




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Diagnostic d'une insuffisance cardiaque aiguë aux urgences : intérêt d'une approche multimarqueur

Diagnosis of acute heart failure to emergency: Interest of multimarker strategies

C. Bard^{a,b,*}, C. Schwebel^b, J.-F. Timsit^b

^a Service des urgences médicales, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 09, France

^b Service de réanimation médicale, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 09, France

Reçu le 17 décembre 2009 ; accepté le 1^{er} janvier 2010

Disponible sur Internet le 20 janvier 2010

MOTS CLÉS

Dyspnée aiguë ;
Insuffisance
cardiaque aiguë ;
Diagnostic ;
Biomarqueurs ;
Urgence

Résumé En présence d'une dyspnée aiguë, l'incertitude de l'urgentiste à diagnostiquer une insuffisance cardiaque aiguë est très fréquente, jusqu'à 60% des cas. Elle peut conduire à des erreurs diagnostiques dans 20% des cas, responsables de thérapeutiques inappropriées pouvant aggraver le pronostic déjà sévère de ces patients souvent âgés, polyopathologiques et aux comorbidités intriquées. Pour optimiser la performance diagnostique du médecin, l'essor récent des biomarqueurs s'est montré très prometteur et jusqu'à présent, les natriopeptides BNP et NT-proBNP ont supplanté tous les autres biomarqueurs pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque aiguë. La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque est complexe et d'autres marqueurs biologiques tels que la troponine ou la protéine C-réactive, pour les plus utilisés en routine, peuvent présenter un intérêt diagnostique ou pronostique dans l'insuffisance cardiaque aiguë. Ainsi, l'approche combinée de biomarqueurs, déjà utilisée à des fins pronostiques avec des résultats très concluants, pourrait avoir un intérêt diagnostique. Des études en cours ou à venir sont nécessaires afin de valider la pertinence d'une telle approche « multibiomarqueur » pour le diagnostic d'une insuffisance cardiaque aiguë.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Acute dyspnea;
Acute heart failure;

Summary In patients with acute dyspnea, diagnostic uncertainty is very common for the emergency clinician reaching 60% of cases. It can lead to misdiagnosis (20%) and inappropriate treatments that can worsen prognosis of seriously ill patients often old, with polyopathologies. To improve the diagnostic accuracy of the physician, development of biomarkers is very promising, with natriopeptides remaining the main variable of acute heart failure diagnostic. The

* Auteur correspondant. Service de réanimation médicale et service des urgences médicales, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 09, France.

Adresse e-mail : CBard@chu-grenoble.fr (C. Bard).

Diagnosis;
Biomarkers;
Emergency

pathophysiology of acute heart failure is complex and polyfactorial. It explains why other markers such as troponine or C-reactive protein possess diagnostic and prognostic properties in patients with heart failure. Multimarker strategies might improve diagnostic accuracy. Such approaches have been evaluated for risk prediction in patients with acute heart failure, with good results. Studies using multimarker algorithm are needed to assess its incremental benefit for acute heart failure diagnosis.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Dans les pays industrialisés, l'insuffisance cardiaque est un problème majeur de santé publique. Sa prévalence en Europe est de 0,4 à 2 %, concerne en France 1 % de la population générale et jusqu'à 10 % des sujets de plus de 70 ans [1]. En effet ce pourcentage croît avec l'âge, la population des insuffisants cardiaques ayant un âge moyen de 74 ans [2].

La défaillance cardiaque aiguë est la première cause de dyspnée aiguë chez la personne âgée et le premier motif de consultation aux urgences dans cette population. Elle est responsable d'un taux élevé d'hospitalisations, puisque environ 80 % des sujets suspects de ce diagnostic seront hospitalisés [3]. Son pronostic est sévère, la mortalité hospitalière des épisodes aigus rapportée par la majorité des études étant d'environ 15 à 20 % [4–6].

Le diagnostic positif et différentiel en urgence de l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) est difficile, du fait de la typologie de patients souvent âgés, polyopathologiques et aux comorbidités intriquées. De surcroît, un grand nombre d'affections cardiopulmonaires peuvent se manifester par une dyspnée aiguë, symptôme principal de la décompensation cardiaque. Ainsi, l'incertitude diagnostique du praticien urgentiste est fréquente, jusqu'à 60 % des cas [7–9], et le taux d'erreur peut atteindre 18,5 % des diagnostics [8,10,11].

