



Chapitre 66

Les indications indiscutables et celles qui restent discutées

J. PERNET¹, P. RAY^{1,2}

Points essentiels

- Les biomarqueurs sont souvent nécessaires en médecine d'urgence compte-tenu de nos conditions de travail.
- Le dosage du BNP/NT-proBNP, de la troponine (et de la troponine Hypersensible) et des D-Dimères sont inclus dans les recommandations de sociétés savantes.
- Il est important que le clinicien connaisse les caractéristiques (méthode, caractéristiques analytiques) des biomarqueurs utilisés par son laboratoire de biochimie.
- D'autres biomarqueurs semblent intéressants (procalcitonine, S-100b, copeptine notamment), mais ne sont pas encore complètement validés.
- Une prescription raisonnée est indispensable pour éviter un mésusage qui pourrait être délétère pour le patient.

1. Introduction

Les biomarqueurs sont des composés, en général protéiques, dont la présence dans le sérum traduit soit une spécificité d'organe (troponines et myocarde), soit un mécanisme physiopathologique (D-Dimères et activation de la coagulation). Ces biomarqueurs peuvent être diagnostiques, utilisés pour estimer la survenue d'une maladie, ou pronostiques, pour suivre la réponse à une intervention thérapeutique ou pour estimer un risque (de mortalité...) (1, 2).

1. Service d'Accueil des Urgences – Groupe Hospitalier GHUEP – site Tenon – AP-HP
4, rue de la Chine, 75020 Paris

2. DHU « Fighting against ageing and stress », Université Paris 6 UPMC

Leur utilisation est devenue incontournable en médecine d'urgence et a permis une amélioration de la prise en charge de certaines pathologies dont les syndromes coronariens aigus, les dyspnées et les états septiques, à condition de respecter les règles de bon usage. La plupart des biomarqueurs utilisés ont passé plusieurs étapes de validation qui ont permis de connaître précisément les conditions d'application du test, leurs limites et leur utilité en médecine d'urgence. Cet aspect est fondamental, car un mésusage des biomarqueurs peut induire le clinicien en erreur et le conduire à des explorations complémentaires ou des thérapeutiques inutiles, voire délétères. À ce jour, certaines sociétés savantes ont intégré l'utilisation de ces outils dans les recommandations de bonne pratique clinique (3). Dans ce travail, nous évoquerons les différents biomarqueurs disponibles en médecine d'urgence et leurs indications, qu'elles soient indiscutables (ou consensuelles) ou encore discutées.

2. Biomarqueurs utilisés en médecine d'urgence

Le plus souvent les biomarqueurs sont utilisés pour leur intérêt diagnostique, car leur présence dans le sang signe une pathologie (insuffisance cardiaque aiguë – ICA – et BNP ou troponine I ou T et infarctus du myocarde, – IDM –) (4). Certains présentent en plus un intérêt pronostique, comme le NT-proBNP et le BNP dans l'ICA.

2.1. BNP et NT-proBNP

Il existe quatre peptides natriurétiques (A, B, C, D ou urodilatin) qui jouent tous un rôle dans l'homéostasie du sodium et la régulation de la volémie. Le rôle du BNP est de contrebalancer l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone lorsqu'il existe une mise en tension de la paroi du ventricule gauche (stress pariétal ou étirement des myocytes) et l'activation des hormones (endothéline) et cytokines pro-vasoconstrictrices. L'action du BNP est triple : natriurétique, diurétique et vasodilatatrice. Il permet alors une relaxation vasculaire systémique et artérielle pulmonaire, diminue le taux d'angiotensine, d'aldostérone et d'endothéline-1, augmente la filtration glomérulaire et l'excrétion rénale de sodium et diminuerait la prolifération des muscles lisses vasculaires.

Le NT-proBNP est un peptide de 76 acides aminés et résulte du clivage du pro BNP en BNP et NT-proBNP au niveau sanguin ; il est sécrété en même temps que le BNP lors de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, mais n'a aucune activité physiologique. Dans la circulation son taux est entre cinq et dix fois plus important que celui du BNP et sa demi-vie plus longue (90 minutes *versus* 20 minutes).

Le NT-proBNP et le BNP s'élèvent avec l'âge, probablement en rapport avec l'hypertrophie ventriculaire gauche physiologique chez le sujet âgé. En dehors de l'âge avancé (supérieur à 75 ans), ni le poids, ni le sexe, ni l'insuffisance rénale

modérée (avec clairance de la créatinine > 50 ml/min) ne modifieraient vraiment les valeurs seuil du BNP et du NT-proBNP.

