilisation clinique rationnelle s'appuyant sur de solides données factuelles.

## Troponines

### Intérêt de la mesure de la troponine postopératoire en chirurgie cardiaque et non cardiaque

En chirurgie non cardiaque, la très grande valeur diagnostique de la TnIc postopératoire est reconnue depuis plus de 15 ans [5]. Le premier dosage est habituellement réalisé vers la 24<sup>e</sup> heure postopératoire. La répétition des dosages au cours de la période postopératoire est préconisée par certains auteurs dans le cadre d'un authentique « monitoring biologique » des patients à risque, en particulier après chirurgie de l'aorte abdominale [6] ou plus généralement chez tous les patients ayant présenté une modification du segment ST et/ou des signes ischémiques per- ou postopératoires immédiats. La très grande valeur pronostique à court et long terme de la TnIc postopératoire est également bien démontrée, notamment en chirurgie vasculaire [7] où l'on trouve traditionnellement une prévalence élevée de malades à haut risque cardiovasculaire. Avec 30 % de décès d'origine cardiovasculaire, la population âgée d'orthopédie opérée d'une fracture de hanche est une autre population à haut risque chez qui une valeur positive de Tn postopératoire est clairement définie comme un facteur pronostique de complications cardiaques postopératoires, d'allongement de la durée de séjour à l'hôpital et de mortalité à court et long terme [8]. Un dosage postopératoire unique de TnIc permet dans ce contexte une prédiction fiable et indépendante du risque précoce et tardif de morbi-mortalité postopératoire, notamment de nature ischémique myocardique. Cette prédiction présente un intérêt certain pour mieux cibler et mieux informer les patients les plus à risque au cours de la période postopératoire et les orienter vers une filière de soins cardiologiques avant leur sortie de l'hôpital afin de leur offrir un traitement médical optimal visant à améliorer leur pronostic à long terme. Néanmoins, aucune stratégie de prise en charge thérapeutique clairement identifiée n'a démontré de manière factuelle à ce jour son aptitude à modifier le pronostic péjoratif des patients ainsi reconnus. En outre, aucune étude publiée n'a démontré qu'intégrer un dosage postopératoire précoce de TnIc dans les modèles cliniques de prédiction du risque déjà connus et validés améliorerait la stratification postopératoire précoce des malades à risque en chirurgie non cardiaque, permettant ainsi de recommander une utilisation large de la TnIc en pratique clinique.

En chirurgie cardiaque, la valeur diagnostique de la TnIc postopératoire est plus difficile à établir précisément dans la mesure où la très grande sensibilité analytique explique l'élévation des concentrations de TnIc au décours de l'intervention chirurgicale chez

tous les opérés, quelle que soit la procédure réalisée et quel que soit le devenir postopératoire réel du patient. Les causes de dégâts tissulaires myocardiques sont en effet multiples et volontiers [9] intriquées après chirurgie cardiaque (tableau I), sans qu'il soit possible, pour un patient donné, de préciser ce qui revient en priorité à tel mécanisme plutôt qu'à tel autre. La libération plasmatique postopératoire de TnIc en chirurgie cardiaque semble dépendre du type d'intervention chirurgicale réalisée [10]. Néanmoins, la valeur pronostique forte et indépendante d'un dosage postopératoire unique de TnIc prélevé vers la 24<sup>e</sup> heure postopératoire a été largement démontrée après chirurgie cardiaque, sur la morbi-mortalité à court et long terme [11, 12]. Nous avons démontré récemment que la réalisation d'une cinétique plasmatique postopératoire de TnIc n'améliorait pas la discrimination du modèle biologique quant à la prédiction d'un risque composite de morbi-mortalité postopératoire précoce, suggérant ainsi qu'un dosage unique de TnIc prélevé à la 24<sup>e</sup> heure postopératoire pourrait présenter le meilleur rapport coût/efficacité pour la reconnaissance précoce des malades à haut risque [13]. Une méta-analyse est venue tout récemment confirmer l'excellente valeur prédictive indépendante de la TnIc postopératoire pour la prédiction d'un mauvais pronostic à court et long terme après chirurgie cardiaque conventionnelle [14]. Il semble néanmoins prudent de considérer une valeur seuil de TnIc postopératoire dépendante du type de chirurgie cardiaque réalisée [10],

**Tableau I** – Différentes causes d'élévation postopératoire de la troponine I cardiaque après chirurgie cardiaque avec ou sans circulation extracorporelle chez l'homme