Plusieurs études ont montré qu'un diagnostic exact et rapide, permettant une thérapeutique précoce et adaptée, réduisait le taux d'hospitalisation jusqu'à 10 %, sa durée, ainsi que la mortalité [12,13]. En cas de traitement initial inadapté, le taux de mortalité pouvait ainsi s'en trouver doublé [4].

Dans ce contexte, il est tentant pour le clinicien d'avoir à sa disposition des marqueurs rapides et fiables d'ICA aux urgences.

La meilleure connaissance de la physiopathologie complexe de l'insuffisance cardiaque a conduit à l'élaboration de biomarqueurs. Les natriopeptides, tels que le BNP, peptide natriurétique de type B et le NT-proBNP, fraction N-terminale de son précurseur, se sont progressivement imposés comme outils incontournables et intégrés dans les algorithmes de prise en charge de l'ICA par la Société européenne de cardiologie [14]. D'autres biomarqueurs, comme la protéine C-réactive (CRP) ou la troponine et d'autres plus récents tels que le proANP et l'adrénomédulline entre autres, illustrent chacun un aspect de la physiopathologie complexe de l'insuffisance cardiaque. Ils imposent l'idée de stratégies multimarqueurs afin d'améliorer la valeur diagnostique de chaque marqueur

isolé pour une meilleure efficacité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique [15].

Dans cette revue, nous rapportons l'apport des biomarqueurs isolés et combinés pour le diagnostic en urgence d'une insuffisance cardiaque aiguë.

Difficultés diagnostiques de l'insuffisance cardiaque aiguë

Le diagnostic de l'ICA est difficile en situation d'urgence. Son symptôme principal, la dyspnée, intéresse de nombreuses pathologies et l'âge avancé des patients souvent polyopathologiques complique la démarche étiologique. La sémiologie trompeuse des pathologies cardiorespiratoires fréquemment intriquées explique la mauvaise rentabilité de l'examen clinique qui demeure cependant la pierre angulaire de la démarche diagnostique. La méta-analyse de Wang et al. a inclus 18 études s'intéressant à la dyspnée aiguë aux urgences [16]. Parmi les symptômes les plus pertinents pour le diagnostic d'une ICA, la dyspnée d'effort avait une sensibilité de 84 % et la dyspnée paroxystique nocturne possédait une spécificité de 84 %. Sur le plan clinique, la présence de râles crépitants pulmonaires, d'œdèmes des membres inférieurs et de signes de distension veineuse jugulaire étaient d'une aide diagnostique solide. Plusieurs scores cliniques tels que les critères de Framingham ont tenté d'aider le clinicien mais ils restent difficilement applicables en urgence, aucune étude n'ayant permis leur validation prospective dans ces populations [3].

Parmi les examens complémentaires de routine facilement accessibles, la radiographie pulmonaire est d'interprétation délicate et modérément informative : une cardiomégalie, des anomalies interstitielles, des signes de congestion veineuse pulmonaire étayaient la suspicion diagnostique, cependant près de 20 % des sujets avec une insuffisance cardiaque avancée ne présentent aucun de ces indices radiologiques [17]. Une pathologie respiratoire ou une déformation rachidienne peuvent gêner l'interprétation de la radiographie qui, souvent réalisée au lit des patients, peut simuler des pseudocondensations et majorer la silhouette cardiaque d'environ 15 % en moyenne [17].

L'électrocardiogramme est indispensable, notamment pour rechercher un facteur déclenchant mais sa valeur diagnostique reste faible. Les anomalies les plus fréquentes sont le bloc de branche gauche, les ondes Q ou encore les troubles du rythme mais leur sensibilité est médiocre, d'environ 30 % [16].

Si le cathétérisme des cavités cardiaques droites permet le diagnostic formel de l'insuffisance cardiaque, l'échographie cardiaque est considérée comme l'examen diagnostique non invasif de référence pour la documentation d'une dysfonction cardiaque [18]. Exigeant un équipement coûteux et un opérateur formé et entraîné, cet examen est peu accessible en routine dans les services d'urgence. Dans 20% des cas, il se heurte au manque d'échogénicité du patient. Enfin la mise en évidence d'une fonction systolique conservée ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'ICA, car plus de 50% des patients admis en urgence pour ICA présentent un trouble isolé de la fonction diastolique [18].

Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque : place des biomarqueurs

Éléments de physiopathologie

Ces dernières décennies ont vu disparaître l'idée que l'insuffisance cardiaque soit liée à un trouble purement mécanique de la pompe cardiaque. En effet, les mécanismes physiopathologiques impliqués se révèlent multiples, complexes et intriqués.

L'activation neurohormonale liée au stress myocardique est une des caractéristiques majeures de l'insuffisance cardiaque, et cette piste physiopathologique a conduit au développement des natriopeptides, dont le BNP et le NT-proBNP. Sécrétés par les myocytes ventriculaires gauches en réponse à une augmentation de la tension pariétale, ils ont été validés comme marqueurs biologiques principaux de l'ICA [8,19,20]. L'inflammation, d'origine myocardique et périphérique, accompagne la progression de l'insuffisance cardiaque. La CRP représente le marqueur le plus intéressant de ce processus et plusieurs études ont montré que son dosage était corrélé à la sévérité et au pronostic de l'insuffisance cardiaque [21,22]. Le remodelage ventriculaire est également impliqué dans le développement de la défaillance cardiaque. Il inclut des processus d'hypertrophie et de mort myocytaire, ainsi qu'un renouvellement excessif de la matrice extracellulaire. La troponine est une protéine clé de la contraction musculaire dont l'isoforme cardiaque est spécifique du dommage myocardique. Elle est exprimée dans l'ICA en dehors de tout processus ischémique coronarien et ses taux sont corrélés au pronostic [23]. Enfin, stress oxydatif et dysfonction rénale complètent le vaste panel de mécanismes impliqués dans l'apparition et le développement de l'insuffisance cardiaque (Fig. 1).

Place des biomarqueurs traditionnels dans l'insuffisance cardiaque aiguë

Natriopeptides

Intérêt diagnostique. BNP et NT-proBNP représentent actuellement les marqueurs biologiques les plus utilisés dans l'évaluation des patients présentant une dyspnée aiguë, pour correctement exclure ou affirmer le diagnostic d'une ICA. Leurs propriétés diagnostiques ont une performance similaire [20], mais le NT-proBNP est plus utilisé en routine du fait de considérations analytiques avantageuses [24].

Après plusieurs études préliminaires ayant observé des concentrations plus élevées de NT-proBNP chez les patients présentant une ICA, l'étude PRIDE a définitivement confirmé la valeur diagnostique de ce marqueur [19]. Cette étude a inclus 599 patients admis pour dyspnée aiguë aux urgences. Avec une prévalence de 34%, l'ICA était la première cause de dyspnée aiguë et 18% de la population étudiée présentait une dyspnée de stade NYHA IV. Les 209 sujets avec un diagnostic d'ICA avaient des valeurs de NT-proBNP considérablement élevées en comparaison de ceux qui présentaient une dyspnée aiguë liée à une autre cause (4435 ng/L vs 131 ng/L, $p < 0,001$). De plus, les taux de NT-proBNP étaient parallèles à la sévérité des symptômes. En analyse multivariée, le NT-proBNP était le facteur prédictif le plus performant pour le diagnostic d'ICA (OR 44,0, $p < 0,0001$). Dans cette étude, la combinaison du NT-proBNP à l'évaluation clinique augmentait la performance diagnostique avec une aire sous la courbe ROC de 0,96 contre 0,90 pour l'évaluation clinique seule et 0,94 pour le dosage isolé du biomarqueur.

De manière similaire aux études précédentes, les auteurs ont souligné l'intérêt d'une approche diagnostique utilisant deux valeurs seuils pour inclure ou exclure le diagnostic d'ICA. Ainsi, dans cette étude une valeur de 300 ng/L permettait d'exclure le diagnostic d'ICA avec une haute valeur prédictive négative (VPN = 99%) et une valeur seuil de 900 ng/L permettait de l'affirmer avec une valeur prédictive positive (VPP) de 79%.

