



# Guide de la juste prescription des biomarqueurs en médecine d'urgence

Dr P. RAY  
Dr G. LEFÈVRE

SAU CHU Tenon - Paris  
Service de Biochimie et Hormonologie CHU Tenon - Paris



# Introduction

De nombreuses décisions médicales sont basées sur la prescription et l'interprétation des bilans biologiques. C'est plus particulièrement le cas en médecine d'urgence où les interrogations sur le diagnostic, le pronostic et la prise en charge sont omniprésentes. Pour les services biologiques, les prescriptions « urgentes » représentent un défi pluriquotidien à la fois en termes de responsabilité mais également en termes d'organisation.

Si le succès des prescriptions biologiques en urgence est établi, les dérives inhérentes à leur utilisation et leurs interprétations sont nombreuses. D'où des critiques (fondées) sur l'intérêt de ces dosages, qui est le germe des réflexions en cours sur l'intérêt de l'« Evidence Based Medicine » et plus prosaïquement sur la mise en place de la juste prescription des examens en biologie.

Le but de ce livret est de présenter sous une forme didactique et pratique, directement accessible aux utilisateurs, les points forts et les points faibles de trois marqueurs couramment utilisés en Médecine d'Urgence, la troponine, le NT-proBNP et les D-dimères. Dans le cadre de l'accréditation des laboratoires, il représente un état des lieux utile en ce qui concerne la médicalisation de l'examen biologique et la valorisation du dialogue clinico-biologique.

Ce travail de synthèse vise à mettre à disposition sous forme pratique les points clés des biomarqueurs utilisés en urgence. Il a pour but l'information de l'Urgentiste et du Biologiste, début et fin de la chaîne de la prescription biologique. Leurs deux visions de l'examen biologique sont complémentaires pour une utilisation efficace de ces marqueurs. Si les pathologies, où ces prescriptions sont pertinentes sont bien

connues, les problèmes arrivent lorsque le contexte de la prescription est difficile à standardiser. C'est le cas en particulier de l'établissement de la valeur pré-test en pathologie cardiovasculaire d'urgence. De plus, pour l'urgentiste, les limites notamment analytiques des dosages restent peu accessibles et mal connues, alors qu'elles peuvent moduler l'interprétation des résultats. De même, pour le biologiste, le contexte de l'application du dosage et la demande clinique à laquelle doit répondre le marqueur biologique restent généralement non documentés.

Ce livret qui se veut pragmatique est basé sur l'état des pratiques cliniques actuelles, sur l'examen des recommandations nationales (notamment celles de l'HAS) et internationales concernant ces marqueurs. Il représente un instantané d'une situation où les travaux tant analytiques que cliniques font évoluer en continu les possibilités d'utilisation et d'interprétation des biomarqueurs. D'une part, parce que les nombreux travaux en cours sur les applications de ces marqueurs complètent en continu la vision actuelle de leur utilisation, d'autre part parce que les progrès dans la conception et la fiabilité des dosages font évoluer leurs efficacités diagnostiques. La facilité de la prescription des biomarqueurs explique en partie leur succès. Ce succès a un revers, le nécessaire rappel du cadre et des limites de leur utilisation. C'est de la diffusion des connaissances sur ces marqueurs, à laquelle participe cet ouvrage, que découlera une prescription efficace et une utilisation rationnelle des biomarqueurs en Médecine d'Urgence.

# Table des matières

## Troponine

- Indications de dosage
- Interprétations biologiques
- Commentaires
- Références
- Informations complémentaires

## NT- proBNP

- Indications de dosage
- Commentaires
- Références
- Informations complémentaires

