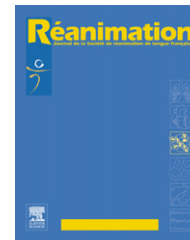




Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



## MISE AU POINT

# Les marqueurs biologiques en réanimation cardiovasculaire : du nouveau en 2008 ?

## Biologic markers in cardiovascular intensive care: What's new in 2008?

R. Favory<sup>a,b,\*</sup>, R. Nevière<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Urgences respiratoires, réanimation médicale, centre régional d'hyperbarie, CHRU de Lille, boulevard du Professeur-Jules-Leclerc, 59037 Lille cedex, France

<sup>b</sup> EA 2689, département de physiologie, pôle de recherche, faculté de médecine, 1, place Verdun, 59045 Lille France

<sup>c</sup> Département de physiologie, pôle de recherche, faculté de médecine, 1, place de Verdun, 59045 Lille France

Disponible sur Internet le 9 janvier 2008

### MOTS CLÉS

Troponine ;  
BNP ;  
NT-proBNP ;  
Marqueurs  
cardiaques ;  
Pronostic

### KEYWORDS

Troponin;  
BNP;  
NT-proBNP;  
Cardiac markers;  
Prognosis

**Résumé** Les marqueurs biologiques myocardiques, *brain natriuretic peptide* (BNP) et troponines cardiaques, ont un intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique important suivant la situation clinique rencontrée chez nos patients de réanimation. Dans des circonstances aussi diverses que le syndrome coronarien aigu, l'OAP cardiogénique, le SDRA, l'embolie pulmonaire, le choc septique, les taux de troponine et de BNP seront la plupart du temps corrélés au pronostic des patients.

Cela fait de ces marqueurs, en complément avec d'autres examens associés (échocardiographie, tomодensitométrie, cathétérisme des cavités droites...), un élément de premier choix, maintenant facile d'accès dans de nombreux hôpitaux, pour guider des actions thérapeutiques. La complexité de nos patients présentant souvent des pathologies intriquées, la complexité de l'évaluation de la fonction du myocarde de façon indépendante des conditions de charge in vivo, sont des arguments forts pour l'usage de ces marqueurs au quotidien.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

**Summary** Myocardial biologic markers, brain natriuretic peptide (BNP) and troponins are of great interest in diagnosis, prognosis, treatment along with clinical setting in our critically ill patients. In very common diseases in intensive care units such as acute coronary syndrome, cardiac pulmonary oedema, ARDS, pulmonary embolism, septic shock, BNP and troponin levels are well correlated with prognosis and mortality. They cannot replace other exams such as echocardiography, tomодensitometry, and pulmonary artery catheter) but they can be a first choice real-time marker for selection and evaluation of our treatments. Complexity of patient pathologies and difficulties of myocardial performance in vivo evaluation, should lead us to use these biomarkers in daily practice.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [r-favory@chru-lille.fr](mailto:r-favory@chru-lille.fr) (R. Favory).

## Introduction

L'amélioration de la compréhension des mécanismes responsables de la présence dans le sang de marqueurs biologiques de souffrance myocardique permet de faire de ces marqueurs un argument important de diagnostic positif, différentiel et/ou de gravité en réanimation.

La difficulté d'évaluation de la fonction contractile myocardique de façon indépendante des conditions de charge in vivo rend séduisant leur emploi comme marqueurs biologiques spécifiques de cette dysfonction.

## Description des marqueurs

### Les troponines

Les troponines, constituées de trois sous-unités : I, T et C, sont des protéines régulatrices des interactions entre le calcium et les myofilaments dans les cellules myocardiques. L'intérêt de leur dosage sérique ne réside pas tant dans l'évaluation de la dysfonction au sens strict du terme, mais plutôt dans le fait qu'elles soient spécifiques du myocarde. Ainsi, la détection de troponines circulantes peut provenir de la destruction de cellules myocardiques au sens strict du terme ou de la perméabilisation des membranes sarcolemmiques.

La troponine T et la troponine I sont 13 fois plus nombreuses que les créatine phosphokinases (CPK), expliquant une bien meilleure spécificité et un rapport signal/bruit beaucoup plus favorable pour les troponines. La performance des analyses actuelles permet de détecter des nécroses tissulaires de myocarde inférieures à 1 g [1] alors que les CPK et CPK-MB sont indétectables dans le sang.

La cinétique d'apparition concernant un phénomène ischémique est de l'ordre de trois à quatre heures et le pic est atteint entre la quatorzième et la vingtième heure. La troponine reste élevée pendant cinq à huit jours.

