

Les biomarqueurs

S. CHARPENTIER

Points-clés

- Les biomarqueurs diminuent le taux d'incertitude diagnostique.
- La validation d'un test nécessite plusieurs étapes indispensables.
- L'évaluation technique permet de définir les conditions d'application du test.
- Les valeurs prédictives sont les probabilités résultantes (post-test) de la modification de la probabilité antérieure de la maladie (probabilité pré-test) par la capacité discriminante du test.
- Les études interventionnelles permettent de répondre à la question de l'utilité du biomarqueur en pratique quotidienne.
- L'utilisation des critères de STARD permet de faciliter la lecture critique des études de performances diagnostiques des biomarqueurs

1. Introduction

Un biomarqueur est un paramètre mesuré qui sert à évaluer un processus physiopathologique ou physiologique, une maladie ou la réponse de l'organisme à une intervention pharmacologique. Lorsque le paramètre utilisé est le résultat d'un dosage ou d'une mesure à partir d'un échantillon biologique, le terme de biomarqueur est utilisé. Ces biomarqueurs peuvent être diagnostiques, utilisés pour estimer la survenue d'une maladie ou pronostiques, pour suivre la réponse à une intervention thérapeutique ou de substitution (1-3).

Correspondance : Sandrine Charpentier (Toulouse) Pôle de Médecine d'Urgences, CHU Toulouse.

En médecine d'urgence, les biomarqueurs sont le plus souvent utilisés à visée diagnostique mais la plupart d'entre eux peuvent avoir également un intérêt pronostique. Nous nous limiterons dans ce document aux biomarqueurs diagnostiques.

Le diagnostic est le processus permettant d'affirmer, d'identifier et de classer la maladie présentée par le patient. Le clinicien, dans sa démarche diagnostique, utilise des symptômes, des signes cliniques et des examens complémentaires pour étayer son hypothèse. Ces outils sont autant de « tests » qui devraient, dans l'idéal, catégoriser les patients comme ayant ou n'ayant pas la maladie.

Un test est un procédé de recueil d'information qui permet de diminuer le taux d'incertitude diagnostique et qui est utilisé dans une démarche diagnostique par le clinicien. La connaissance précise des caractéristiques du test doit permettre d'interpréter et d'appliquer les résultats du test pour un patient donné. La plupart du temps, le test ne peut répondre de façon formelle à la question « malade » ou « non malade ». Les biomarqueurs vont aider le clinicien à catégoriser le patient.

De nombreux articles font références à de nouveaux biomarqueurs et toute la difficulté est de savoir si leur performance diagnostique et leur utilité sont extrapolables en médecine d'urgence. La plupart des biomarqueurs que nous utilisons quotidiennement en médecine d'urgence est passée par plusieurs étapes de validation. Ces étapes sont fondamentales car elles permettent de connaître précisément les conditions d'application du test, ses limites et son utilité en médecine d'urgence.

Faire une revue exhaustive des principaux biomarqueurs utilisés en médecine d'urgence serait fastidieux. Nous ferons une analyse des principales étapes fondamentales pour valider un test diagnostique en médecine d'urgence illustrées par les marqueurs utilisés en routine. Puis nous évoquerons comment analyser un article rapportant un nouveau marqueur pour évaluer son apport en médecine d'urgence.

2. Les différentes étapes de validation d'un test

L'évaluation des performances d'un test se fait en plusieurs étapes. Sackett a résumé ces étapes en quatre phases ou questions qui doivent être posées pour valider un test clinique (4). Ces questions permettent de mieux cerner l'architecture de la méthodologie d'évaluation d'un test.

- Question 1 : Est-ce que les résultats chez les patients malades diffèrent de ceux obtenus chez les patients non malades ?
- Question 2 : Est-ce que les patients avec un résultat du test sont plus susceptibles d'avoir la maladie comparés à ceux qui ont un autre résultat ?
- Question 3 : Est-ce que les tests distinguent les patients avec et sans la maladie parmi les patients chez qui il est cliniquement raisonnable de suspecter la maladie ?

– Question 4 : Est-ce que les patients qui ont bénéficié du test diagnostique vont mieux que ceux qui n'ont pas eu le test ?