L'étude « ICON » a analysé les valeurs de NT-proBNP issues de trois études prospectives de méthodologie similaire à l'étude PRIDE s'intéressant aux patients admis en urgence pour dyspnée aiguë [25]. La population était constituée de 1256 patients, avec une mortalité de 8,6%. L'ajustement des valeurs seuils d'inclusion du NT-proBNP selon l'âge améliorerait la sensibilité diagnostique chez les sujets les plus jeunes et la spécificité chez les sujets les plus âgés. Ainsi, avec des valeurs seuils de 450 ng/L, 900 ng/L et 1800 ng/L, la VPP globale était de 88%. En procédant ainsi, aucun ajustement selon la fonction rénale n'était nécessaire.

Plusieurs études ont établi la relation entre les valeurs de NT-proBNP et la dysfonction ventriculaire systolique [25,26] comme diastolique [26,27] ainsi que d'autres paramètres échocardiographiques [26]. La performance pronostique du NT-proBNP permettait ainsi de différer la réalisation d'une échographie cardiaque en cas de dyspnée aiguë avec une valeur de NT-proBNP inférieure à 300 ng/L.

L'étude interventionnelle prospective multicentrique « IMPROVE-CHF » [28] a concerné 500 patients admis aux urgences pour dyspnée aiguë. La prévalence de l'ICA dans cette population était de 46% et le taux de mortalité de 8,2%. Cette étude a démontré que l'utilisation par le clinicien du NT-proBNP aux seuils de l'étude PRIDE permettait de réduire la durée de passage aux urgences de 21% et le taux de réhospitalisations à deux mois de 35%, sans accroître le nombre d'événements indésirables. Le corollaire important était une réduction des coûts de 15% en globalité. Une autre étude « avant-après » a utilisé un algorithme diagnostique intégrant le NT-proBNP pour la prise en charge des patients présentant une dyspnée aiguë [29]. L'utilisation du NT-proBNP était associée à une diminution de la durée d'hospitalisation d'environ deux jours ainsi qu'à une diminution significative de la morbidité et de la mortalité à deux