## D-Dimères

- Indications de dosage
- Commentaires
- Références

# Indications du dosage

Troponine	Recommandées	<p>Douleur thoracique ou symptomatologie suspecte de SCA ST+ ou non ST+</p> <p>Pour le SCA ST+, le clinicien n'attendra pas le dosage de troponine pour initier la reperfusion</p> <p>Deuxième dosage si le 1<sup>er</sup> dosage est négatif et s'il a été réalisé moins de 6 heures après le début de la douleur</p> <p>Embolie pulmonaire avec signe de gravité clinique</p> <p>Suspicion de myocardite</p>
	Discutables	<p>Péricardite</p> <p>Embolie pulmonaire « tout venant »</p> <p>Traumatisme thoracique ou suspicion de contusion myocardique</p> <p>Oedème pulmonaire cardiogénique sans douleur thoracique ni modification ECG</p> <p>Fibrillation auriculaire rapide sans douleur et sans anomalie de repolarisation</p>
	Interprétation difficile	<p>Chute ou perte de connaissance sans autre symptôme ou anomalies ECG</p> <p>Etat de choc ou détresse respiratoire aiguë sans cause spécifique</p> <p>Douleur thoracique « tout venant » non suspecte de SCA</p> <p>Dyspnée « tout venant » non suspecte d'un OAPc</p> <p>Accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique)</p> <p>Rhabdomyolyse</p> <p>Sepsis sévère</p>

## Interprétation biologique

Universelle	<b>Une augmentation de la troponine au-delà du 99<sup>ème</sup> percentile signe une nécrose myocardique quelle que soit l'étiologie</b>
Délicat du point de vue analytique	<p>Valeur de la troponine proche du seuil</p> <p>Clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>Stabilité ou légère variation entre deux prélèvements successifs</p> <p>Interférence de l'hémolyse (selon les trousses)</p> <p>Anticorps anti-murin (faux positif ou faux négatif) et anticorps anti-troponine (faux négatif)</p>
Augmentation non spécifique	<p><b>Liste des pathologies pour lesquelles une augmentation de la troponine peut être retrouvée</b></p> <p>(Cf. Tableau I)</p> <p>Maladie de Tako-Tsubo (cardiomyopathie de stress)</p>

## Commentaires

- La troponine est spécifique du cœur, mais pas de la thrombose coronaire.
- Il n'y a pas de recommandation de prise en charge pour un patient qui présenterait une valeur de troponine autour du seuil. <sup>(2)</sup>
- En absence de recommandations d'experts, les auteurs considèrent qu'une variation d'au moins 50 % de la valeur de troponine entre 2 prélèvements est considérée comme significative. <sup>(2)</sup>
- La valeur de la troponine est généralement plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. <sup>(2)</sup>
- L'élévation de la troponine dans l'embolie pulmonaire est un signe de gravité. <sup>(3)</sup>
- De nombreuses pathologies autres que la thrombose coronaire sont associées à une augmentation de la troponine (Cf. Tableau I). <sup>(4,5)</sup>
- Des élévations de troponines ont été retrouvées chez des patients âgés ayant fait une chute. <sup>(6)</sup>

### Tableau I : Liste non exhaustive des pathologies (à l'exception d'un infarctus du myocarde) où une augmentation de la troponine est retrouvée

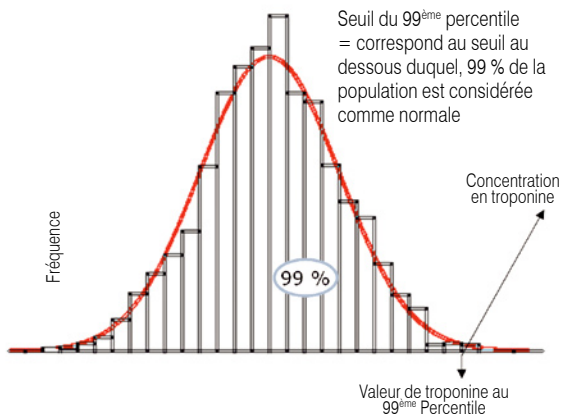
- Myocardite, Péricardite
- Insuffisance cardiaque congestive
- Hypertension artérielle
- Hypotension majeure
- Patient en état critique
- Traumatisme thoracique
- Embolie pulmonaire
- Insuffisance rénale chronique
- Infection grave
- Toxicité cardiaque des xénobiotiques : anticancéreux
- Intoxication oxycarbonée...
- Rhabdomyolyse avec atteinte cardiaque
- Accident vasculaire cérébral
- Intoxication à la cocaïne
- Sepsis sévère