<b>Causes traumatiques</b>
Traumatisme tissulaire direct lié aux manipulations chirurgicales
Artères coronaires enfouies intramyocardiques
<b>Causes ischémiques</b>
Infarctus du myocarde pré- et/ou postopératoire
Clampage aortique et circulation extracorporelle prolongés
Protection myocardique insuffisante (type de cardioplégie, voie d'administration)
Lésions d'ischémie-reperfusion après déclampage
Revascularisation chirurgicale incomplète
Thrombose précoce de greffon coronaire
Embolie intracoronaire (gazeuse, calcaire ou fibrino-cruorique)
Vasospasme (greffon artériel ou artère coronaire)
<b>Causes inflammatoires</b>
Syndrome inflammatoire systémique post-circulation extracorporelle



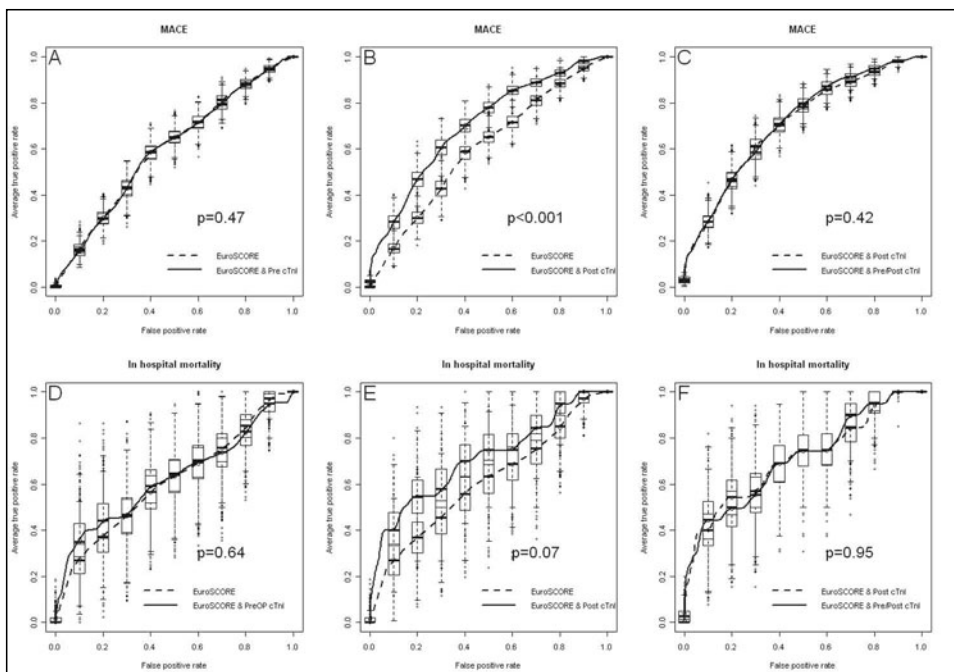
Tableau II – Les principaux scores de risque multifactoriels en chirurgie cardiaque

Parsonnet	Tuman	Tu	EuroSCORE
Âge (ans) 70-74 ..... 7 75-79 ..... 12 ≥ 80 ..... 20	Âge 65-74 ..... 7 ≥ 75 ..... 2	Âge (ans) 65-74 ..... 2 ≥ 75 ..... 3	Âge (ans) 1 point pour chaque tranche de 5 ans à partir de 60 ans
Urgence post-cathétérisme. .... 10	Urgence ..... 4	Urgence dans les 24 heures	Urgence dans les 24 heures
FEVG 30 % ..... 2 < 30 % ..... 4	FEVG < 35 % ..... 1	FEVG 35-50 % ..... 1 20-34 % ..... 2 < 20 % ..... 3	FEVG 30-50 % ..... 1 < 30 % ..... 3
Procédure chirurgicale RVM ou RVA ..... 5 PAC plus valve ..... 2	Procédure chirurgicale RVM ou RVA ..... 1 PAC plus valve ..... 2 Double valve ..... 2	Procédure chirurgicale Valve ..... 2 Combinée ..... 3	Procédure chirurgicale Autre que PAC ..... 1 Aorte thoracique ..... 3 CIV post-infarctus ..... 4
Redux ..... 1 <sup>er</sup> 5 2 <sup>e</sup> 10 Sexe féminin ..... 1 IRC dialysée ..... 10 PAP systolique > 60 ..... 8 Diabète ..... 3 Obésité morbide ..... 3	Redux ..... 2 Sexe féminin ..... 2 Créatinine > 112 µmol/L ..... 2 HTAP ..... 2 Neuropathie sévère ..... 2 ICG ..... 1	Redux ..... 2 Sexe féminin ..... 1 Créatinine > 200 µmol/L ..... 2 PAP systolique > 60 mmHg ..... 2 BPC ..... 1 Artériopathie extracardiaque ..... 2	Redux ..... 3 Sexe féminin ..... 1 Créatinine > 200 µmol/L ..... 2 PAP systolique > 60 mmHg ..... 2 BPC ..... 1 Artériopathie extracardiaque ..... 2