Les deux premières questions permettent de valider l'intérêt du test dans une population sélectionnée. Avec la première question, on veut montrer que la valeur du test est différente chez les patients malades de celle des patients non malades. Avec la deuxième question, on étudie les performances du test dans des populations sélectionnées et donc dans des situations idéales souvent éloignées de la pratique réelle. Les deux dernières questions renvoient à la notion d'utilité. Elles permettent de valider le test dans des conditions habituelles de prise en charge des patients et d'évaluer l'apport du test sur l'amélioration de l'état de santé des patients.

2.1. Évaluation technique d'un biomarqueur

Sans entrer dans les détails, cette étape est fondamentale et est du domaine de conception du test. Elle représente toute la partie technique qui a permis de définir les règles d'utilisation du test.

Sont définies les conditions techniques de réalisation du test : définition du matériel et de ses règles d'utilisation. Cette évaluation technique permet de connaître les variations des marqueurs en situations physiologiques (âge, sexe, femme enceinte, poids, rythme circadien....) (3).

Sont précisés également les critères d'interprétation du test : définition des critères permettant de classer un résultat comme positif ou négatif.

Enfin, sont vérifiées la fiabilité et reproductibilité du test c'est-à-dire la définition des conditions d'interprétation des résultats d'un test et l'étude des variations des réponses du test pour un même observateur et entre plusieurs observateurs.

La troponine est l'exemple type pour lequel il existe des recommandations très précises sur ces critères d'interprétation (5). Ces recommandations ont été proposées en 2000 devant le nombre important de fournisseurs proposant des tests de dosage de troponine et devant l'absence de standardisation des valeurs seuils entre ces différents fournisseurs (6). Ainsi, chaque laboratoire de biologie des établissements de soins doit définir et valider sa propre valeur seuil. Elle n'est pas définie par l'évaluation du meilleur compromis sensibilité/spécificité pour l'IDM, calculé par une courbe ROC mais par la valeur de troponine du 99^e percentile de la distribution dans une population de sujets de référence (c'est-à-dire la valeur seuil pour laquelle 99 % d'une population de sujets sains a une valeur de troponine < à cette valeur). Il est à noter que les recommandations précédentes associaient deux seuils pour la troponine, d'une part un seuil bas, correspondant au 97,5^e percentile de la distribution d'une population normale et un seuil haut, correspondant au meilleur compromis sensibilité/spécificité pour l'IDM (7). Les valeurs comprises entre ces deux seuils étaient considérées comme des micro-nécroses. Toute élévation de la troponine, même modérée, ayant une valeur pronostique, les experts ont finalement décidé de ne plus utiliser que la valeur seuil du 99^e percentile.

À cette nouvelle définition de 2000 est associée une contrainte concernant la précision analytique de test. L'imprécision acceptable (coefficient de variation CV) de cette valeur définie par le 99^e percentile doit être inférieure à 10 %.

Ces contraintes ont obligé les laboratoires à améliorer les qualités techniques de dosage des troponine et c'est ainsi que les troponines ultra ou hypersensibles ont été développées (8, 9).

Il est important pour le praticien de connaître les valeurs des 99^e percentiles et les CV de la troponine utilisée par son laboratoire afin d'interpréter correctement les résultats (5).

2.2. Évaluation des performances d'un biomarqueur

Cette étape est fondamentale puisqu'elle va mesurer les qualités diagnostiques du biomarqueur. Beaucoup d'articles ont tendance à mettre en avant la mesure de l'association entre un marqueur et la maladie. Cette mesure de l'association définie par la mesure de l'*odds ratio*, fondamentale en épidémiologie analytique, n'est pas adaptée pour caractériser la capacité discriminante d'un marqueur. De nombreux auteurs en ont fait la démonstration (10, 11). Ainsi, dans un article récent, nous avons montré que l'hyperglycémie était associée au diagnostic de SCA mais cette association est insuffisante pour modifier la classification des patients en malade ou non malade (12).

Les qualités d'un test sont de deux types, intrinsèques c'est-à-dire propres aux caractéristiques du test et extrinsèques, liées aux conditions d'application du test. Les premières sont la sensibilité (probabilité d'un test positif parmi les malades), la spécificité (probabilité d'un test négatif chez les non malades), les rapports de vraisemblance et les courbes ROC. Les deuxièmes sont les valeurs prédictives (positives et négatives) appelées également probabilités post-test.