Pour les faux positifs de la détection de la troponine, on peut retenir la myopathie de Duchenne, la polymyosite, la polyarthrite rhumatoïde, les cancers bronchopulmonaires (anticorps *antitroponine-like*), et les hémopathies malignes.

### Peptides natriurétiques

En pratique, le *brain natriuretic peptide* (BNP) et le NT-proBNP, partie N-terminale issu avec le BNP du préBNP, sont les deux marqueurs pertinents en clinique parmi les peptides natriurétiques. Ils sont sécrétés en réponse à l'augmentation de volume et/ou de pression intraventriculaire et l'hypoxie cellulaire. Les taux circulants sont augmentés lors de l'insuffisance rénale sévère, en partie à cause d'une diminution de clairance et en partie à cause de pathologies cardiaques concomitantes [2]. Ces hormones sont dégradées par des endopeptidases neutres dérivant de l'endothélium. Leur demi-vie est normalement de 20 minutes pour le BNP et de deux heures pour le NT-proBNP. Les taux de BNP reflètent plutôt des modifications hémodynamiques aiguës alors que le NT-proBNP reflètent des modifications chroniques [3].

Chez les femmes et dans la population âgée, les taux de BNP sont « naturellement » plus élevés [4].

L'évolution dans le temps des taux de BNP circulants est biphasique : dans la première heure suivant le stimulus, la sécrétion se fait à partir de granules de stockage, puis grâce à une expression protéique nouvelle, régulée par des ARN messagers du ventricule est considéré.

## Circonstances cliniques d'intérêt

### Syndromes coronariens aigus

Les syndromes coronariens aigus (SCA) regroupent l'infarctus du myocarde (IDM) et l'angor instable.

Les SCA ST-sus (élévation persistante du segment ST à l'électrocardiogramme) ou avec un bloc de branche gauche sont la conséquence de l'obstruction coronaire. Dans ce contexte, les thérapeutiques de revascularisation doivent être mises en route sans attendre les résultats de marqueurs biologiques.

Les SCA non ST-sus évoquent une pathologie ischémique où les dosages itératifs de troponine vont permettre de classer les patients en deux catégories.

Les SCA non ST-sus à troponine positive à fort risque de complications et les SCA non ST-sus à troponine négative. Cette distinction permet d'orienter le traitement. En effet, il existe un bénéfice clinique à mettre des antiGPIIb/IIIa [5], des héparines de bas poids moléculaire [6] et de réaliser une angioplastie transluminale chez les patients non ST-sus troponine positif. Il est a contrario inutile et parfois délétère d'utiliser ces traitements « agressifs » chez les patients non ST-sus à troponine négative, sauf peut-être chez les femmes ayant une troponine négative, mais un BNP positif et/ou une CRP élevée [7].

Il faut insister sur la nécessité de répéter les dosages de troponine. En effet, le dosage unique de troponine peut faire ignorer le diagnostic de IDM dans 10 à 15 % des cas [8]. Il faut répéter le dosage dans un délai de six à neuf heures après un premier dosage négatif (niveau de recommandation de classe I avec un niveau de preuve de niveau C selon les recommandations de l'Académie américaine de biochimie clinique [9]).

Les taux de BNP, couplés à ceux de troponine pourraient augmenter la corrélation avec le pronostic des patients avec SCA, et ce de façon indépendante de la fraction d'éjection du ventricule gauche [10] (niveau de recommandation IIA selon l'Académie américaine de biochimie clinique).

### Insuffisance cardiaque aiguë

L'augmentation de troponine est présente jusque dans 50 % des cas lors de poussée d'insuffisance cardiaque congestive et en l'absence de signe d'ischémie coronarienne évidente [11]. Les mécanismes évoqués sont les suivants : myocardite, hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance rénale concomitante. L'augmentation de troponine est corrélée au pronostic, y compris lors de l'insuffisance cardiaque chronique. Le BNP est augmenté dans l'insuffisance cardiaque. L'utilisation du BNP pour suivre l'évolution dans l'insuffisance cardiaque sous thérapeutiques diminue la morbidité et la mortalité [12].

Il faut insister sur deux points :

- le BNP ou NT-proBNP peuvent être normaux en cas de pathologie en amont des ventricules (pathologies mitrales) avec une insuffisance cardiaque patente ;
- la variation intra-individuelle est telle, qu'il faut probablement demander une variation de l'ordre de 30 à 50% pour être sûr d'observer une vraie dynamique de ce marqueur.