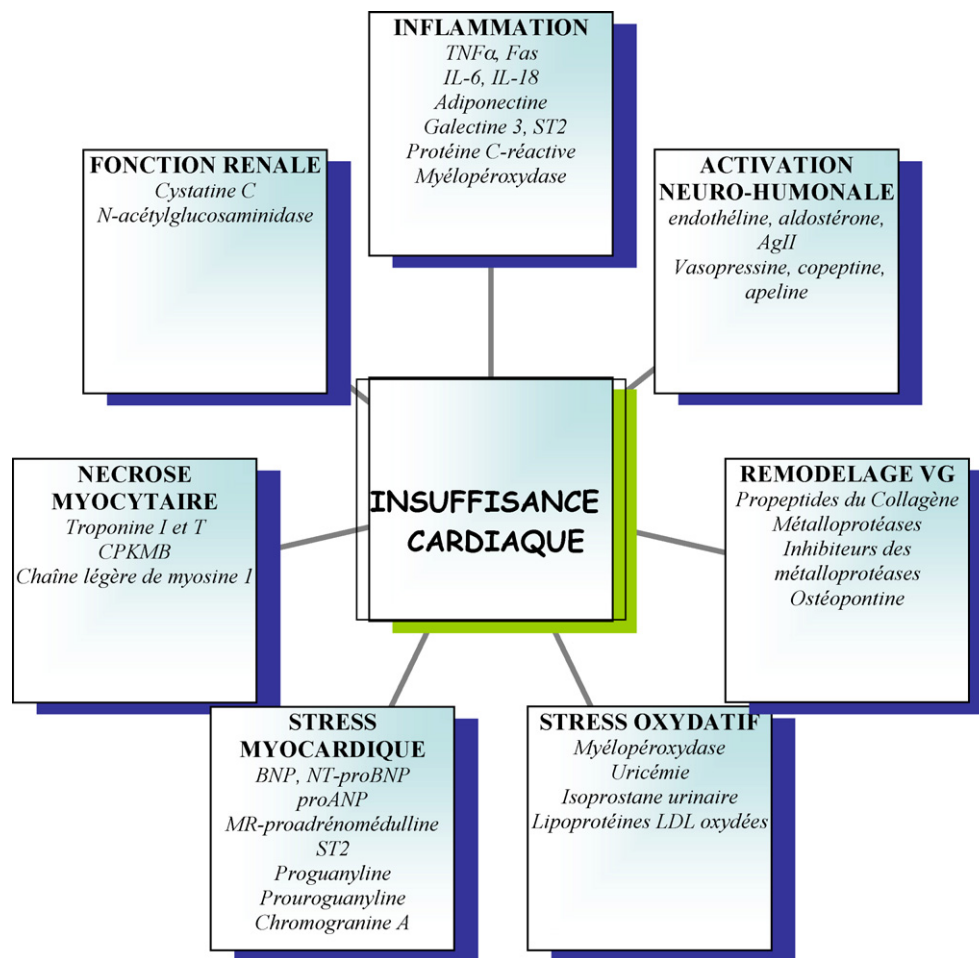


Figure 1 Illustration des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'insuffisance cardiaque et leurs biomarqueurs relatifs. Adapté de Braunwald et al. [1].

mois, respectivement de 6% et 12%.

Limites. Plusieurs situations d'urgence sont associées à une élévation significative, quoique plus modeste, des taux de natriopeptides. C'est le cas du syndrome coronarien aigu, des valvulopathies myocardiques, des arythmies, de l'hypertension artérielle pulmonaire aiguë comme chronique et d'autres situations telles que le sepsis sévère et tout autre état de choc [30]. La connaissance de ces diagnostics différentiels est importante afin de ne pas attribuer à tort un diagnostic d'ICA. Il est intéressant de noter que dans ces situations, le NT-proBNP conserve toute sa valeur pronostique. Enfin, malgré l'excellente sensibilité du NT-proBNP, des faux négatifs sont possibles, notamment en cas d'OAP flash.

Troponine

Des taux modestement élevés de troponine myocardique ont été rapportés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque indépendamment de tout processus ischémique coronarien [31]. Ces taux sont corrélés à la gravité clinique ainsi qu'à la sévérité de la dysfonction ventriculaire échographique [32]. Horwich et al. [33] ont étudié 240 patients avec une insuffisance cardiaque chronique stable et sévère. Des taux de troponine I supérieurs à 0,04 ng/mL étaient détectés chez la moitié des patients, sans ischémie corona-

rienne sous-jacente. Après analyse multivariée, une valeur élevée de troponine I apparaissait comme un élément indépendant prédictif de mortalité. De même, dans l'étude de Peacock et al. [34] ayant concerné 84 872 patients hospitalisés pour décompensation cardiaque aiguë, la troponine I était élevée chez 5,3% des patients et associée à un taux de mortalité accru (8% vs 2,7%, $p < 0,001$), indépendamment de tout processus ischémique. Ces études soulignent le rôle pronostique de la troponine dans l'ICA, cependant aucune utilité diagnostique n'a été rapportée jusqu'à présent.

CRP

Avec un dosage facilement accessible en routine, stable et reproductible, la CRP s'est imposée comme le marqueur de maladies inflammatoires et infectieuses. Son augmentation au cours de l'insuffisance cardiaque est connue depuis plusieurs années [35,36] et constitue un facteur pronostique indépendant [37]. En effet, dans l'étude rétrospective de Anand et al. [37] portant sur 4204 patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II à IV, le taux de décès était augmenté d'environ 50% dans le quartile de CRP le plus élevé par rapport au quartile le plus bas. Reflet des processus inflammatoires impliqués dans l'insuffisance cardiaque, son dosage n'a cependant aucune valeur diagnostique prouvée.

Des techniques de dosage ultrasensible de la CRP (CRP us) ont été mises au point pour mesurer sa sécrétion basale habituellement très faible et détectent des taux de 0,3 mg/L au minimum selon les techniques. De tels dosages pourraient prédire le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires, particulièrement chez des sujets en situation stable et en l'absence de processus infectieux évolutif [38].

Nouveaux biomarqueurs

De nombreux biomarqueurs sont en cours d'étude pour valider leur place diagnostique et/ou pronostique dans l'ICA.

Les natriopeptides de type A et B partagent les mêmes propriétés physiologiques, cependant l'ANP et son précurseur, le proANP, sont stockés puis sécrétés majoritairement par les oreillettes cardiaques. Le *mid-regional* proANP (MR-proANP) est une méthode de dosage facilement réalisable et reproductible du proANP. L'étude prospective multicentrique BACH ayant concerné 1636 patients admis en urgence pour dyspnée aiguë a montré sa valeur diagnostique équivalente à celle du BNP pour le diagnostic d'ICA avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 59 % pour une valeur seuil de 120 mmol/L. La combinaison du MR-proANP à l'évaluation clinique de l'urgentiste réduisait l'incertitude diagnostique de 29 % [39]. Les méthodes de dosage actuelles de ce peptide demandent du temps (environ trois heures) et des techniques de dosage rapide sont nécessaires pour envisager une utilisation en routine aux urgences [40].