Sans entrer dans les détails, sensibilité et spécificité sont définies dans une population où le statut malade et non malade est déjà connu et de ce fait ne correspondent pas à la question que se pose le clinicien dans sa démarche diagnostique. Ses performances sont pourtant largement utilisées dans la littérature pour caractériser un test. Classiquement dans la démarche diagnostique aux urgences, la sensibilité tend à être privilégiée car le but est d'exclure la maladie alors que la spécificité est privilégiée quand le but est de confirmer le diagnostic (13). Ainsi les D dimères sont des marqueurs très sensibles mais peu spécifiques et sont essentiellement utilisés pour exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire (14). L'angiomodensitométrie, quant à elle, est très spécifique et confirmera le diagnostic.

La réalité dans ce choix de privilégier sensibilité ou spécificité est plus complexe. L'augmentation de la sensibilité ne peut pas se faire sans tenir compte du « coût » de diminution simultanée de la spécificité. Le choix de privilégier l'un ou l'autre doit se faire en tenant compte des conséquences de ce choix. Ainsi, par exemple, choisir un test très sensible mais peu spécifique, donc avec un nombre de faux positifs important, n'est acceptable que si la confirmation diagnostique par un autre test peut se faire sans surcoûts ou risques démesurés pour le patient.

Les courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*) permettent, pour les tests quantitatifs de choisir le seuil qui permettra de combiner les meilleures sensibilités et spécificités en fonction de ce que l'on veut privilégier. Plus le seuil de positivité d'un test est bas plus, sa sensibilité va être élevée et sa spécificité basse. Une représentation graphique permet de représenter la capacité du test à classer les patients en malades et non malades en faisant varier la valeur seuil du test. La courbe ROC représente, en ordonnée, la proportion de tests positifs parmi les malades (sensibilité) et en abscisse la proportion de tests positifs parmi les patients non malades (1-spécificité) pour toutes les valeurs seuils du test (15).

Sensibilité et spécificité sont fixées pour une maladie donnée et sont indépendantes de sa prévalence. Pour une pathologie donnée, on peut observer des variations de sensibilité ou spécificité en fonction du type de population dans laquelle elles sont mesurées. Plus la maladie est grave plus la sensibilité sera élevée. Ces variations ne sont pas à proprement parler des biais car elles ne sont pas secondaires à une erreur méthodologique mais à une variation des caractéristiques de la population (16). Le clinicien doit être particulièrement attentif de ce fait, à la population incluse. Ainsi, l'hFABP marqueur de nécrose cardiaque a été étudié dans des populations incluant des SCA ST+. Or l'h-FABP est d'autant plus sécrétée que l'infarctus est important. Ceci explique en partie que le test soit moins performant quand on exclut les SCA ST+ (17, 18).

Les valeurs prédictives sont plus adaptées pour le clinicien. Ce sont des probabilités résultantes (post-test) de la modification de la probabilité antérieure de la maladie (probabilité pré-test) par la capacité discriminante du test (13). Ce sont les performances d'un test en situation réelle. Cela permet de répondre à la question que se pose le clinicien. Qu'elle est la probabilité d'être malade si le test est positif (ou de ne pas être malade si le test est négatif) ?

Il y a deux façons d'aborder le calcul de ces probabilités post-test, le calcul à proprement parler des valeurs prédictives positives (VPP) ou négatives (VPN) à partir du tableau de contingence ou à partir des rapports de vraisemblance.

Les VPP ou VPN ont le désavantage d'être instables et non reproductibles d'une population à l'autre. En effet, elles sont fonction de la prévalence de la maladie et des sensibilités et spécificités du test. Ainsi, plus la prévalence de la maladie est faible plus la VPN sera élevée et plus la VPP sera faible. Cela pose le problème de l'extrapolation des résultats des études réalisées dans les services spécialisés avec de forte prévalence de la maladie aux services d'urgences où la prévalence est plus faible. Ainsi un marqueur cardiaque validé en cardiologie (VPP élevée), n'aura pas le même intérêt en médecine d'urgence.

Une des façons d'intégrer la prévalence dans le calcul des probabilités post-test est d'utiliser la probabilité pré-test et les rapports de vraisemblance (*likelihood ratios* pour les anglo-saxons). La probabilité pré-test est la probabilité de la maladie avant la réalisation du test. Souvent les cliniciens utilisent comme probabilité pré-test, la prévalence de la maladie dans la population où est appliqué le test. Cette probabilité pré-test peut être calculée également en utilisant des scores cliniques

établis sur la base de l'anamnèse et de la présentation clinique. Ainsi le score de Genève modifié pour le diagnostic d'embolie pulmonaire, permet de calculer une probabilité pré-test en fonction de données de l'anamnèse (âge, antécédent de phlébite, cancer...) afin de décider de l'intérêt ou non de réaliser un dosage des D-dimères (19).