De nombreuses études multicentriques ont démontré que le BNP et le NT-proBNP étaient des marqueurs diagnostiques fiables dans l'ICA en urgence, avec des qualités diagnostiques identiques (5, 6) pour les deux tests, même chez les personnes âgées. Les valeurs seuils d'exclusion sont de 100 pg/ml pour le BNP et 300 pg/ml pour le NT-proBNP, en deçà desquelles le diagnostic d'ICA est très peu probable (valeur prédictive négative très forte). Inversement pour un seuil de 500 pg/ml pour le BNP (quel que soit l'âge) le diagnostic d'ICA est probable (valeur prédictive positive forte). Pour le NT-proBNP le diagnostic d'ICA est probable pour un seuil de 900 et de 1 800 pg/ml chez les 50-75 ans et les plus de 75 ans respectivement. Entre ces deux valeurs seuil, le diagnostic reste incertain et cela concerne malheureusement 20-30 % des patients pour qui on ne peut pas trancher.

2.2. Troponines

L'élévation du taux de troponine dans le sang traduit une nécrose myocardique, qu'elle soit d'origine ischémique, inflammatoire, infectieuse, toxique ou traumatique. Dans le cadre d'une élévation d'origine ischémique, on distingue deux types d'IDM :

- l'IDM de type 1 secondaire à un évènement coronarien, par rupture d'une plaque d'athérome ou dissection coronarienne : IDM avec ou sans sus-décalage du segment ST ;
- l'IDM de type 2, ou ischémie fonctionnelle lié à un déséquilibre entre apport et consommation d'oxygène. Cette situation se rencontre très fréquemment aux urgences au cours d'une anémie, d'une insuffisance rénale, d'une arythmie, d'une détresse respiratoire aiguë d'une ICA, ou d'un état de choc (7).

Comme il n'existe pas de standardisation des valeurs seuils, chaque laboratoire doit définir et valider sa valeur seuil qui est déterminée par le 99^e percentile de la distribution dans une population de référence de sujets sains. De plus, l'imprécision (définie par le coefficient de variation) doit théoriquement être ≤ 10 % pour cette valeur seuil du 99^e percentile, ce qui était rarement possible avec les techniques classiques de dosage de troponine. La cinétique de libération des troponines et le manque de sensibilité du dosage des troponines classiques conduisent souvent le praticien à réaliser un « cycle » de troponine, c'est-à-dire 2 mesures espacées classiquement d'au moins 6 heures, pour s'assurer que le patient ne présente pas de SCA.

Récemment, les industriels ont développé et commercialisé des dosages de troponine hypersensibles (hs) ou ultrasensible (us), dont la précision analytique répond aux recommandations internationales : un seuil de positivité au 99^e percentile avec un coefficient de variation ≤ 10 %. Avec ces troponines, deux dosages négatifs à 3 heures d'intervalle permettent d'exclure le diagnostic de SCA (8) et permet de diminuer le temps passé aux urgences (9).

2.3. D-Dimères

Les D-Dimères sont des produits spécifiques de la dégradation de la fibrine, dont la présence à des taux élevés signifie que de la fibrine a été produite puis lysée. Le dosage des D-Dimères est utilisé depuis une dizaine d'années en France dans la stratégie diagnostique d'exclusion de la maladie thrombo-embolique. L'embolie pulmonaire peut être éliminée avec quasi-certitude, lorsque la probabilité clinique pré-test est non forte (faible ou intermédiaire) et que le dosage des D-dimères réalisé avec des techniques très sensibles, (comme le VIDAS D-D® de bioMérieux qui a été validée dans les études d'impact incluant plus de 3 000 patients (10)) est inférieur à 500 ng/ml.

La probabilité diagnostique d'embolie pulmonaire s'établit à partir d'éléments cliniques et paracliniques simples et, est exprimée en probabilité « faible, moyenne ou forte » (11). La probabilité clinique peut être évaluée soit à l'aide d'un score (par exemple le score nord-américain de Wells et le score européen de Genève modifié) soit de façon empirique.

2.4. Procalcitonine (PCT)

La procalcitonine est la prohormone de la calcitonine (hormone hypocalcémiant). C'est une protéine de 116 acides aminés dont le gène CALC-I se trouve sur le chromosome (11). En 1993 Assicot *et al* (12) ont publié la première étude montrant la spécificité de la PCT comme marqueur d'infection bactérienne sévère chez l'enfant. Depuis lors de nombreuses études ont rapporté la valeur diagnostique et pronostique de la PCT dans les infections bactériennes et parasitaires sévères. La PCT est aujourd'hui le meilleur biomarqueur de sepsis avec une meilleure spécificité que la CRP, associée à une valeur pronostique (comme le taux de lactate). C'est aussi le seul biomarqueur pour lequel de nombreuses études interventionnelles sont venues confirmer sa valeur ajoutée pour rationaliser les prescriptions d'antibiotiques dans les infections respiratoires basses (13).

Dans une métaanalyse comparant les performances de la CRP et de la PCT pour le diagnostic d'infections bactériennes, la PCT avait une meilleure sensibilité et spécificité que la CRP (14, 15).