L'endothéline 1 est une hormone impliquée dans la vasoconstriction et la prolifération cellulaire myocardique et vasculaire. Des taux élevés d'endothéline 1 et de son précurseur (CT-proET-1) sont constatés chez les patients avec une insuffisance cardiaque chronique et corrélés à la sévérité et à la mortalité de l'affection [41].

L'étude Val-HeFT a comparé la valeur pronostique de plusieurs neurohormones plasmatiques (norépinéphrine, activité rénine plasmatique, aldostérone, endothéline 1, précurseur de l'endothéline 1 et BNP) parmi 4300 patients présentant une insuffisance cardiaque chronique stable [42]. Après le BNP, l'endothéline 1 était le facteur pronostique le plus puissant de la survenue de mortalité et d'hospitalisations.

L'adrénomédulline est un peptide vasoactif, natriurétique, inotrope positif, antifibrotique et anti-apoptotique exprimé au niveau du myocarde au cours de l'insuffisance cardiaque [43]. Son précurseur, la proadrénomédulline, est plus stable et plus facile à mesurer. Dans l'étude de Khan et al. ayant concerné 983 patients après un infarctus du myocarde récent, des taux élevés de MR-proadrénomédulline étaient corrélés au risque de survenue d'insuffisance cardiaque et de décès à deux ans. Combiner la mesure du NT-proBNP à celle de la MR-proadrénomédulline apportait une information pronostique complémentaire [44].

Ces nouveaux biomarqueurs prometteurs tardent cependant à s'imposer en pratique clinique routinière.

Approche multimarqueurs

Pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque, l'ensemble des biomarqueurs traditionnels précédemment cités sont considérés de façon isolée. Il paraît cependant simpliste

d'envisager qu'un seul biomarqueur puisse apporter une information exhaustive d'un processus physiopathologique aussi complexe et évolutif que l'insuffisance cardiaque aiguë.

Considérer une approche multimarqueur s'impose alors afin d'augmenter la performance diagnostique de chacun des marqueurs isolés.

Une telle démarche n'est pas récente en pathologie cardiovasculaire. Elle s'est montrée utile à des fins essentiellement pronostiques, au décours d'un syndrome coronarien aigu [45,46] et dans le cadre plus général de la dyspnée aiguë. Dans l'analyse rétrospective de Christ et al. [47] de 305 patients ayant consulté aux urgences pour une dyspnée aiguë, le taux de mortalité à un an était de 40 %. L'analyse des biomarqueurs dosés – BNP, CRP et troponine I – montrait une augmentation du risque de mortalité proportionnelle au nombre de biomarqueurs élevés. Ainsi, la mortalité à un an était doublée en cas d'élévation de 2 biomarqueurs.

Le travail rétrospectif de Rehman et al. sur la population de l'étude PRIDE a étudié l'ensemble des biomarqueurs dosés dans cette étude [48]. Seuls cinq biomarqueurs apportaient une information pronostique significative, à savoir le NT-proBNP, la CRP, la cytokine inflammatoire ST2, l'hémoglobine et l'acide urique plasmatique. La combinaison de ces cinq biomarqueurs augmentait la performance de l'évaluation pronostique, la mortalité étant croissante en fonction du nombre de biomarqueurs élevés.

Ainsi, combiner des biomarqueurs de signification physiopathologique différente semble livrer une information pronostique plus puissante et des études interventionnelles sont attendues pour valider le bénéfice d'une telle approche.

Jusqu'à ce jour, peu d'études se sont intéressées à la performance diagnostique d'une telle stratégie dans l'ICA.