Le rapport de vraisemblance (RV) combine sensibilité et spécificité et permet de juger l'apport diagnostique d'un test. C'est le rapport de la fréquence du résultat d'un test chez les malades et de la fréquence de ce même résultat chez les non malades (20). Ce rapport de vraisemblance transforme la probabilité pré-test en probabilité post-test et permet ainsi d'avoir une valeur prédictive du test adaptée à la population ou à l'individu pour lequel ce test est réalisé. En prenant l'exemple du syndrome coronaire aigu, la prévalence du SCA pour les patients présentant une douleur thoracique est de 15 % aux urgences. On peut choisir cette prévalence comme probabilité pré test du SCA. Soit un marqueur avec un $RV+ = 4,5$, la probabilité post-test en cas de positivité du marqueur dans notre population sera de 44 %. Le nomogramme de Fagan permet réaliser ce calcul mais il peut également être réalisé à l'aide de logiciels simples (21). Des RV supérieurs à 10 ou inférieurs à 0,1 donnent le plus souvent des variations importantes des probabilités pré-test de la maladie. Des RV entre 5 et 10 ou entre 0,1 et 0,2 donnent des variations moyennes de cette probabilité. Enfin des RV entre 1 et 2 et entre 0,5 et 1 ne modifient quasiment pas la probabilité pré-test d'une maladie (tableau 2) (22, 23).

Ainsi, le test va permettre d'augmenter le seuil de décision médicale suffisamment pour mettre en œuvre un traitement. Ce seuil de décision médicale est défini en concertation avec les experts et est fonction du rapport bénéfice-risque de l'intervention qui va en découler. Ainsi, une intervention à risque comme, par exemple, la mise en œuvre d'un traitement à fort risque hémorragique, nécessitera une probabilité post test très élevée et donc un seuil d'affirmation de la maladie élevée. Si le seuil décisionnel n'est pas atteint, d'autres examens seront nécessaires pour arriver au seuil médical nécessaire à la mise en œuvre d'une intervention.

Si le seuil décisionnel est d'emblée maximum grâce à la probabilité pré-test, les marqueurs n'auront aucun intérêt voire pourront induire des erreurs de prise en charge. Ainsi, doser des D-dimères chez les patients à haut risque d'embolie pulmonaire grave (outre le fait que le dosage fait perdre du temps) augmente considérablement le risque d'éliminer à tort la maladie en cas négativité du test.

Cette approche a été utilisée pour définir les valeurs seuil du BNP pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque (23, 24). Les valeurs de probabilités post test nécessaires pour infirmer (probabilité $< 0,05$) ou affirmer ($> 0,95$) la maladie ont été définies par un groupe d'experts de la Société Française de Cardiologie. En utilisant la probabilité pré-test de l'échantillon et ces probabilités post-tests, le $RV+$ minimum et le $RV-$ maximum ont été calculés. Puis les valeurs seuils correspondantes à ces RV ont été déduites. C'est ainsi qu'est apparue la zone grise

d'incertitude pour le BNP. Pour cette zone grise d'incertitude (qui existe pour pratiquement tous les biomarqueurs), il est nécessaire de réaliser d'autres investigations.

2.3. Évaluation de l'utilité clinique d'un test

La mesure de l'utilité d'un test peut se scinder en deux parties :

- est-ce que le test apporte une information supplémentaire ?
- est-ce que les patients qui ont eu le test vont mieux que ceux qui n'ont pas eu le test ?

La première question nécessite d'intégrer le test dans la démarche habituelle diagnostique. Plusieurs méthodes sont proposées mais elles comparent la classification des patients en utilisant soit des modèles prédictifs diagnostiques soit des tables de reclassification. Ces méthodes permettent de réellement connaître l'apport diagnostique du test sur la classification des patients par rapport à leur prise en charge habituelle (10, 25, 26).