## Références

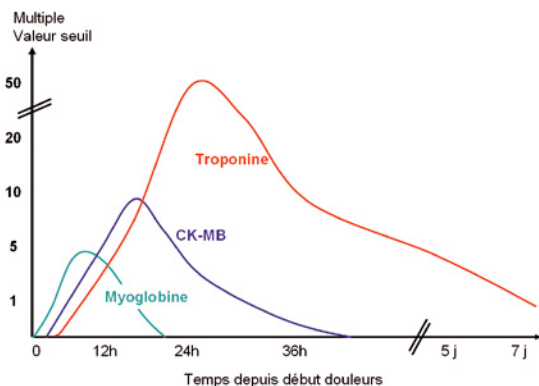
1. Alzuhairi KS et al. A third troponin T blood sample is not cost-effective in patients with suspected non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011; 71: 117-22.
2. NACB Writing Group, Wu AH et al. NACB Committee, Cannon CP, Storrow AB National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clin Chem.* 2007; 53: 2086-96.
3. Torbicki A et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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.
4. Kelley WE et al. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin Chem.* 2009; 55: 2098-112.
5. Alpert JS et al. The universal definition of myocardial infarction: a consensus document: ischaemic heart disease. *Heart.* 2008; 94: 1335-41.
6. Maréchaux S et al. Clinical significance of unsuspected rise in cardiac troponin in the setting of falls in older people. *Emerg Med J.* 2010; 27: 446-50.

# Informations complémentaires

## Histogramme de répartition de la troponine

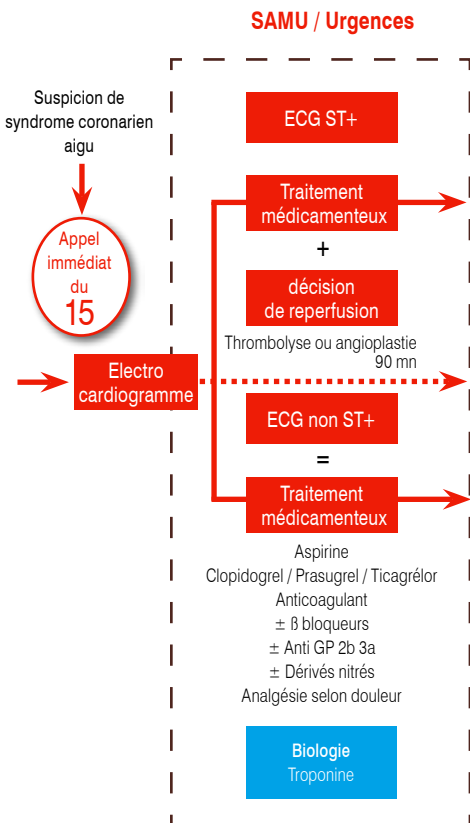


## Cinétique des marqueurs cardiaques



# Modalités de prise en charge aux urgences

Adaptée des recommandations HAS et ESC 2007

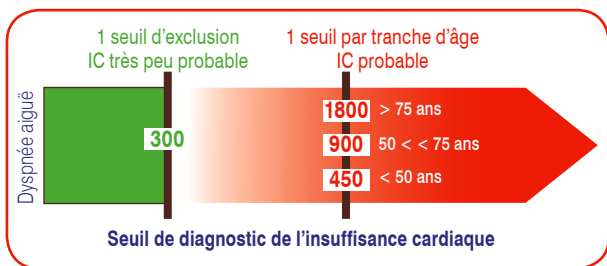


## Indications du dosage

NT - pro BNP	Recommandées	Suspicion d'insuffisance cardiaque gauche / œdème pulmonaire cardiogénique
	Souhaitables	Toute dyspnée du patient de plus de 70 ans EP avec signe de gravité clinique
	Discutables	EP « tout venant » Pour affirmer le caractère transudatif (origine cardiaque) d'une pleurésie
	Interprétation difficile	Etat de choc ou détresse respiratoire aiguë sans cause spécifique Dyspnée « tout venant » Clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Décompensation œdémato-ascitique Pas d'indication à répéter le dosage de NT-pro-BNP à moins de 24 heures d'intervalle