Comme tout biomarqueur, de faux positifs existent, en cas de syndrome d'activation macrophagique, de maladie de Kawasaki, de coup de chaleur, de syndrome malin aux neuroleptiques, du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, chez les polytraumatisés, les grands brûlés et autres situations associées à des réactions inflammatoires inhabituelles (16).

À l'inverse, la PCT peut ne pas augmenter au cours de certaines infections bactériennes localisées (faux négatifs). C'est le cas dans les abcès des parties molles, des pyélonéphrites ou des appendicites ou diverticules aiguës simples.

2.5. Copeptine

La copeptine est la partie C terminale de la prohormone de la vasopressine et est sécrétée par la neurohypophyse. C'est une hormone endogène de stress. Un unique dosage de la copeptine de façon concomitante à celui de la cTn conventionnelle permettrait, dès l'admission, d'éliminer l'IDM (17) avec une sensibilité excellente chez les patients consultant aux urgences pour douleur thoracique suspecte.

2.6. Mid-RegionproANP (MR-proANP)

La région intermédiaire de l'A-type natriuretic peptid, MR-proANP est secrété essentiellement par les oreillettes et semble aussi être un bon biomarqueur d'insuffisance cardiaque aigue, équivalente au BNP et NT-proBNP. Cependant, les valeurs seuil ne sont pas clairement définies chez le sujet âgé (18). Tout comme le BNP et NT-proBNP, il existe de nombreuses situations où le biomarqueur en dehors du contexte d'insuffisance cardiaque peut être élevée (voir [tableau 1](#)).

Tableau 1 – Étiologies des élévations du MR-proANP (en dehors de l'insuffisance ventriculaire gauche).

Causes cardio-pulmonaires	Autres causes
Embolie pulmonaire	Sepsis sévère
Hypertension artérielle pulmonaire	Myocardite
Insuffisance cardiaque droite	Cirrhose décompensée
Décompensation de BPCO	Insuffisance rénale
Pneumonies graves	Accident vasculaire cérébral
Fibrillation auriculaire sans IVG	Anémie
Syndrome coronarien aigu	Hyperthyroïdie
Crise hypertensive sévère	Corticothérapie à forte dose
Cardiopathies dilatées	
Hypertrophie ventriculaire gauche	
Hypertrophie ventriculaire droite	
Tamponnade	

NB : Ces élévations sont également vraies pour le BNP et le NT-proBNP

2.7. Pro-adrénomedulline (Pro-ADM)

La pro-ADM est une hormone ubiquitaire vasodilatatrice. Son taux plasmatique est élevé chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (19). L'utilisation en clinique de l'adrénomedulline a été retardée car son taux plasmatique est labile et les dosages difficilement interprétables. Cependant, le dosage de la région centrale de la pro-adrenomedulline (MRpro-ADM) est stable et reproductible. Elle a été évaluée dans l'étude multicentrique BACH où elle a été dosée chez 1 641 patients s'étant présentés aux urgences pour dyspnée aiguë (18). La pro-adrénomedulline avait une meilleure valeur prédictive de la mortalité totale à 90 jours par rapport au BNP et au pro-BNP.

2.8. Protéine S-100

La survenue d'un traumatisme crânien (TC) concerne en France, plus de 150 000 personnes par an, et représente de 5 à 7 % des motifs de recours aux services d'urgence. Les populations à risques identifiées sont les jeunes enfants et les personnes âgées. Dans 80 % des cas, l'état de conscience est préservé, le TC est alors qualifié de léger (TCL) et le pronostic de ces patients est excellent en l'absence de facteurs de risques. Les recommandations françaises de la SFMU de 2012, préconisent la réalisation d'une tomodensitométrie cérébrale (TDMc) sans injection de produit de contraste les 6 heures après un TCL, voir une deuxième TDMc dans les 24 heures pour les patients sous AC ou sous anti-agrégants (20). Dans ce cadre, l'utilisation du dosage de la Protéine S-100 (S-100b) a été proposée comme un indicateur de risque de lésions cérébrales. La S-100b est libérée, par les cellules gliales (astrocytes- oligodendrocytes) et les cellules de Schwann, consécutivement à une lyse cellulaire cérébrale (hémorragie intracrânienne, ...). Dans une métaanalyse, Uden (21), montre une complication hémorragique dans 8 % et suggère une réduction du nombre de TDMc de 32 %, avec un seuil de S-100b de 0,1 µg/L, mais ce travail reprend des études réalisés dans différents pays où le système de soins est variable. Récemment, une étude française prospective (22) évaluant l'intérêt de la S-100b dans le contexte du TC (N = 1560, dont 111 soit 7 % avec complications intracérébrales hémorragiques) a pu démontrer que lorsque le taux de PS-100 est inférieur à 0,12 µg/L, la valeur prédictive négative pour l'apparition d'une complication hémorragique intracérébrale est proche de 100%. En France, une étude réalisée chez 446 enfants (23) a mis en évidence que la S-100b identifiait les enfants avec TCL de moins de 3 heures, avec lésions au scanner (TDM+) ou avec une évolution clinique défavorable au cours de l'hospitalisation avec une sensibilité de 100 %. Les auteurs suggèrent que 30 % des scanners cérébraux ou des hospitalisations dont la réalisation est actuellement recommandée pourraient alors être évités lors de la prise en charge des TCL grâce au dosage sérique de la S-100b.