La deuxième question nécessite de réaliser une étude d'intervention. Ces études d'intervention, peu fréquentes, sont donc la phase ultime de validation d'un biomarqueur. Elles vont permettre de savoir ce que le nouveau test va apporter dans la démarche diagnostique en comparant une stratégie conventionnelle sans le biomarqueur avec une stratégie interventionnelle avec le biomarqueur. Ces études sont importantes car on peut imaginer qu'un test plus sensible permettra de diagnostiquer plus de cas mais que ceux-ci peuvent avoir des caractéristiques différentes de ceux des malades diagnostiqués par les anciens tests. Il faut alors s'assurer que ces patients auront le même bénéfice à recevoir le traitement (27). Ainsi des études d'impact réalisées pour le BNP ont montré que l'utilisation de celui-ci diminuait la durée d'hospitalisation et le taux d'admission en réanimation mais ne modifiait pas la mortalité à long terme (28). Mais, ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études (29). Les travaux sur la procalcitonine ont montré que son utilisation en médecine d'urgence permettait de diminuer la quantité d'antibiotiques prescrits chez les patients suspects d'infection respiratoire basse (30).

3. Comment analyser la littérature sur les biomarqueurs ?

De nouveaux biomarqueurs sont régulièrement plébiscités dans la littérature médicale. Il est nécessaire d'avoir une lecture critique et objective de ces articles. Il faut également avoir à l'esprit que la plupart des articles publiés rapportent des études avec des résultats positifs et il ne faut pas oublier de rechercher les études publiées dans la littérature grise. Analyser la littérature nécessite de bien avoir intégré les principaux biais et variabilités qui peuvent se rencontrer dans les études de performances de test (31).

Tableau 1 – Critères de STARD (32)

Section et topique	Item	Description
Titre résumé et mot-clef	1	Identifie l'article comme une étude de performances (sensibilité, spécificité).
Introduction	2	Indique la question ou l'objectif comme une estimation des performances diagnostiques ou la comparaison des performances entre 2 tests ou entre des groupes de sujets.
Méthode		
Participants	3	Décrit la population de l'étude : critères d'inclusion et d'exclusion et les paramètres et le lieu où les données sont recueillies.
	4	Décrit le recrutement des participants : est-il basé sur la présence des symptômes, les résultats de tests antérieurs, ou le fait que les participants aient reçu le test étudié ou le test de référence.
	5	Décrit l'échantillon de patients : est-ce une série de patients consécutifs définie suivant les critères des items 3 et 4 ? Sinon spécifier comment les participants sont sélectionnés.
	6	Décrit la collecte des données : est-ce que la collecte des données a été faite avant que le test étudié et les tests de référence aient été réalisés (prospectif) ou après (rétrospectif) ?
Méthode testée	7	Décrit le test de référence et son rationnel.
	8	Décrit les spécificités techniques du matériel et des méthodes impliquées incluant comment et quand les mesures sont faites et /ou cite les références pour les tests étudiés ou standards ou les 2.
	9	Décrit la définition et la justification des unités, des valeurs-seuils, ou des catégories des résultats des tests étudiés et des tests de référence.
	10	Décrit le nombre, la qualité et l'expertise des personnes réalisant et lisant les résultats des tests étudiés et de référence.
	11	Est-ce que les personnes lisant les résultats des tests étudiés et des tests de références sont en aveugle des résultats de l'autre test ? Décrit les informations cliniques à la disposition des personnes lisant les tests.
Méthode statistiques	12	Décrit la méthode utilisée pour calculer ou comparer les mesures des performances des tests et les méthodes pour quantifier les incertitudes.
	13	Décrit les tests utilisés pour calculer la reproductibilité des tests si cela est fait.
Résultats		
Participants	14	Rapporte le début et la fin des inclusions.
	15	Rapporte des caractéristiques cliniques et démographiques (âge, sexe, spectre des symptômes, comorbidités, traitement en cours, centres).

Tableau 1 – Critères de STARD (32) (suite)

Section et topique	Item	Description
	16	Rapporte combien de patients ont eu les critères d'inclusion, combien ont ou n'ont pas eu les tests étudiés ou standards ou les 2 ; décrit pourquoi les patients n'ont pas eu les tests (diagramme d'inclusion).
Résultats des tests	17	Rapporte le délai entre le test étudié et le test de référence et si des traitements ont été réalisés entre la réalisation des deux tests.
	18	Rapporte la distribution de la sévérité de la maladie chez ceux avec la maladie étudiée et les autres diagnostics chez ceux sans la maladie.
	19	Rapporte une analyse croisée entre les résultats des tests étudiés (incluant les résultats indéterminés ou manquants) par les tests de référence ; pour les résultats continus, rapporte la distribution des résultats des tests par les résultats des tests de référence.
	20	Rapporte tous les événements indésirables à partir des tests étudiés ou standards.
Estimation	21	Rapporte les performances diagnostiques et les mesures d'incertitudes (IC 95 %)
	22	Rapporte comment sont gérés les résultats indéterminés, les valeurs manquantes, les valeurs aberrantes.
	23	Rapporte l'estimation de la variabilité des résultats des performances entre les experts les centres ou les sous-groupes de participants.
	24	Rapporte les tests de reproductibilité s'ils sont faits.
Discussion	25	Discute l'application clinique des résultats.