CPIA préopératoire ..... 2			Neuropathie sévère ..... 2
Anévrysme du VG ..... 5			Endocardite active ..... 3
HTA (>140 mmHg) ..... 3			État critique préopératoire ..... 3
État catastrophiques ..... 10-50			Angor instable traité ..... 2
Circonstances rares ..... 2-10			IDM
			< 3 mois ..... 2
			3-6 mois ..... 1
Score maximal ..... 158		Score maximal ..... 22	Score maximal ..... 45

CIIV = communication interventriculaire ; CPIA = contre-pulsion intra-aortique ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HTA = hypertension artérielle ; HTAP = hypertension artérielle pulmonaire ; ICG = insuffisance cardiaque congestive ; IDM = infarctus du myocarde ; IRC = insuffisance rénale chronique ; PAC = pontage aorto-coronaire ; PAP = pression artérielle pulmonaire ; RVA = remplacement valvulaire aortique ; RVM = remplacement valvulaire mitrale.

ce qui complique singulièrement en pratique l'utilisation de la TnIc à des fins pronostiques. Une étude rétrospective ayant inclus plus de 1 000 patients a mis en évidence un bénéfice prédictif additionnel quand le dosage postopératoire précoce de TnIc était combiné à un score de risque clinique multifactoriel validé comme l'EuroSCORE [15] (tableau II). De même, après chirurgie cardiaque conventionnelle, un dosage de TnIc postopératoire apporte une valeur pronostique additionnelle à l'EuroSCORE pour la prédiction de la mortalité globale hospitalière ou la survenue de complications cardiaques graves (fig. 1). L'amélioration significative de la discrimination du modèle prédictif était en outre renforcée par des mesures de reclassification confirmant, pour un patient donné, la possibilité de réajuster dans un sens ou dans l'autre la réalité de son risque individuel lorsqu'on intégrait la valeur de TnIc postopératoire au modèle clinique [16].



**Fig. 1** – Discriminations comparées à l'aide de courbes ROC ré-échantillonnées et présentées avec leurs intervalles de confiance à 95 % de l'EuroSCORE seul et combiné aux valeurs de troponine I cardiaque préopératoire (pré-cTnI) et/ou postopératoire (post-cTnI) pour la prédiction de la morbidité cardiaque grave (MACE) postopératoire (panneaux A, B, C) et de la mortalité globale hospitalière (panneaux D, E, F) après chirurgie cardiaque conventionnelle avec circulation extracorporelle. D'après Fellahi *et al.* [16].

## Intérêt de la mesure de la troponine préopératoire en chirurgie cardiaque et non cardiaque

La valeur pronostique de la TnIc préopératoire est moins bien définie que celle de la TnIc postopératoire. En chirurgie non cardiaque, une étude prospective préliminaire ayant inclus sur une période d'un an 71 patients coronariens consécutifs adressés pour une intervention programmée de chirurgie abdominale lourde a montré qu'une TnIc préopératoire anormale s'accompagnait dans tous les cas d'une sur-morbi-mortalité postopératoire d'origine cardiaque, suggérant ainsi de différer l'intervention de ces malades pour mieux évaluer leur cardiopathie sous-jacente [17]. De même, l'équipe du Pr Claude Girard a présenté récemment les résultats préliminaires de l'observatoire RIABO (une base de données prospective incluant plus de 2 000 patients chirurgicaux), en faveur d'une surmortalité postopératoire lorsque la TnIc préopératoire était anormale. Néanmoins, aucune étude publiée à ce jour n'a comparé la valeur pronostique de la TnIc préopératoire à celle des modèles cliniques prédictifs validés et démontré son éventuelle valeur additionnelle. Pour cette raison et parce qu'il n'existe pas d'étude démontrant l'impact sur la prise en charge du patient de la prise en compte du dosage préopératoire de TnIc, les toutes récentes recommandations formalisées d'experts rédigées conjointement par la SFAR et la SFC ne recommandent pas le dosage préopératoire de TnIc pour l'identification et la stratification des malades à haut risque adressés pour une intervention de chirurgie non cardiaque [4].