## Commentaires

- Chez les patients insuffisants cardiaques modérés (classe NYHA 2), une variation de NT-proBNP doit être supérieure à 50 % pour être considérée comme significative <sup>(1,2)</sup>
- BNP et NT-proBNP sont équivalents en terme de performances diagnostiques <sup>(3)</sup>
- Un traitement initial inapproprié aux urgences est associé avec une augmentation de la mortalité chez les sujets âgés <sup>(4)</sup>
- L'altération de la fonction rénale influence de façon équivalente le BNP et le NT-proBNP. Néanmoins au-dessous de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, le BNP et le NT-proBNP gardent une performance diagnostique correcte <sup>(5)</sup>
- Le dosage du NT-proBNP est surtout utile chez les patients âgés de plus de 70 ans <sup>(3,7)</sup>
- L'interprétation du NT-proBNP nécessite de tenir compte de l'âge du patient <sup>(6,7,8)</sup>



Januzzi et al., Eur Heart J. 2006 Feb ; 27 (3).

**Tableau I : Liste non exhaustive de circonstances cliniques où une variation des facteurs natriurétiques est retrouvée**

Pathologie	Variation de concentration
Pathologies cardiaques : Insuffisance cardiaque Syndrome coronarien et infarctus du myocarde Tachycardie supraventriculaire	Forte augmentation Augmentation Augmentation
Pathologies pulmonaires : Dyspnée aiguë Embolie pulmonaire BPCO* Hypertension pulmonaire primitive	Normale ou augmentation Augmentation Normale ou augmentation Normale ou augmentation
Autres pathologies : Anémie Insuffisance hépatique avec ascite Insuffisance rénale (aiguë ou chronique) Choc septique Hémorragie méningée Obésité Cirrhose hépatique Myocardite	Augmentation Normale ou augmentation Augmentation modérée ou importante Augmentation Augmentation Diminution Augmentation Augmentation

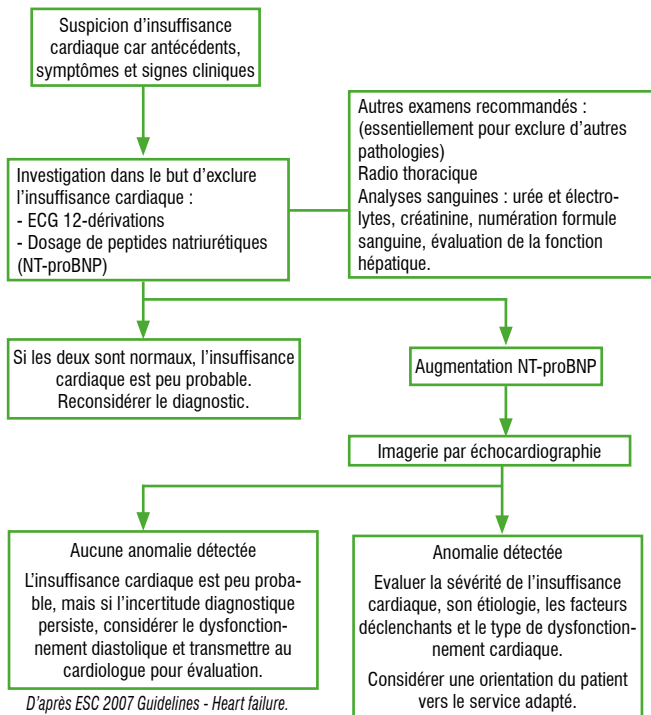
\* BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

## Références

1. Frankenstein L et al. Variability of N-terminal probrain natriuretic peptide in stable chronic heart failure and its relation to changes in clinical variables. *Clin Chem*. 2009; 55: 923-9.
2. Wu AH. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J*. 2006 ; 152: 828-34.
3. Chenevier-Gobeaux C et al. B-type natriuretic peptides for the diagnosis of congestive heart failure in dyspneic oldest-old patients. *Clin Biochem*. 2008; 41: 1049-54.
4. Ray P et al. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care*. 2006; 10: R82.
5. 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.
6. Januzzi 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. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2677-87.
8. Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronaire et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire : rapport d'évaluation technologique HAS Juillet 2010.