3. Dans quelles situations utiliser ces biomarqueurs ?

Les situations cliniques propices à l'utilisation de biomarqueurs en médecine d'urgence sont celles que l'on rencontre fréquemment et qui posent des problèmes diagnostiques. Il est important de connaître les limites des

biomarqueurs, c'est-à-dire les faux positifs, les élévations non spécifiques, l'impact de certaines pathologies ou les limites de la technique de mesure. Par exemple, l'insuffisance rénale, qu'elle soit aiguë ou chronique augmente de façon aspécifique les taux de NT-proBNP /BNP et de troponine (24, 25). La PCT augmente dans les coups de chaleur malgré l'absence d'infection bactérienne systémique associée (26). Par ailleurs, chez les patients obèses le taux de BNP augmente moins que chez les autres sujets à pathologie égale (27).

De façon arbitraire, nous avons choisi de définir comme indiscutables, les dosages recommandés par les sociétés savantes (par exemple le BNP pour l'*European Society of Cardiology*, ESC) ou ceux ayant fait l'objet d'études d'impact ou observationnelles de grande envergure suggérant un certain bénéfice pour le patient (comme par exemple la PCT et les infections respiratoires basses).

3.1. Les indications indiscutables du dosage de biomarqueurs

3.1.1. Biomarqueurs et dyspnée

Les taux de BNP augmentent en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque estimée par la classification NYHA (New York Heart Association) (28). La corrélation entre les valeurs de BNP et de NT-proBNP est excellente, même si on ne peut comparer une valeur de l'une avec une valeur de l'autre. Leur principale indication est l'aide au diagnostic étiologique d'une dyspnée aiguë aux urgences, chez les patients chez qui une étiologie évidente est écartée : en pratique cela concerne les patients insuffisants cardiaques ou respiratoires chroniques, et de manière plus large, les sujets âgés où la clinique est souvent pauvre et aspécifique (5). Au-delà des études observationnelles ayant permis d'établir les très bonnes performances statistiques diagnostiques du BNP et du NT-proBNP, les études d'impact visant à établir la valeur ajoutée réelle des peptides natriurétiques dans l'exploration d'une dyspnée aux urgences ont rapporté des résultats mitigés. Malgré une première étude suisse extrêmement encourageante (29), il n'a pas été démontré dans d'autres études un intérêt à doser le BNP/NT pro BNP chez tous les patients dyspnéiques aux urgences (30).

Cette première étude semblait démontrer une diminution de la durée d'hospitalisation, du transfert en réanimation et des coûts, lorsque le dosage était réalisé aux urgences (*versus* un groupe contrôle sans dosage). Cependant, aucune étude n'a à ce jour montré d'impact significatif en termes de mortalité (29, 31, 32).

L'élévation du BNP/NT-proBNP dans l'insuffisance cardiaque aiguë est un marqueur pronostique reconnu depuis longtemps (plus le taux est élevé, plus le pronostic est sombre et le risque de réadmission élevé). Il en est de même pour la troponine qui est un facteur pronostique défavorable surajouté dans les « OAP ischémiques », en dehors d'un vrai infarctus du myocarde.

Tant pour leur valeur diagnostique que pronostique, le BNP et le NT-proBNP sont recommandées par l'*European Society of cardiology* dans la prise en charge des ICA dans les services d'accueil des urgences (3).

3.1.2. Biomarqueurs et ischémie myocardique

La définition moderne du SCA correspond à la déstabilisation d'une plaque d'athérome dont le témoin est l'association d'une élévation de la troponine cardiaque et d'au minimum un des éléments suivants : douleur thoracique caractéristique ou évocatrice, modification ECG, anomalie à la coronarographie. Plus précisément, la nouvelle définition de l'infarctus admet qu'une élévation/variation de troponine cardiaque au-delà du 99^e percentile d'une population témoin est pertinente, à partir du moment où la méthode utilisée est suffisamment précise à ce seuil (soit un coefficient de variation n'excédant pas 10 %). En conséquence, les exigences des recommandations suggèrent dorénavant l'utilisation de dosage hypersensible de la troponine pour guider le diagnostic.

Le biomarqueur cardiaque idéal devrait s'élever très précocement après la nécrose ou même l'ischémie, puis diminuer rapidement après l'épisode ischémique et être cardiosélectif.

Les marqueurs de nécrose myocardique, les isoformes cardiaques de la troponine (cTnI ou T) sont considérés comme le *gold standard* pour la détection de l'infarctus du myocarde et leur usage est hautement recommandé par les sociétés savantes (33, 34).