En chirurgie cardiaque, une étude rétrospective ayant inclus près de 2 000 patients suggère une augmentation croissante des complications cardiaques graves postopératoires avec l'élévation préopératoire de la TnIc [18]. Récemment, une étude prospective a montré un accroissement significatif de la mortalité à six mois chez des patients opérés d'une revascularisation coronaire seulement trois semaines après un infarctus du myocarde et dont la TnIc préopératoire demeurait élevée [19]. L'ensemble de ces résultats plaide en faveur de l'intérêt du dosage préopératoire de TnIc pour la stratification du risque en chirurgie cardiaque. Néanmoins, l'utilisation d'un dosage préopératoire de TnIc en complément de l'EuroSCORE n'apporte pas de bénéfice additionnel pour prédire la morbi-mortalité postopératoire précoce après chirurgie cardiaque conventionnelle [16] (fig. 1).

## **Que retenir des troponines pour la pratique ?**

Toute stratification du risque pertinente devrait aboutir à des stratégies interventionnelles. Si la troponine prédit un risque à court terme, ces stratégies interventionnelles seront conçues par les anesthésistes-réanimateurs pour le contexte péri-opératoire. Si la troponine prédit à l'inverse un risque à long terme, les stratégies interventionnelles seront plutôt du ressort du cardiologue. La difficulté à identifier précisément les causes de mortalité postopératoire a conduit le plus souvent les investigateurs à raisonner à partir de la mortalité toutes causes confondues. Ceci ne permet généralement pas la conception de stratégies interventionnelles. De manière similaire, les stratégies pour prévenir les complications cardiaques graves non fatales comme un infarctus du myocarde, une arythmie ventriculaire ou une insuffisance cardiaque peuvent être très différentes. Il n'est pas encore possible à ce jour de recommander objectivement la mise en place de stratégies interventionnelles susceptibles de modifier à terme le pronostic postopératoire des malades à haut risque à partir d'un dosage pré-ou postopératoire de TnIc. Pour cette raison, le recours large aux dosages de TnIc en complément ou en remplacement des modèles cliniques prédictifs déjà validés ne peut être conseillé en chirurgie cardiaque ou non cardiaque dans un objectif de stratification au quotidien du risque opératoire.

---

## **Peptides natriurétiques**

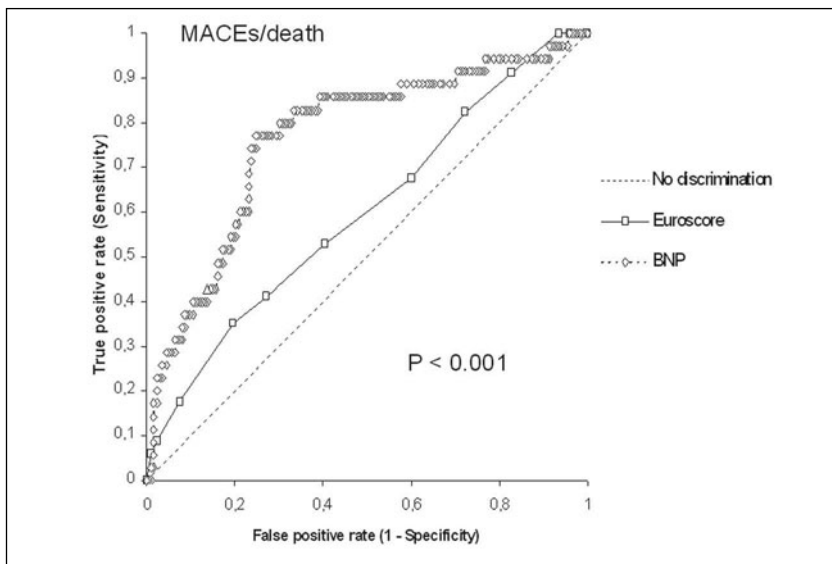
### **Intérêt de la mesure du BNP en chirurgie cardiaque et non cardiaque**