# Informations complémentaires

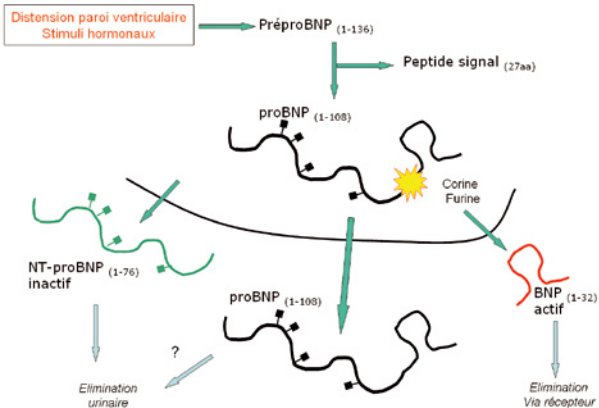
## Algorithme décisionnel ESC 2007



*D'après ESC 2007 Guidelines - Heart failure.*

# Informations complémentaires

## Synthèse du BNP et du NT-proBNP

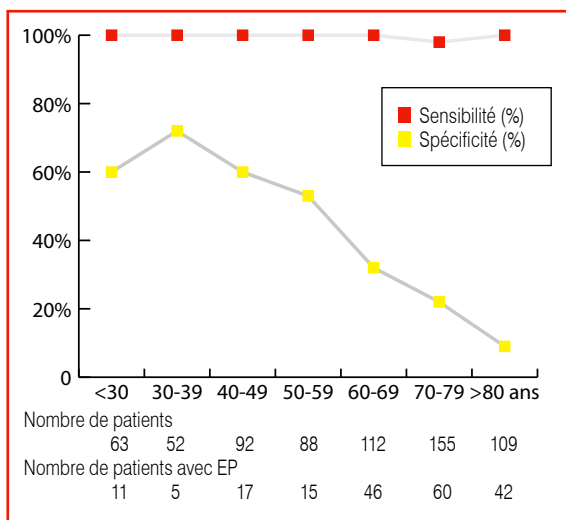


## Indications du dosage

D-Dimères	Recommandées	<p>Suspicion d'EP de probabilité prétest faible ou moyenne</p> <p>Suspicion de TVP de probabilité prétest faible ou moyenne</p>
	Discutables	<p>Situation où les D-Dimères s'élèvent : fièvre, grossesse, patient de plus de 70 ans, cancer solide, maladie inflammatoire, patient hospitalisé, hématome, thrombose artérielle...</p> <p>Suspicion de dissection aortique <sup>(1)</sup></p> <p>Suspicion de thrombose veineuse cérébrale</p>
	Interprétation difficile	<p>Patient sous anticoagulant (en curatif ou en prophylaxie)</p> <p>Post chirurgie</p> <p>Dyspnée aiguë « tout venant » non suspecte d'EP</p> <p>EP de forte probabilité clinique ou suspicion d'EP avec état de choc ou détresse respiratoire aiguë</p>

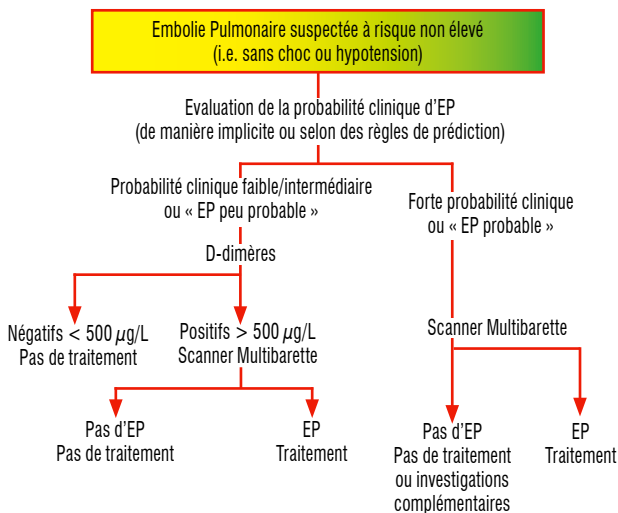
## Commentaires

- Les dernières recommandations sur l'embolie pulmonaire et D-dimères publiées en 2008 insistent sur les différences de sensibilité diagnostique des trousses <sup>(1)</sup> (Cf tableau I).
- Le seuil de 500  $\mu\text{g/L}$  permet d'exclure l'embolie pulmonaire avec une VPN de 99 % <sup>(2,3)</sup>
- L'utilisation des D-dimères chez la population âgée est limitée en raison d'une spécificité faible des D-dimères dans cette population <sup>(3)</sup>
- Chez les patients sous héparine (en prophylaxie ou en curatif) il a été décrit des cas de faux négatifs <sup>(4, 5, 6)</sup>
- Les auteurs ne recommandent pas sur la seule négativité des D-Dimères, d'exclure le diagnostic de dissection aortique