### Détresse respiratoire aiguë

Lors d'une décompensation de bronchopathie chronique obstructive (BPCO), l'association à une insuffisance cardiaque (droite ou gauche) est fréquente. Son existence peut nécessiter une prise en charge thérapeutique spécifique et éviter ou raccourcir la durée de ventilation invasive.

L'utilité du dosage du BNP dans la prédiction de la nature cardiogénique de la dyspnée a été évaluée dans de nombreuses études. La plus grande évalue plus de 1500 patients dans l'étude Breathing Not Properly Study [13], et montre une sensibilité de 90% pour une valeur seuil de 100 pg/ml. La valeur prédictive négative pour un seuil inférieur à 50 pg/ml est quant à elle de 96%. Dans cette étude, les valeurs de BNP sont augmentées de façon moins importante lors des dysfonctions diastoliques.

On retiendra pour le BNP de façon schématique :

- inférieur à 100 pg/ml : pas d'insuffisance cardiaque ;
- 100 à 400 pg/ml : zone grise d'autres examens complémentaires sont requis ;
- supérieur à 400 pg/ml : insuffisance cardiaque.

Pour le NT-proBNP :

- inférieur à 300 pg/ml : pas d'insuffisance cardiaque ;
- insuffisance cardiaque si :
  - âge inférieur à 50 ans et NT-proBNP supérieur à 450 pg/ml,
  - âge 50 à 75 ans et NT-proBNP supérieur à 900 pg/ml,
  - âge supérieur à 75 ans et NT-proBNP supérieur à 1800 pg/ml.

Il faut retenir que l'usage du dosage de BNP permet de trier de façon économique [14] les patients (notamment par une baisse des entrées nécessaires en réanimation). Ces économies ont été évaluées y compris sur des périodes de plusieurs mois [15].

Sur le plan de la recommandation de l'Académie américaine de biochimie clinique, les dosages de BNP ou de NT-proBNP peuvent être utilisés pour infirmer ou confirmer la présence d'une défaillance cardiaque dans le contexte de l'urgence. Il s'agit d'un niveau de recommandation de classe I avec un niveau de preuve A [16].

### Sepsis sévère/choc septique

Le dosage de marqueurs de souffrance myocardique dans le contexte du sepsis sévère permet un diagnostic positif et/ou de gravité de la dysfonction myocardique.

### Mécanismes responsables de l'augmentation de troponine

La grande majorité des troponines est liée de façon ferme aux myofilaments. Une faible quantité se retrouve sous forme libre dans le cytosol. Cette portion libre pourrait expliquer, dans un contexte d'augmentation de la perméabilité de la membrane, la libération de troponine sans lésion définitive de l'appareil contractile [17]. En effet, cela est compatible avec le caractère temporaire et réversible de la myocardiopathie septique chez les survivants.

*Ischémie ou dysoxie coronaire.* Une ischémie coronaire globale est exclue par deux études chez les patients septiques [18,19].

Cependant, des séries d'autopsies apportent des arguments en faveur de lésions histologiques interprétées comme secondaires à une ischémie myocardique [20]. Ainsi, des anomalies microcirculatoires sont possibles (dysfonction endothéliale, hétérogénéité capillaire, shunt microvasculaire, plug de leucocyte, thromboses) et sont autant de facteurs pouvant entraîner une dysfonction microcirculatoire [21,22]. La microcirculation semble aussi pathologique au niveau du myocarde [23] que dans les autres organes lors du sepsis.

*Augmentation de perméabilité membranaire.* Des médiateurs circulants, comme le TNF- $\alpha$ , ont été impliqués dans le phénomène d'augmentation de la perméabilité de la membrane des cardiomyocytes [24]. Les taux d'IL-6 sont augmentés chez les patients en choc septique ayant une troponine élevée pouvant suggérer également un mécanisme d'augmentation de perméabilité [25]. Il faut se méfier cependant de la relation de cause à effet puisque ces patients peuvent aussi être plus graves et avoir une inflammation plus importante sans que ce soit le mécanisme de libération de la troponine. De plus, chez le volontaire sain qui reçoit de l'endotoxine, les taux de TNF- $\alpha$  circulant et les taux de troponine ne sont pas corrélés [26].

*Autres hypothèses.* La stimulation des voies apoptotiques cytosoliques et mitochondriales peut être responsable de clivage des protéines contractiles myocardiques, notamment les troponines [27,28]. Clivées, ces troponines pourraient passer plus facilement à travers la membrane sarcolemmique. Le TNF- $\alpha$  peut, par exemple, activer ces caspases. Il peut également activer le système des calpaïnes, elles-aussi responsable de clivage de troponine [29].