La valeur pronostique forte et indépendante à court et long terme du BNP et/ou du NT-proBNP préopératoire en chirurgie non cardiaque a été confirmée par deux méta-analyses ayant inclus respectivement 3 281 et 4 856 patients [20, 21]. La valeur prédictive du NT-proBNP pourrait néanmoins dépendre de la fonction rénale préopératoire des patients, car cela perd tout intérêt quand le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min [22]. Ce dernier résultat pourrait inciter à privilégier en pratique le BNP au NT-proBNP en présence d'une insuffisance rénale préopératoire sévère. En outre, le BNP postopératoire pourrait se révéler plus intéressant que le BNP préopératoire pour la prédiction d'un mauvais pronostic cardiaque à long terme après chirurgie vasculaire, posant la question non résolue à ce jour du moment idéal pour prélever le

biomarqueur [23]. Deux études prospectives récentes ont comparé la discrimination du modèle biologique simple représenté par un dosage unique préopératoire de BNP avec des modèles cliniques et paracliniques validés de prédiction du risque en chirurgie non cardiaque [24, 25]. Elles concluent toutes les deux à la supériorité du modèle biologique sur le score de Lee et/ou sur l'échocardiographie de stress pour l'identification préopératoire des patients à risque. Ainsi, un dosage biologique préopératoire isolé de BNP et/ou de NT-proBNP présenterait la meilleure discrimination pour identifier les patients qui vont développer des complications cardiaques graves postopératoires ou décéder à l'hôpital et pourrait constituer un moyen à la fois objectif, performant, simple et relativement peu onéreux de stratification du risque en chirurgie générale. Ces études apportent cependant un niveau de preuve scientifique assez faible, reposant toutes sur des travaux monocentriques observationnels ayant inclus des collectifs modestes de patients, avec une méthodologie limitée. De plus, aucune étude d'impact démontrant un intérêt clinique de la mesure du taux de BNP préopératoire ou un quelconque bénéfice d'une stratégie thérapeutique fondée sur la normalisation préopératoire d'un dosage de BNP et/ou de NT-proBNP n'est actuellement disponible. Pour ces raisons et probablement à juste titre, ni les recommandations européennes [3], ni les recommandations françaises [4] ne préconisent le dosage préopératoire de BNP et/ou de NT-proBNP pour la stratification des patients à risque adressés pour une intervention de chirurgie non cardiaque.

En chirurgie cardiaque, de nombreux travaux ont démontré l'excellente valeur prédictive du BNP et/ou du NT-proBNP pré- et/ou postopératoire pour la prédiction à court et long terme d'un mauvais pronostic postopératoire, tant en termes de morbidité cardiaque que de mortalité globale [26-29]. Le moment idéal pour doser le BNP reste cependant l'objet de discussions. Une étude récente semble démontrer la supériorité du BNP préopératoire sur la valeur du pic plasmatique postopératoire pour prédire la durée de séjour et la mortalité hospitalière après chirurgie de revascularisation coronaire [30]. Dans une seconde analyse d'une étude ayant suivi pendant 12 mois une cohorte de 224 patients opérés d'une revascularisation coronaire chirurgicale ou d'un remplacement valvulaire aortique, nous avons montré récemment que la valeur prédictive du BNP dépendait davantage du type de chirurgie cardiaque réalisé que du moment du prélèvement sérique [31]. Quelques études ont comparé la discrimination du modèle biologique simple représenté par un dosage plasmatique unique pré- ou postopératoire de BNP avec des modèles cliniques connus et validés de prédiction du risque en chirurgie cardiaque [32-34]. Elles concluent globalement à la supériorité du modèle biologique sur les scores cliniques multifactoriels utilisés et soulignent les résultats

décevants de ces derniers (fig. 2). Ainsi, un dosage biologique isolé pré- ou postopératoire de BNP et/ou de NT-proBNP présenterait une discrimination supérieure à l'EuroSCORE en chirurgie cardiaque conventionnelle pour identifier précocement les patients qui vont développer des complications postopératoires graves. Malheureusement, les mêmes limites existent que pour la chirurgie non cardiaque (*cf. supra*). Il est donc probablement prématuré de recommander une utilisation large des peptides natriurétiques pour la stratification précoce des malades à risque en pratique courante de chirurgie cardiaque.



**Fig. 2** – Discriminations comparées à l'aide de courbes ROC de l'EuroSCORE et d'un dosage préopératoire unique de BNP pour la prédiction d'un critère composite de morbi-mortalité postopératoire hospitalière après chirurgie cardiaque conventionnelle avec circulation extracorporelle. On notera la faible discrimination de l'EuroSCORE. D'après Fellahi *et al.* [34].