La troponine I ou T ont des valeurs diagnostiques quasi identiques et possède une spécificité de 100 % pour le diagnostic de nécrose myocardique mais avec une sensibilité inférieure à 70 % (6 heures après la douleur thoracique) (17, 34, 35). D'où la nécessité aux urgences de réaliser des dosages répétés de troponine sur une période de 4 à 6 heures, voire de 12 heures. Un dosage négatif de troponine dans les délais recommandés par rapport à la douleur thoracique élimine un infarctus du myocarde mais pas un SCA. La troponine est d'ailleurs utilisée dans les scores pronostiques de SCA, comme le TIMI ou le GRACE score.

Même si la troponine est cardiosélective, elle n'est pas spécifique d'une nécrose myocardique par thrombose coronaire ; elle s'élève dans d'autres situations qui sont résumées dans le **tableau 2**. Néanmoins, plus le taux de troponine est élevé, plus il y a de chance que le patient présente une thrombose coronaire aiguë. Afin de pallier au manque de sensibilité du dosage de la cTn, les industriels ont développé des dosages de troponine plus performants, hyper, ou ultrasensible. Pour le moment aucune étude d'impact n'a été publiée sur le dosage des nouveaux biomarqueurs cardiaques mais les premières données sont séduisantes : chez les patients ayant une probabilité prétest de SCA basse ou intermédiaire, le taux de troponine hypersensible identifiait les patients ayant un IDM avec une meilleure sensibilité que la cTn conventionnelle (36). Par contre, du fait de leur plus grande sensibilité, la troponine hyper/ultra-sensible, sont moins spécifiques

que la cTn conventionnelle de l'IDM par thrombose coronaire. Les faux positifs sont plus nombreux avec ces nouveaux biomarqueurs, mais en contrepartie, ils permettent de pouvoir éliminer précocement l'IDM chez des patients présentant un SCA non ST+. Selon les recommandations récentes, deux dosages successifs de troponine hypersensible négatifs à 3 h d'intervalle permettraient d'éliminer l'IDM avec une valeur prédictive négative quasi parfaite.

Néanmoins, le risque d'augmenter le nombre de patients avec troponine positive et/ou de nécessité d'un redosage est réel lorsque on utilise ces nouvelles troponines hyper/ultrasensibles en structures d'urgence.

Plusieurs études réalisées chez des patients à faible risque de SCA ou d'IDM ont montré que l'association d'un dosage unique à l'admission de la copeptine associée à une troponine conventionnelle permet d'éliminer précocement un infarctus du myocarde avec sécurité (17, 35, 37). De plus, une étude récente multicentrique a montré que même chez les patients coronariens à haut risque l'association copeptine et troponine conventionnelle permettait d'exclure avec une excellente valeur prédictive négative l'IDM après un seul dosage (38).

Une étude d'intervention multicentrique de non infériorité – BIC 8, sous presse à ce jour – présentée au congrès de l'ESC en septembre 2013 a évalué un algorithme de prise en charge des patients suspects de SCA où le dosage de copeptine intervenait dans la décision de retour à domicile. Les premiers résultats sont très encourageants car les patients présentant un dosage de troponine hs et de copeptine négatifs à l'arrivée aux urgences pouvaient retourner rapidement à domicile sans risque par rapport au groupe contrôle (évalué sur la survenue de MACE (*Major Adverse Cardiac Events*) à 30 jours. Cette stratégie permettait de faire sortir rapidement des urgences 66 % des patients – à risque faible ou intermédiaire – souffrant de douleurs thoraciques, contre 12 % avec la stratégie habituelle.

Néanmoins, à l'heure actuelle, seule la troponine ultra/hyper-sensible a été validée par les sociétés savantes comme biomarqueur pour l'algorithme de prise en charge des douleurs thoraciques suspectes de SCA dans les services d'accueil des urgences (9).

3.1.3. Biomarqueurs et maladie thromboembolique

La maladie thrombo-embolique doit être évoquée devant une dyspnée et/ou une douleur thoracique, associées à un contexte clinique évocateur, qui apparaîtra d'autant plus probable qu'on sera face à un sujet âgé, en période postopératoire, porteur d'un plâtre, d'une patiente en post-partum.... Les recommandations 2008 de l'ESC suggèrent d'utiliser le dosage des D-Dimères lorsque la probabilité clinique de maladie thrombo-embolique est faible ou intermédiaire. Cependant, il faut garder à l'esprit qu'une augmentation des D-Dimères se retrouvent dans de nombreuses autres affections (cancer, pneumopathie ou sepsis, dissection aortique, alitement prolongé...). De plus le taux est souvent élevé chez les sujets de plus de 70 ans ou qui ont récemment subi une chirurgie (39). Pour les patients

Tableau 2 – Causes d'élévation non coronaire de troponine I ou T (hyper/ultra-sensible).