Performance des D-dimères dans le diagnostic des embolies pulmonaires selon l'âge. Les carrés rouges représentent la sensibilité, les carrés jaunes la spécificité. Le nombre sous chaque groupe représente le nombre de patients et le nombre d'embolies pulmonaires dans chaque catégorie d'âge. <sup>(2)</sup>

# Commentaires



La prescription des D-dimères est obligatoirement liée à une évaluation pré-test de la probabilité clinique.

**Tableau I : Performance diagnostique de différents tests D-dimères dans l'exclusion de l'EP aiguë**

Séries	Probabilité clinique	Patients (n)	D-dimères <500 µg/L [n (%)]	Risque thrombo-embolique à 3 mois [% (95%IC)]
VIDAS® D-dimères	Faible ou modérée <sup>a</sup>	3367	1184 (33%)	0,1 (0-0,5)
Tina-quant®	Faible <sup>a</sup>	2071	857 (32%)	0,6 (0,2-1,4)
SimpliRED®	Faible	930	437 (47%)	0,2 (0-1,3)

IC = Intervalle de Confiance

# Commentaires

**Tableau II : Règles de prédiction clinique pour les embolies pulmonaires : Score de Genève révisé et Score de Wells**

Score de Genève révisé		Score de Wells	
Variables	Pts	Variables	Pts
Facteurs prédisposants		Facteurs prédisposants	
Age > 65 ans	+1		
TVP ou EP précédente	+3	TVP ou EP précédente	+1,5
Opération ou fracture de moins d'1 mois	+2	Opération ou immobilisation récente	+1,5
Tumeur maligne active	+2	Cancer	+1
Symptômes		Symptômes	
Douleur unilatérale membre inférieur	+3		
Hémoptysie	+2	Hémoptysie	+1
Signes Cliniques		Signes Cliniques	
Fréquence cardiaque		Fréquence cardiaque	
75-94 battements/min	+3	≥ 100 battements/min	+1,5
≥ 95 battements/min	+5		
Douleur à la palpation de la veine profonde du membre inférieur et œdème unilatéral	+4	Signes cliniques de TPV	+3
		Jugement clinique	
		Diagnostic alternatif moins probable que l'EP	+3
<b>Probabilité Clinique</b>	<b>Total</b>	<b>Probabilité clinique (3 niveaux)</b>	<b>Total</b>
Faible	0-3	Faible	0-1
Intermédiaire	4-10	Intermédiaire	2-6
Elevée	≥ 11	Elevée	≥ 7
		<b>Probabilité clinique (2 niveaux)</b>	
		EP non probable	0-4
		EP probable	> 4

## Références

1. Torbicki A et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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.
2. Perrier A et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 492-6.
3. Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients : influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 1039-45.
4. Shimony A et al. Meta-analysis of usefulness of d-dimer to diagnose acute aortic dissection. *Am J Cardiol*. 2011; 107: 1227-34.
5. Ray P et al. Referent d-dimer enzyme-linked immunosorbent assay testing is of limited value in the exclusion of thromboembolic disease: result of a practical study in an ED. *Am J Emerg Med*. 2006 ; 24: 313-8.
6. Douma RA 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 Mar 30; 340 : c1475.

# Glossaire

<b>SCA</b>	Syndrome coronarien aigu
<b>EP</b>	Embolie pulmonaire
<b>AC/FA</b>	Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire
<b>OAPc</b>	Oedème aigu du poumon cardiogénique
<b>ECG</b>	Electro cardiogramme
<b>BNP</b>	B-type natriuretic peptide
<b>BPCO</b>	Bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>TVP</b>	Thrombose veineuse profonde
<b>VPN</b>	Valeur prédictive négative