## Que retenir des peptides natriurétiques pour la pratique ?

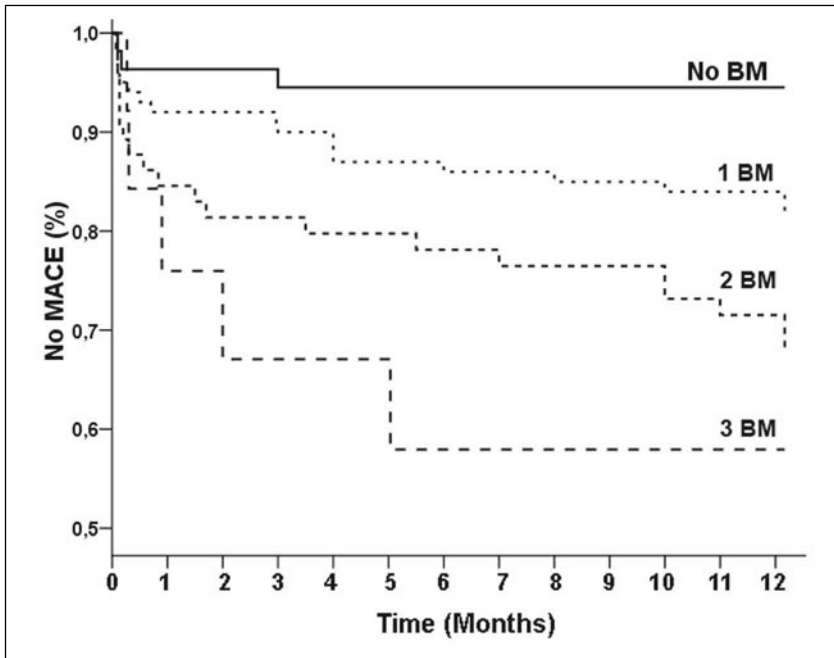
Comme pour les troponines, il n'est pas encore possible à ce jour de recommander le recours large aux dosages des peptides natriurétiques en complément ou en remplacement des modèles cliniques prédictifs déjà validés dans un objectif de stratification du risque opératoire au quotidien.

## Place d'une approche multimarqueurs

L'utilisation conjointe de plusieurs biomarqueurs illustrant différents mécanismes physiopathologiques pourrait apporter un bénéfice supplémentaire pour l'identification et la stratification des malades chirurgicaux à haut risque. Le caractère polyfactuel du dommage myocardique péri-opératoire en chirurgie cardiaque plaide en ce sens. L'intérêt d'une approche multimarqueurs a d'abord été rapporté chez les patients avec syndrome coronarien aigu, associant TnIc (marqueur du dégât tissulaire myocardique), BNP (marqueur de la dysfonction contractile ventriculaire) et CRP (marqueur de l'inflammation) [35]. De même, des dosages combinés de TnIc et de BNP réalisés à l'admission chez plus de 40 000 patients hospitalisés pour un épisode de décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque chronique congestive ont permis d'améliorer par un facteur deux la prédiction du risque de décès à l'hôpital par rapport à l'utilisation de chacun des biomarqueurs pris séparément [36].

En chirurgie cardiaque, une étude ayant inclus 92 patients suggère la supériorité d'une approche biomarqueurs associant TnIc et BNP sur une approche monomarqueur traditionnelle pour la prédiction du risque de défaillance cardiaque aiguë postopératoire et jusqu'à un an après la fin de l'intervention [37]. Récemment, des valeurs élevées de troponine T et de NT-proBNP mesurées 24 heures après la fin de l'intervention ont montré leur caractère prédictif fort et indépendant pour la survenue à l'hôpital de complications cardiaques graves et/ou du décès chez des patients âgés ayant bénéficié d'une chirurgie élective de revascularisation coronaire avec circulation extracorporelle [38]. Dans cette dernière étude, l'élévation simultanée des deux biomarqueurs multipliait par un facteur 18 le risque de morbi-mortalité postopératoire. En chirurgie cardiaque conventionnelle, nous avons également montré qu'une triple approche intégrant des dosages simultanés de TnIc, BNP et CRP permettait d'identifier précocement au cours de la période postopératoire les patients susceptibles de développer des complications cardiaques graves jusqu'à 12 mois après la fin de l'intervention chirurgicale et fournissait une information supplémentaire par rapport à une approche traditionnelle monomarqueur ou même biomarqueurs [39] (fig. 3). Il s'agissait cependant de dosages postopératoires précoces et non de dosages préopératoires des différents biomarqueurs. En chirurgie vasculaire, Bolliger *et al.* [40] ont montré que l'association d'un dosage préopératoire de BNP et d'un dosage postopératoire précoce de TnIc améliorait grandement la valeur pronostique indépendante du modèle biologique pour l'identification de complications cardiaques graves 12 mois après l'intervention initiale. Aucune étude à ce jour n'a cependant