Tableau 2 – Apport diagnostique d'un test en fonction de la valeur des RV^+ ou RV^-

RV^+	RV^-	Apport diagnostique
> 10	< 0,1	Très fort
5-10	0,1-0,2	Fort
2-5	0,2-0,5	Modéré
1-2	0,5-1	Faible
1	1	Nul

En 1999, un groupe de travail appartenant au groupe Cochrane a souhaité développer des recommandations pour améliorer la publication et la lecture des études de performances des tests. Appelées STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*), ces recommandations préconisent d'élaborer les études de perfor-

mances des tests en suivant une liste de 25 items et en réalisant un organigramme (32). Ces recommandations ont été publiées dans de nombreux journaux en 2003 (*Radiology, American Journal of Clinical Pathology, Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, Clinical Biochemistry, Clinical Chemistry, Clinical Chemistry of Laboratory Medicine, Lancet*) et doivent permettre d'éviter les biais les plus fréquemment rencontrés dans les études de performances de test. Le but est de faciliter la lecture des études de performances de test, d'identifier les biais et le potentiel manque d'applicabilité de certaines études.

4. Conclusion

La démarche diagnostique en médecine d'urgence permet de préciser rapidement le pronostic, de débiter les traitements adéquats et d'orienter les patients en aval des urgences dans la structure appropriée à leur pathologie et leur gravité, ou à leur domicile avec des conseils de suivi. De nombreux marqueurs sont développés et proposés pour améliorer la stratégie diagnostique. L'étude des performances des biomarqueurs est complexe et nécessite un processus long et rigoureux nécessitant une validation étape par étape. Le non respect de certaines de ces étapes conduit le plus souvent in fine à la disparition de ces tests.

Un certain nombre est maintenant bien validé en médecine d'urgence (tableau 3). Là encore le clinicien doit être particulièrement vigilant sur les indications, les conditions d'utilisation et les limites d'interprétation des tests.

Tableau 3 – Principaux biomarqueurs diagnostiques validés en médecine d'urgence

Biomarqueur	Physiopathologie	Pathologie cible	Population	Valeur-seuil	Cinétique	Limite d'utilisation
Troponine I et T (33, 34)	Complexe myofibrillaire régulant la contraction myocardique libérée lors de la nécrose cardiaque. Cardiospécifique.	Infarctus du myocarde sans préjugé de la cause. Marqueur pronostique et taux corrélés à la gravité de l'IDM	Douleur thoracique et/ou symptôme compatible avec une étiologie angineuse.	Dépend du laboratoire. Valeur supérieure au 99 ^e percentile d'une population de référence avec un coefficient de variation < 10 % (précision analytique).	Délectable 4 à 6 heures après le début de la nécrose jusqu'à 6 jours après l'évènement. Les troponines ultra ou hypersensibles permettent une détection dès la 3 ^e heure.	Augmente dans toutes les pathologies provoquant une ischémie myocardique avec mort cellulaire cardiaque (sepsis, insuffisance rénale terminale, rhabdomyolyse, dissection aortique, valvulopathie, cardiomyopathie, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, brûlures ...).
D Dimères (14, 35)	Produit de dégradation de la fibrine. Élevée en présence d'un caillot.	Maladie thrombo-embolique	Probabilité pré-test d'embolie pulmonaire faible à intermédiaire établie par le score de Genève ou de Wells	500 µg/l	Sensibilité 95 %. Spécificité 40 % avec les techniques ELISA.	Spécificité faible. Élevée dans les cancers, les maladies inflammatoires, infection, nécrose, dissection de l'aorte, grossesse, intervention chirurgicale et les sujets âgés. Performances non connues chez les patients sous anti-coagulants.