Chocs septiques ou autres états de choc
Hypotension sévère quelle qu'en soit l'origine
Détresse respiratoire sévère quelle qu'en soit l'origine
Hypertrophie ventriculaire gauche
Angor de Prinzmetal
Accident vasculaire cérébral
Contusions et traumatismes cardiaques
Cardioversions
Hypertension artérielle sévère
Décompensation cardiaque aiguë
Syndrome de Takotsubo
Insuffisance rénale sévère
Embolie pulmonaire
Hypertension artérielle pulmonaire
Insuffisance rénale aiguë ou chronique

de plus de 50 ans, une étude suggère de prendre comme valeur seuil de D-Dimères, l'âge du patient multiplié par 10 (soit pour une patiente de 83 ans, 830 ng/ml) (40, 39).

Par contre, il est clairement établi qu'un taux normal de D-Dimères (< 500 ng/ml) permet d'exclure une embolie pulmonaire avec une valeur prédictive négative de l'ordre de 98-100 % quand la probabilité clinique n'est pas forte (11).

Malgré les tests diagnostiques disponibles, le diagnostic d'embolie pulmonaire reste difficile, c'est pourquoi des stratégies diagnostiques associant différents examens ont été validées, la question essentielle étant en général de ne pas méconnaître l'embolie pulmonaire. Ces stratégies sont validées par des études dites « pragmatiques » (« *outcome study* » des anglo-saxons), où une fois l'EP éliminée, le patient est suivi pendant 3 à 6 mois sans traitement anticoagulant ; l'exclusion du diagnostic d'EP étant confirmé *a posteriori* par l'absence d'événements thromboemboliques pendant le suivi sans anticoagulant (11, 41). Actuellement la stratégie la plus utilisée associe l'évaluation de la probabilité clinique (empirique ou par scores) dans un premier temps, puis le dosage des D-Dimères si la probabilité clinique n'est pas forte. Le diagnostic d'embolie pulmonaire est éliminé si le taux de D-Dimères est inférieur à 500 ng/ml dans un contexte de probabilité clinique faible ou modérée. Dans les autres cas, il faudra réaliser une imagerie, actuellement en premier lieu un angioscanner spiralé.

Malheureusement, les urgentistes ont parfois un raisonnement inversé et « se mettent à penser à l'EP », quand les D-Dimères reviennent positifs.

3.1.4. PCT et infection respiratoire basse

Le diagnostic des états septiques est un des enjeux majeurs de la médecine d'urgence : détection rapide, mise en route rapide de l'antibiothérapie (et du remplissage et appel du réanimateur précoces pour les situations les plus graves)... La PCT est essentiellement utilisée pour guider la prescription d'antibiotiques dans les infections pulmonaires basses. Dans une revue systématique publiée en 2012, l'utilisation du taux de PCT pour l'initiation, la poursuite ou l'arrêt des antibiotiques dans les infections pulmonaires basses n'était pas associée à une mortalité plus importante ni à un taux d'échec de traitement plus élevé, et permettait une diminution de prescription d'antibiotiques (42). L'implémentation de son dosage et un traitement antibiotique guidé par la valeur de la PCT, permettrait de diminuer de 50 % environ la prescription d'antibiotiques aux urgences chez les patients avec une décompensation de BPCO ou suspect d'infections respiratoires basses (bronchite ou asthme surinfectés). Ainsi, même si la PCT ne fait pas partie (encore ?) des recommandations de prise en charge des infections respiratoires basses, nous suggérons fortement son dosage pour éviter une prescription d'antibiotiques inutile (délétère ?) aux urgences.

Néanmoins, certains considèrent que le design des études était défavorable dans les groupes contrôle « sans PCT » avec des durées d'antibiothérapie anormalement long dans les groupes « contrôle », dépassant largement les recommandations actuelles. De plus, son intérêt chez les patients avec une pneumonie communautaire cliniquement et radiologiquement évidente reste à démontrer.

3.2. Les situations discutables

3.2.1. Dans l'embolie pulmonaire

Il est suggéré dans la littérature qu'une élévation de la troponine et du BNP/NT-proBNP seraient des facteurs de mauvais pronostics d'embolie pulmonaire (reflet du retentissement cardiaque direct ou indirect) et qu'à l'inverse, un taux bas serait de bon pronostic. Cependant, aucune étude d'impact n'a démontré un quelconque intérêt à doser ces biomarqueurs de façon systématique dans la stratégie diagnostique d'embolie pulmonaire. De plus, aucune étude d'impact ne suggère l'intérêt d'un traitement ou d'une surveillance particuliers en cas d'élévation de la troponine ou du BNP/NT-proBNP.