**Fig. 3** – Approche multimarqueurs en chirurgie cardiaque. Survie cumulative à 12 mois sans événement cardiaque grave (MACE) après chirurgie cardiaque conventionnelle avec circulation extracorporelle selon la valeur postopératoire de troponine I cardiaque ( $> 3,5$  ng/mL), de BNP ( $> 880$  pg/mL) et de CRP ( $> 180$  mg/L). Les patients sont répartis en fonction du nombre de biomarqueurs augmentés : aucun ( $n = 58$ , survie à 12 mois 95 %), un ( $n = 98$ , survie à 12 mois 82 %), deux ( $n = 56$ , survie à 12 mois 63 %) ou trois biomarqueurs ( $n = 12$ , survie à 12 mois 58 %). BM = biomarqueur ; toutes les courbes diffèrent significativement entre elles ( $p < 0,05$ ). D'après Fellahi *et al.* [39].

comparé la prédiction d'un modèle biologique multimarqueurs avec les scores de risques multifactoriels existants en chirurgie cardiaque et non cardiaque. La question du moment idéal pour le dosage de chacun des biomarqueurs utilisés n'est pas non plus résolue. La TnIc postopératoire pourrait être la plus intéressante tandis que le BNP préopératoire pourrait s'avérer supérieur au BNP postopératoire, tout au moins en chirurgie cardiaque [40].

## Conclusion

De très nombreux travaux sont aujourd'hui consacrés à l'utilisation diagnostique et pronostique des biomarqueurs en chirurgie cardiaque ou non cardiaque. Bien qu'un nombre important d'étapes hiérarchiques dans le processus de validation clinique d'un marqueur de risque ait déjà été franchi, il manque encore des informations capitales qui permettraient de préconiser une

utilisation large en routine de l'ensemble de ces biomarqueurs pour la stratification du risque opératoire cardiovasculaire et l'identification des malades à haut risque. En particulier, aucune donnée concernant un impact évident sur la prise en charge clinique des patients ou démontrant une amélioration du pronostic sur la base des modifications apportées n'est encore disponible. De même, les analyses coût-bénéfice font encore défaut.

## Références

1. Lienhard A, Auroy Y, Péquignot F, *et al.* (2006) Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 105: 1081-6
2. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, *et al.* (2007) ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 116: e418-99
3. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, *et al.* (2009) Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and Perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for preoperative cardiac risk assessment and Perioperative cardiac management in non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Anaesthesiology. *Eur Heart J* 30: 2769-2812
4. Recommandations formalisées d'experts SFAR/SFC (2001) Prise en charge du coronarien opéré en chirurgie non cardiaque. *Ann Fr Anesth Réanim* 30: e5-e29
5. Adams JE III, Sicard GA, Allen BT, *et al.* (1994) Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 330: 670-4
6. Le Manach Y, Perel A, Coriat P, *et al.* (2005) Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 102: 885-91
7. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, *et al.* (2003) Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 42: 1547-54
8. Ausset S, Auroy Y, Lambert E, *et al.* (2008) Cardiac troponin I release after hip surgery correlates with poor long-term cardiac outcome. *Eur J Anaesthesiol* 25: 158-64
9. Alyanakian MA, Dehoux M, Chatel D, *et al.* (1998) Cardiac troponin I in diagnosis of perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11: 288-94
10. Fellahi JL, Hédoire F, Le Manach Y, *et al.* (2007) Determination of the threshold of cardiac troponin I associated with an adverse postoperative outcome after cardiac surgery: a comparative study between coronary artery bypass graft, valve surgery, and combined cardiac surgery. *Critical Care* 11: R106
11. Lasocki S, Provenchère S, Bénessiano J, *et al.* (2002) Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 97: 405-11