Tableau 3 – Principaux biomarqueurs diagnostiques validés en médecine d'urgence

Biomarqueur	Physiopathologie	Pathologie cible	Population	Valeur-seuil	Cinétique	Limite d'utilisation
Brain Natriuretic Peptid BNP (24, 36)	Hormone sécrétée par les myocytes ventriculaires lors de leur étirement.	Insuffisance cardiaque (ICA). Marqueur pronostique et taux corrélés à la gravité de l'insuffisance cardiaque.	Dyspnée en particulier du sujet âgé sans étiologie.	< 100 pg/ml ICA très peu probable. > 500 pg/ml ICA très probable. [100-500] ICA possible (zone grise).	Sécrétion immédiate 1/2 vie 20 minutes.	Augmenté chez les sujets âgés, les femmes. Diminue chez l'obèse. Élévation modérée en cas d'anémie, d'arythmie par fibrillation auriculaire, hypertension artérielle, SCA, insuffisance cardiaque droite (embolie pulmonaire), choc septique, insuffisance rénale aiguë.
NT-proBNP (36, 37)	Hormone sécrétée par les myocytes ventriculaires lors de leur étirement.	Insuffisance cardiaque.	Dyspnée en particulier du sujet âgé sans étiologie.	< 500 pg/ml ICA peu probable. > 2 000 pg/ml ICA très probable. [500-2000] zone grise.	Sécrétion immédiate 1/2 vie 90 à 120 minutes.	Augmenté chez les sujets âgés, les femmes. Diminue chez l'obèse. Élévation modérée en cas d'anémie, d'arythmie par fibrillation auriculaire, hypertension artérielle, SCA, insuffisance cardiaque droite (embolie pulmonaire), choc septique, insuffisance rénale aiguë.

Tableau 3 – Principaux biomarqueurs diagnostiques validés en médecine d'urgence

Biomarqueur	Physiopathologie	Pathologie cible	Population	Valeur-seuil	Cinétique	Limite d'utilisation
C Reactive Protein (CRP) (38)	Protéine de l'inflammation.	Recherche d'un syndrome inflammatoire. Appendicite aiguë.	Symptômes compatibles avec un état septique ou une maladie inflammatoire. Douleurs abdominales.	Entre 40 et 100 mg/l. > 60 à 80 mg/l plutôt bactérien.	Synthèse 4 à 6 heures après le début de l'inflammation. 1/2 vie 20 h. Sensibilité 71 à 100 %. Spécificité 66 à 85 %.	Élevée dans les infections virales, polytraumatisme, post-opératoire immédiat, maladie du système inflammatoire...
Procalcitonine (38-40)	Pro-hormone de la calcitonine. Absence de protéolyse pendant le sepsis et libération dans le plasma.	Infection bactérienne systémique et particulièrement : Méningite à examen direct négatif. Suspicion infection liquide d'ascite. État de choc. Infection respiratoire basse.	Symptômes compatibles avec un état septique.	Sepsis < 0,05 ng/ml normal. < 0,5 ng/ml peu probable mais infection bactérienne localisée possible. [0,5-2] sepsis possible. [2-10] sepsis probable. > 10 sepsis sévère ou choc. Infections respiratoires basses < 0,1 ng/ml absence d'infection bactérienne. < 0,25 infection bactérienne improbable. > 0,25 infection bactérienne probable et traitement antibiotique recommandé.	Détectable à la 4 ^e heure 1/2 vie 20 à 24 heures.	Élévation chez les nouveau-nés en cas de traumatisme ou d'intervention chirurgicale, brûlés, choc cardiogénique, néoplasie pulmonaire ou carcinome médullaire de la thyroïde, accès palustre, coup de chaleur, DRESS, syndrome d'activation macrophagique, certaines hépatites aiguës.