3.2.2. Dans la dissection aortique

Plusieurs études encourageantes (méthode de dosage variable, petit effectif de patients...) mettent en évidence un intérêt au dosage des D-Dimères dans les suspicions de dissection aortique aux urgences (43, 44) : une valeur négative des D-Dimères permettraient d'exclure avec une quasi-certitude le diagnostic. Au contraire, un taux très élevé de D-Dimères pourrait avoir valeur de mauvais pronostic. Une métaanalyse (45) publiée en 2011 suggère qu'un taux de D-Dimères négatif permet d'éliminer avec une excellente sensibilité, et valeur

prédictive négative le diagnostic de dissection de l'aorte aiguë. En l'absence d'étude clinique d'impact sur un grand nombre de patients, nous déconseillons l'utilisation des D-Dimères pour la suspicion de dissection aortique.

3.2.3. Dans la thrombophlébite cérébrale

Souvent évoquée devant une céphalée atypique mais parfois difficile à confirmer, la thrombophlébite cérébrale a un potentiel évolutif sévère en l'absence de traitement anticoagulant. Une étude portant sur 18 patients a rapporté une sensibilité et une spécificité de 100 % pour le diagnostic de thrombophlébite cérébrale sur une population consultant aux urgences pour céphalées, avec un seuil de D-dimères à 500 ng/ml (46). Une étude plus récente menée sur 233 patients suggère que le dosage des D-Dimères et du fibrinogène aurait un intérêt certain dans les suspicions de thrombophlébite cérébrale avec une sensibilité de 94 % pour les D-Dimères (47). Cependant à l'heure actuelle l'utilisation des D-Dimères dans la suspicion des thrombophlébites cérébrales n'est pas recommandée.

3.2.4. Pour le diagnostic de sepsis

Pour l'aide au diagnostic d'infection bactérienne aux urgences tous sites confondus, l'intérêt de la PCT est très discuté. C'est un marqueur diagnostic d'infection systémique, plus sensible et plus spécifique que la CRP. Mais, le seuil optimal en médecine d'urgence est variable selon les études. Certains retiennent le seuil de 0,2 ng/ml (4, 48), d'autres 0,5.

3.2.5. Pour éliminer les complications lors d'un traumatisme crânien léger

Il n'existe pas d'études d'impact évaluant la S-100b comme biomarqueur permettant d'éviter la réalisation d'un TDMc, devant un TCL datant de moins de 3 heures, malgré les résultats encourageants (voir ci-dessus). Son utilité serait proche de celle des D-Dimères lorsque la probabilité est faible/intermédiaire : la négativité de la S-100b a une valeur prédictive négative (de complications hémorragiques post TC) et une sensibilité de 100 %, chez les patient avec un état de conscience normal.

4. Conclusion

Les biomarqueurs sont devenus des outils diagnostiques et pronostiques incontournables dans la médecine d'urgence actuelle, à condition d'être utilisés de façon réfléchie. Ils contribuent au diagnostic étiologique et à la décision d'orientation du patient. Ne se substituant pas à l'évaluation clinique, leur valeur ajoutée est au contraire directement dépendante de la qualité avec laquelle est déterminée la probabilité pré-test. Cela sous-entend que le prescripteur doit connaître les règles de bon usage de ces biomarqueurs et leurs limites. Ainsi, seuls les biomarqueurs ayant été évalués au cours d'études interventionnelles sont considérés comme valeur ajoutée consensuelle dans la prise en charge des patients.

Références

1. Lassere M.N. *et al.* Definitions and validation criteria for biomarkers and surrogate endpoints: development and testing of a quantitative hierarchical levels of evidence schema. *J Rheumatol*, 2007 ; 34 : 607-15.
2. Longrois D., Agavrioloia M., Devaux Y. & Mertes P.-M. Comments on methodological problems related to the use of biomarkers in clinical practice and research. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2009 ; 28 : 473-81.
3. McMurray J. J. V. *et al.* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.*, 2012 ; 14 : 803-69.
4. Hausfater P. *et al.* Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin. Infect. Dis.*, 2002 ; 34 : 895-901.
5. Ray P. *et al.* Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea. *Intensive Care Med*, 2004 ; 30 : 2230-6.
6. Januzzi J.-L. *et al.* 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.*, 2006 ; 27 : 330-7.
7. Thygesen K. *et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012 ; 60 : 1581-98.
8. Reichlin T. *et al.* Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N. Engl. J. Med.*, 2009 ; 361 : 858-67.
9. Lempereur M., Moonen M., Gach O., Lancellotti P. & European Society for Cardiology. [2011 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes without ST segment elevation]. *Rev Med Liege*, 2012 ; 67 : 8-10.
10. Torbicki A. *et al.* 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.*, 2008 ; 29 : 2276-315.
11. Sanchez O., Planquette B. & Meyer, G. Update on acute pulmonary embolism. *Eur Respir Rev*, 2009 ; 18 : 137-47.
12. Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guilbaud J., Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients... *Lancet*, 1993 ; 341 : 515-8.
13. Albrich W.C. *et al.* Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in 'real life': an international, multicenter post-study survey (ProREAL). *Arch. Intern. Med.*, 2012 ; 172 : 715-22.
14. Simon, L., Gauvin, F., Amre, D. K., Saint-Louis, P. & Lacroix, J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2004 ; 39 : 206-217.
15. De Kruijff, M. D. *et al.* Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. *Crit. Care Med.*, 2010 ; 38 : 457-63.
16. Hausfater P. Procalcitonine et infection. *Ann. Fr. Med. Urgence*, 2011 ; 1 : 206-12.
17. Reichlin T. *et al.* Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009 ; 54 : 60-8.