12. Fellahi JL, Gué X, Richomme X, *et al.* (2003) Short and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 99: 270-4
13. Fellahi JL, Hanouz JL, Gué X, *et al.* (2008) Kinetic analysis of cardiac troponin I release is no more accurate than a single 24h measurement in predicting in-hospital outcome after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 25: 490-7
14. Lurati-Buse GA, Koller MT, Grapow M, *et al.* (2010) The prognostic value of troponine release after adult cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 37: 399-406
15. Adabag AS, Rector T, Mithani S, *et al.* (2007) Prognostic significance of elevated cardiac troponin I after heart surgery. *Ann Thorac Surg* 83: 1744-50
16. Fellahi JL, Le Manach Y, Daccache G, *et al.* (2011) Combination of EuroSCORE and cardiac troponin I improves the prediction of adverse outcome after cardiac surgery. *Anesthesiology* 114: 330-9
17. Boccara G, Coriat P, Colson P (2006) Is there a clinical need to measure the cardiac troponin I concentration before major abdominal surgery in high-risk patients? *Eur J Anaesthesiol* 23: 173-80
18. Thielmann M, Massoudy P, Neuhäuser M, *et al.* (2005) Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest* 128: 3526-36
19. Paparella D, Scarscia G, Paramythiotis A, *et al.* (2010) Preoperative cardiac troponin I to assess midterm risks of coronary bypass grafting operations in patients with recent myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 89: 696-703
20. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, *et al.* (2009) Is a preoperative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? *J Am Coll Cardiol* 54: 1599-606
21. Ryding ADS, kumar S, Worthington AM, Burgess D (2009) Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery. A meta-analysis. *Anesthesiology* 111: 311-9
22. Goei D, Schouten O, Boersma E, *et al.* (2008) Influence of renal function on the usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a prognostic cardiac risk marker in patients undergoing noncardiac vascular surgery. *Am J Cardiol* 101: 122-6
23. Mahla E, Baumann A, Rehak P, *et al.* (2007) N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at high risk for adverse cardiac outcome after vascular surgery. *Anesthesiology* 106: 1088-95
24. Cuthbertson BH, Amiri AR, Croal BL, *et al.* (2007) Utility of B-type natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 99: 170-6
25. Feringa HH, Schouten O, Dunkelgrun M, *et al.* (2007) Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as long-term prognostic marker after major vascular surgery. *Heart* 93: 226-31
26. Berendes E, Schmidt C, Van Aken H, *et al.* (2004) A-type and B-type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures. *Anesth Analg* 98: 11-9
27. Hutfless R, Kasanegra R, Madani M, *et al.* (2004) Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 43: 1873-9
28. Fox AA, Shernan SK, Collard CD, *et al.* (2008) Preoperative B-type natriuretic peptide is an independent predictor of ventricular dysfunction and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 136: 452-61

29. Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, *et al.* (2009) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth* 103: 647-53
30. Fox AA, Muehlschlegel JD, Body SC, *et al.* (2010) Comparison of the utility of preoperative versus postoperative B-type natriuretic peptide for predicting hospital length of stay and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 112: 842-51
31. Fellahi JL, Daccache G, Makroum Y, *et al.* (2011) The prognostic value of B-type natriuretic peptide after cardiac surgery: a comparative study between coronary artery bypass graft surgery and aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Epub ahead of print]
32. Eliasdottir SB, Klemenzen G, Torfason B, Valsson F (2008) Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 52: 182-7
33. Pedrazzini GB, Masson S, Latini R, *et al.* (2008) Comparison of brain natriuretic peptide plasma levels versus logistic EuroSCORE in predicting in-hospital and late postoperative mortality inpatients undergoing aortic valve replacement for symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 102: 749-54
34. Fellahi JL, Daccache G, Rubes D, *et al.* (2011) Does preoperative B-type natriuretic peptide better predict adverse outcome and prolonged length of stay than standard EuroSCORE after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 25: 256-62
35. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, *et al.* (2002) Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 105: 1760-3
36. Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, *et al.* (2008) ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol* 101: 231-7
37. Provenchère S, Berroëta C, Reynaud C, *et al.* (2006) Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: association with postoperative cardiac dysfunction and one-year mortality. *Crit Care Med* 34: 995-1000
38. Suttner S, Boldt J, Lang K, *et al.* (2008) Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T with in-hospital cardiac events in elderly patients undergoing coronary artery surgery. *Eur J Anaesthesiol* 25: 834-41
39. Fellahi JL, Hanouz JL, Le Manach Y, *et al.* (2009) Simultaneous measurement of cardiac troponin I, B-type natriuretic peptide, and C-reactive protein for the prediction of long-term cardiac outcome after cardiac surgery. *Anesthesiology* 111: 250-7
40. Bolliger D, Seeberger MD, Lurati Buse GAL, *et al.* (2009) A preliminary report on the prognostic significance of preoperative brain natriuretic peptide and postoperative cardiac troponin in patients undergoing major vascular surgery. *Anesth Analg* 108: 1069-75