Références

1. Lassere M.N., Johnson K.R., Boers M. 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 (3) : 607-15.
2. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001 ; 69 (3) : 89-95.
3. 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 (5) : 473-81.
4. Sackett D.L., Haynes R.B. The architecture of diagnostic research. *Bmj* 2002 ; 324 (7336) : 539-41.
5. Saenger A.K., Jaffe A.S. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. *Med Clin North Am* 2007 ; 91 (4) : 657-81 ; xi.
6. Jaffe A.S., Ravkilde J., Roberts R. et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000 ; 102 (11) : 1216-20.
7. Wu A.H., Apple F.S., Gibler W.B., Jesse R.L., Warshaw M.M., Valdes R., Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999 ; 45 (7) : 1104-21.
8. Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S. et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009 ; 361 (9) : 858-67.
9. Keller T., Zeller T., Peetz D. et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009 ; 361 (9) : 868-77.
10. Pepe M.S., Janes H., Longton G., Leisenring W., Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004 ; 159 (9) : 882-90.
11. Wald N.J., Hackshaw A.K., Frost C.D. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *Bmj* 1999 ; 319 (7224) : 1562-5.
12. Charpentier S., Cournot M., Lauque D. et al. Usefulness of initial glucose level to improve acute coronary syndrome diagnosis in the Emergency Department. *Emergency Medicine Journal* 2010 ; 20.
13. Grenier B. Justifier les décisions médicales et maîtriser les coûts. 6^e édition ed. Paris : Masson ; 2006.
14. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. 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 (18) : 2276-315.
15. Perneger T., Perrier A. [Analysis of a diagnostic test: ROC curve or "receiver operating characteristic"]. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21(2 Pt 1) : 398-401.
16. Elie C., Coste J. A methodological framework to distinguish spectrum effects from spectrum biases and to assess diagnostic and screening test accuracy for patient populations: application to the Papanicolaou cervical cancer smear test. *BMC Med Res Methodol* 2008 ; 8 : 7.
17. Valle H.A., Riesgo L.G., Bel M.S., Gonzalo F.E., Sanchez M.S., Oliva L.I. Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur J Emerg Med* 2008 ; 15 (3) : 140-4.

18. Charpentier S., Ducasse J.L., Cournot M. et al. 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* 2010 ; 17 (1) : 27-35.
19. Perrier A., Roy P.M., Aujesky D. et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004 ; 116 (5) : 291-9.
20. Nendaz M.R., Perrier A. [Bayes theorem and likelihood ratios]. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21(2 Pt 1) : 394-7.
21. Fagan T.J. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975 ; 293 (5) : 257.
22. Halkin A., Reichman J., Schwaber M., Paltiel O., Brezis M. Likelihood ratios: getting diagnostic testing into perspective. *Qjm* 1998 ; 91 (4) : 247-58.
23. Ray P., Le Manach Y., Riou B., Houle T.T. Statistical Evaluation of a Biomarker. *Anesthesiology*.
24. Coste J., Jourdain P., Pouchot J. A gray zone assigned to inconclusive results of quantitative diagnostic tests: Application to the use of brain natriuretic peptide for diagnosis of heart failure in acute dyspneic patients. *Clin Chem* 2006 ; 52 (12) : 2229-35.
25. Pencina M.J., D'Agostino R.B., Sr., D'Agostino R.B., Jr., Vasan R.S. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008 ; 27 (2) : 157-72 ; discussion 207-12.
26. Cook N.R., Ridker P.M. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 (11) : 795-802.
27. Lord S.J., Irwig L., Simes R.J. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? *Ann Intern Med* 2006 ; 144 (11) : 850-5.
28. Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W., Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005 ; 91 (5) : 606-12.
29. Trinquart L., Ray P., Riou B., Teixeira A. Natriuretic peptide testing in EDs for managing acute dyspnea: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*.
30. Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004 ; 363 (9409) : 600-7.
31. Whiting P., Rutjes A.W., Reitsma J.B., Glas A.S., Bossuyt P.M., Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 (3) : 189-202.
32. Bossuyt P.M., Reitsma J.B., Bruns D.E. et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003 ; 49 (1) : 7-18.
33. Thygesen K., Mair J., Katus H. et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* ; 31 (18) : 2197-204.
34. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007 ; 28 (20) : 2525-38.
35. Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006 ; 144 (3) : 165-71.

36. Ray P., Delerme S. Place des peptides natriurétiques de type B dans la stratégie de prise en charge d'une détresse respiratoire aiguë. In : Place des biomarqueurs aux urgences ; 2009 ; Paris, Urgences 2009 ; 2009. p. 553-66.
37. Jourdain P., Lefevre G., Oddoze C. et al. [NT-proBNP in practice: from chemistry to medicine]. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2009 ; 58 (3) : 165-79.
38. Hausfater P. Procalcitonine ou CRP : quelle utilisation rationnelle en médecine d'urgence de deux biomarqueurs de l'inflammation et de l'infection ? In : Place des biomarqueurs aux urgences ; 2009 ; Paris, Urgences 2009 ; 2009. p. 567-75.
39. Tang H., Huang T., Jing J., Shen H., Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. Infection 2009 ; 37 (6) : 497-507.
40. Hausfater P. [Procalcitonin measurement in adult clinical practice]. Rev Med Interne 2007 ; 28 (5) : 296-305.