### Mécanismes d'augmentation du BNP dans le sepsis sévère

La dysfonction diastolique lors du sepsis [30] peut expliquer en partie l'élévation des taux de BNP. Contrairement à l'absence de corrélation avec la performance ventriculaire gauche, les profils mitraux : défaut de relaxation, flux pseudonormalisé, profil restrictif sont bien corrélés au taux de BNP [31].

### Valeurs pronostiques des élévations de troponine et de BNP dans le sepsis

Une augmentation des taux plasmatiques de troponine sont associés de façon globale à une altération de la fonction cardiaque et un moins bon pronostic [32]. Les corrélations entre besoins en inotropes et les taux plasmatiques de troponines, ne sont pas constantes dans la littérature [33], probable-

ment parce que les indications de ces traitements diffèrent selon les centres.

Pour ce qui est du BNP (ou NT-proBNP), il permet de détecter une modification des « conditions de charge » myocardique et donc apporte une information fonctionnelle. Cela explique peut-être pourquoi le taux de BNP est associé à un mauvais pronostic [34], un bon pronostic [35] ou sans rapport selon les études. Il faut se rappeler que la présence d'une dilatation ventriculaire (ce qui devrait augmenter le BNP ou NT-proBNP) peut traduire pour certains auteurs une adaptation du myocarde et donc un meilleur pronostic.

## SDRA/ALI

Une des hypothèses d'augmentation de BNP dans le contexte de SDRA ou ALI est la sécrétion possible par les poumons eux-mêmes dans un contexte de fuite capillaire [36]. Dans l'OAP lésionnel, une étude décrit que les taux de BNP sont élevés de façon importante dans l'*acute lung injury* et ce dès l'entrée des patients en soins intensifs. Ces taux de BNP étaient corrélés avec l'élévation des résistances pulmonaires et systémiques et négativement corrélés avec l'index cardiaque [37]. Dans une étude prospective récente, l'utilisation du taux de BNP était intéressante pour discriminer SDRA et OAP cardiogénique [38].

## Embolie pulmonaire

Dans l'embolie pulmonaire, il peut y avoir une élévation de la troponine chez 20 à 40% des patients victimes d'embolie modérée à sévère. La cinétique d'augmentation plasmatique est différente de celle des syndromes coronariens aigus : détection à partir de six à neuf heures, pic à dix heures, disparition dès 40 heures. La présence de dilatation ventriculaire et le nombre de défauts de perfusion sur la scintigraphie pulmonaire sont corrélés à la valeur absolue de troponine et à son augmentation. La présence de troponine circulante est donc là aussi un marqueur de la sévérité de la pathologie concernée (niveau de recommandation de niveau IIb avec niveau de preuve B d'après l'Académie américaine de biochimie clinique [39]). De plus, elle est corrélée au risque de récurrence d'embolie pulmonaire et de développement de choc cardiogénique.

Les mécanismes évoqués permettant d'expliquer l'augmentation de troponine sont essentiellement l'augmentation des pressions ventriculaires droites diminuant la perfusion des couches endocardiques à l'origine de microinfarctus « droits ».

Le BNP est souvent normal lors des embolies pulmonaires et ne peut pas être utilisé pour étayer le diagnostic. Néanmoins, les taux de BNP sont plus importants s'il existe une dysfonction ventriculaire droite associée et prédisent de façon indépendante la mortalité.

En cas d'embolie pulmonaire, des taux de BNP inférieurs à 50 pg/ml ont une valeur prédictive négative de 97% pour la survenue de complications [40]. Cependant, les taux de troponine sont de meilleurs marqueurs de gravité [41].

## Réanimation cardiopulmonaire/cardioversion

Au décours de l'arrêt cardiaque, hypotension et hypoxémie prolongée pendant la réanimation peuvent entraîner des lésions myocardiques évoluant pour leur propre compte. Le massage cardiaque externe, les cardioversions à fortiori répétées peuvent léser le myocarde et provoquer des augmentations de troponine. Ainsi 80 à 85% des patients réanimés après un arrêt cardiocirculatoire peuvent avoir une augmentation de troponine circulante sans infarctus du myocarde sur des critères autopsiques, électrocardiographiques ou scintigraphiques (thallium).

Une cardioversion unique « programmée » n'augmente que de façon modérée et transitoire la troponine.