18. Maisel A. *et al.* 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.*, 2010 ; 55 : 2062-76.
19. Jougasaki M. *et al.* Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. *J. Clin. Invest.*, 1996 ; 97 : 2370-6.
20. SFMU, Jehlé E., Honnart D., Grasleguen C., Bouget J., Dejoux C., Lestavel P., Santos C., Carpentier F. Comité de pilotage. Minor head injury (Glasgow Coma Score 13 to 15): triage, assessment, investigation and early management of minor head injury in infants, children and adults. *Ann. Fr. Med. Urgence*, 2012 ; 2 : 199-214.
21. Undén J. & Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: an evidence-based review and meta-analysis. *J Head Trauma Rehabil*, 2010 ; 25 : 228-40.
22. Zongo D. *et al.* S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. *Ann Emerg Med*, 2012 ; 59 : 209-18.
23. Bouvier D. *et al.* Serum S100B determination in the management of pediatric mild traumatic brain injury. *Clin. Chem.*, 2012 ; 58 : 1116-22.
24. Amour J. *et al.* Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit. Care Med.*, 2008 ; 36 : 1147-54.
25. Anwaruddin S. *et al.* Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006 ; 47 : 91-7.
26. Hausfater P. *et al.* Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke? *Intensive Care Med*, 2008 ; 34 : 1377-83.
27. Dokainish H. *et al.* Usefulness of B-type natriuretic peptide levels to predict left ventricular filling pressures in patients with body mass index >35, 31 to 35, and < or =30 kg/m². *Am. J. Cardiol.*, 2007 ; 100 : 1166-71.
28. Januzzi J.-L., Jr *et al.* The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am. J. Cardiol.*, 2005 ; 95 : 948-54.
29. Mueller C. *et al.* Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N. Engl. J. Med.*, 2004 ; 350 : 647-54.
30. Trinquart L., Ray P., Riou B. & Teixeira A. Natriuretic peptide testing in EDs for managing acute dyspnea: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*, 2011 ; 29 : 757-67.
31. Moe G.W., Howlett J., Januzzi J. L., Zowall H. & Canadian Multicenter Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure (IMPROVE-CHF) Study Investigators. 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*, 2007 ; 115 : 3103-10.
32. Rutten J.H. W. *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in the emergency department: beneficial effects on hospitalization, costs, and outcome. *Am. Heart J.*, 2008 ; 156 : 71-7.
33. Wright R. S. *et al.* 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the 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 Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011 ; 57 : e215-367.

34. Keller T. *et al.* Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2009 ; 361 : 868-77.
35. Keller T. *et al.* Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010 ; 55 : 2096-106.
36. Freund Y. *et al.* High-sensitivity versus conventional troponin in the emergency department for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Crit Care*, 2011 ; 15 : R147.
37. Khan S.Q. *et al.* C-terminal proasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation*, 2007 ; 115 : 2103-10.
38. Ray P. *et al.* Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease. *Am J Emerg Med*, 2012 ; 30 : 440-8.
39. Schouten H. J. *et al.* Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *BMJ*, 2012 ; 344 : e2985.
40. Douma R. A. *et al.* 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*, 2010 ; 340 : c1475.
41. Righini M. *et al.* Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2008 ; 371 ; 1343-52.
42. Schuetz P. *et al.* Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 ; 9 : CD007498.
43. Nagaoka K. *et al.* Fibrinogen/fibrin degradation products in acute aortic dissection. *Intern. Med.*, 2010 ; 49 : 1943-7.
44. Ohlmann P. *et al.* Diagnostic and prognostic value of circulating D-Dimers in patients with acute aortic dissection. *Crit. Care Med.*, 2006 ; 34 : 1358-64.
45. Shimony A., Filion K. B., Mottillo S., Dourian T. & Eisenberg M. J. Meta-analysis of usefulness of d-dimer to diagnose acute aortic dissection. *Am. J. Cardiol.*, 2011 ; 107 : 1227-34.
46. Tardy B. *et al.* D-dimer levels in patients with suspected acute cerebral venous thrombosis. *Am. J. Med.*, 2002 ; 113 : 238-41.
47. Meng R. *et al.* Evaluation of plasma d-dimer plus fibrinogen in predicting acute CVST. *Int J Stroke*, 2013 ; doi:10.1111/ijs.12034
48. Hausfater P. *et al.* Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care*, 2007 ; 11 : R60.