## Traumatismes thoraciques fermés

Les patients ayant eu un traumatisme fermé du thorax avec troponine positive devraient bénéficier d'une surveillance ECG (niveau de recommandation IIb de l'Académie américaine de biochimie clinique, niveau de preuve B). Il faut probablement insister sur la possibilité de troponine négative avec argument électrocardiographique et/ou échocardiographique de contusion myocardique [42] et ne pas se rassurer sur ce seul dosage. L'incidence de ces élévations de troponine est de l'ordre de 12 à 15%.

## Myocardite, péricardite

Là aussi, la présentation clinique de ces deux entités pathologiques peut ressembler à un infarctus du myocarde et la troponine peut s'élever (30–40% des cas). La péricardite peut s'accompagner de lésions épicaudiques avec lésions des cardiomyocytes, relarguant des troponines. Cette élévation de troponine accompagne environ un tiers des péricardites.

Néanmoins, dans ces pathologies, l'élévation de troponine peut être d'une aide diagnostique dans un faisceau d'arguments positifs, mais la valeur elle-même de troponine ne semble pas corrélée au pronostic de la maladie [43].

## Atteintes cardiaques toxiques

Une étude publiée récemment retrouve une corrélation forte entre augmentation de troponine et pronostic des patients intoxiqués au monoxyde de carbone [44]. Dans une étude récente, le NT-proBNP semblait être un marqueur plus sensible que la troponine dans ce contexte [45]. L'intoxication à la cocaïne [46], à la colchicine [47] s'accompagnent également d'augmentations de troponine circulante.

## Accident vasculaire cérébral (AVC)

Une étude prospective publiée en 2007 avec dosage quotidien pendant cinq jours de TnTc et de CPK-MB ainsi que des ECG quotidiens retrouve une fréquence d'augmentation de TnTc dans 10% et de CPK-MB chez 9% des patients [48] avec des scintigraphies myocardiques de perfusion normales. D'autres études retrouvent une corrélation entre troponine et mortalité, mais pas forcément avec la gravité clinique.

## Insuffisance rénale chronique

Les patients présentant une insuffisance rénale terminale ont souvent une augmentation de CPK y compris MB, de troponine (surtout TnTc) ce qui pour certains représentent des faux positifs. Jusqu'à 73% des patients présentant une insuffisance rénale terminale peuvent avoir des coronaropathies. Normalement les fragments macromoléculaires ont des mécanismes extrarénaux de clairance. En revanche, les petits fragments de troponine voient leur clairance rénale abaissée, mais il faut bien qu'il y ait eu au départ un passage dans le sang.

## Divers

Quelques autres situations cliniques peuvent s'accompagner d'élévations de troponine ou de BNP. Dans la rhabdomyolyse, avec les kits de détection de troponine actuels, la troponine ne s'élève que dans des atteintes cardiaques associées. Les maladies infiltratives comme l'amyloïdose peuvent augmenter la troponine.

## Conclusion

Il faut savoir utiliser les marqueurs biologiques myocardiques à bon escient et intégré dans la connaissance du contexte physiopathologique souvent complexe des patients. Pour la troponine, on peut retenir le mécanisme «lésionnel» à l'origine de sa présence dans le sang et son pouvoir pronostique. Pour le BNP, le caractère labile de sa détection et son pronostic «fonctionnel» cardiaque sont plus marqués.

## Références

- [1] Kavsak PA, Macrae AR, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, et al. The impact of the ESC/ACC redefinition of myocardial infarction and new sensitive troponin assays on the frequency of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;152:118–25.
- [2] McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, Stewart DE. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:2611–8.
- [3] Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004;50:33–50.
- [4] Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett Jr JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976–82.
- [5] Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, et al. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001;103:2891–6.
- [6] Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe JH, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1812–7.
- [7] Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (treat angina with aggrastat and determine cost of therapy with an invasive or conservative strategy-thrombolysis in myocardial infarction 18) substudy. *Circulation* 2004;109:580–6.
- [8] Hamm CW. Cardiac biomarkers for rapid evaluation of chest pain. *Circulation* 2001;104:1454–6.
- [9] Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007;53:552–74.
- [10] Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1264–72.
- [11] La Vecchia L, Mezzana G, Ometto R, Finocchi G, Bedogni F, Soffiati G, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997;80:88–90.
- [12] Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733–9.
- [13] Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2010–7.
- [14] Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type: natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647–54.
- [15] Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, et al. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006;166:1081–7.
- [16] Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007;116:e99–109.
- [17] Favory R, et Nevierre R. Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients. *Crit Care* 2006;10:224.
- [18] Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, et Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986;73:637–44.
- [19] Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Dall'Ava-Santucci J, Brunet F, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987;75:533–41.
- [20] Fernandes Junior CJ, Iervolino M, Neves RA, Sampaio EL, Knobel E. Interstitial myocarditis in sepsis. *Am J Cardiol* 1994;74:958.
- [21] Chagnon F, Metz CN, Bucala R, Lesur O. Endotoxin-induced myocardial dysfunction: effects of macrophage migration inhibitory factor neutralization. *Circ Res* 2005;96:1095–102.
- [22] Chagnon F, Bentourkia M, Lecomte R, Lessard M, Lesur O. Endotoxin-induced heart dysfunction in rats: assessment of myocardial perfusion and permeability and the role of fluid resuscitation. *Crit Care Med* 2006;34:127–33.
- [23] Goddard CM, Poon BY, Klut ME, Wiggs BR, VanEeden SF, Hogg JC, et al. Leukocyte activation does not mediate myocardial leukocyte retention during endotoxemia in rabbits. *Am J Physiol* 1998;275:H1548–57.

- [24] Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 2001;27:959–61.
- [25] Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2004–9.
- [26] Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:965–9.
- [27] Lancel S, Joulin O, Favory R, Goossens JF, Kluza J, Chopin C, et al. Ventricular myocyte caspases are directly responsible for endotoxin-induced cardiac dysfunction. *Circulation* 2005;111:2596–604.
- [28] Communal C, Sumandea M, De Tombe P, Narula J, Solaro RJ, Hajjar RJ. Functional consequences of caspase activation in cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:6252–6.
- [29] Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res* 2004;95:1140–53.
- [30] Poelaert J, Declercq C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997;23:553–60.
- [31] Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595–601.
- [32] Quenot JP, Le Teuff G, Quantin C, Doise JM, Abrahamowicz M, Masson D, et al. Myocardial injury in critically ill patients: relation to increased cardiac troponin I and hospital mortality. *Chest* 2005;128:2758–64.
- [33] Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000;46:650–7.
- [34] Tung RH, Garcia C, Morss AM, Pino RM, Fifer MA, Thompson BT, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med* 2004;32:1643–7.
- [35] Cuthbertson BH, Patel RR, Croal BL, Barclay J, Hillis GS. B-type natriuretic peptide and the prediction of outcome in patients admitted to intensive care. *Anaesthesia* 2005;60:16–21.
- [36] Bayes-Genis A, Bellido-Casado J, Zapico E, Cotes C, Belda J, Lopez L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide reflects pulmonary capillary leakage in patients with acute dyspnea. *Am J Cardiol* 2004;94:669–70.
- [37] Mitaka C, Hirata Y, Nagura T, Tsunoda Y, Itoh M, et al. Increased plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute lung injury. *J Crit Care* 1997;12:66–71.
- [38] Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, Polonsky T, Malhotra A, Talmor D, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic Peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 2007;131:964–71.
- [39] Wu AH, Jaffe AS, Apple FS, Jesse RL, Francis GL, Morrow DA, et al. 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.
- [40] Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545–7.
- [41] Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:1576–8.
- [42] Bertinchant JP, Polge A, Mohty D, Nguyen-Ngoc-Lam R, Estorc J, Cohendy R, et al. Evaluation of incidence, clinical significance, and prognostic value of circulating cardiac troponin I and T elevation in hemodynamically stable patients with suspected myocardial contusion after blunt chest trauma. *J Trauma* 2000;48:924–31.
- [43] Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J* 2000;21:832–6.
- [44] Henry CR, Satran D, Lindgren B, Adkinson C, Nicholson CI, Henry TD. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *JAMA* 2006;295:398–402.
- [45] Davutoglu V, Gunay N, Kocoglu H, Gunay NE, Yildirim C, Cavdar M, et al. Serum levels of NT-ProBNP as an early cardiac marker of carbon monoxide poisoning. *Inhal Toxicol* 2006;18:155–8.
- [46] Hollander JE, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli CV, Gawad Y. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;135:245–52.
- [47] Mullins ME, Robertson DG, Norton RL. Troponin I as a marker of cardiac toxicity in acute colchicine overdose. *Am J Emerg Med* 2000;18:743–4.
- [48] Jensen JK, Kristensen SR, Bak S, Atar D, Hoiland-Carlsen PF, Mickley H. Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. *Am J Cardiol* 2007;99:108–12.