Le travail rétrospectif de Dieplinger et al. s'est intéressé à une population de 251 patients ayant consulté pour une dyspnée aiguë aux urgences [49]. Dix biomarqueurs étaient dosés : le BNP, le MR-proANP, la MR-proadrénomédulline, le précurseur de l'endothéline 1, la cytokine ST2, l'adiponectine, la chromogranine A, la proguanyline, la prouroganyline et la copeptine (partie C-terminale de la prohormone de l'arginine vasopressine). La mortalité n'était pas rapportée mais les patients étaient majoritairement des hommes (90 %) et seuls 18 % d'entre eux présentaient une classe NYHA égale à IV. Dans ce travail, seuls les natriopeptides BNP et MR-proANP étaient associés de manière indépendante au diagnostic d'insuffisance cardiaque avec une performance diagnostique de 83 % et 80 % respectivement. La combinaison des deux biomarqueurs n'était pas informative, ce que peut expliquer le mécanisme physiopathologique similaire de ces deux peptides.

Concernant les biomarqueurs utilisés en routine en urgence, l'étude prospective de Singer et al. a inclus 301 patients admis pour une dyspnée aiguë en urgence [50]. Les caractéristiques de ces patients en termes de gravité ne sont pas précisées. Le dosage des cinq biomarqueurs BNP, troponine I, D-Dimères, CPK-MB et myoglobine améliorerait la sensibilité diagnostique de l'urgentiste pour le diagnostic d'infarctus du myocarde, d'ICA et d'embolie pulmonaire aux dépens de la spécificité.

Ces études peu concluantes nécessitent d'autres approches et d'autres stratégies d'analyse.

Le problème le plus difficile reste celui des patients les plus sévères pour lesquels le temps diagnostique et décisionnel est compté. Dans cette population souvent âgée et polyopathologique, les stratégies d'amélioration de la performance diagnostique de l'urgentiste sont nécessaires. Idéalement, l'évaluation rapide du praticien urgentiste polyvalent doit pouvoir se passer de l'avis du spécialiste et l'utilisation des natriopeptides chez ces sujets graves manque de spécificité.

Nous avons ainsi souhaité évaluer si une approche combinée de biomarqueurs disponibles en routine dans notre service d'urgences médicales et de réanimation médicale (NT-proBNP, troponine T, CRP, D-Dimères et procalcitonine- proCT) pouvait améliorer le diagnostic d'une ICA dans une population de sujets sévères [51]. Cent cinquante patients consécutifs présentant une dyspnée aiguë grave ($SpO_2 < 92\%$ en air ambiant et/ou $FR > 25$ par minutes) ont été inclus. Le diagnostic final était émis par un comité d'experts à l'issue du séjour du patient. En aveugle des résultats des biomarqueurs, ils disposaient de toutes les informations du dossier médical ainsi que l'évolution clinique et la réponse au traitement. Du fait de la gravité du tableau clinique, 22% des patients ont été admis en réanimation médicale, et l'âge médian de notre population était de 74 ans. La prévalence de l'ICA était de 22% et la mortalité globale à un mois de 18%. La sensibilité de l'urgentiste pour le diagnostic de l'ICA était de 58%, la spécificité de 85%. La concordance de son diagnostic avec celui des experts était modérée (rapport $kappa = 0,45$), malgré sa connaissance des valeurs des biomarqueurs. Dans cette population de sujets sévères, les valeurs de NT-proBNP restaient significativement plus élevées dans la population des insuffisances cardiaques (diagnostic final : insuffisance cardiaque aiguë : 3502 ng/L en moyenne vs autre diagnostic 1041 ng/L en moyenne, $p < 0,0001$) avec une capacité de discrimination modeste (aire sous la courbe ROC égale à 0,679). Les autres marqueurs biologiques n'apportaient pas d'information diagnostique aux seuils usuels. Cependant, chez ces sujets particulièrement graves, les taux de NT-proBNP, CRP et proCT étaient plus élevés que ceux observés dans une population moins sévère. En utilisant des seuils de biomarqueurs plus adaptés à la distribution des variables dans notre population particulière ($550 < NT\text{-}proBNP < 2600$ ng/L ; $25 < CRP < 100$ mg/L ; $0,05 < proCT < 0,13$ µg/L), ces biomarqueurs possédaient une valeur diagnostique significative.

Grâce au recueil de données clinicobiologiques retrouvées pertinentes pour discriminer l'ICA des autres causes de dyspnée aiguë grave, nous avons construit un modèle prédictif d'ICA. Dans ce score, seuls l'âge élevé, une orthopnée, des opacités pulmonaires alvéolo-interstitielles bilatérales radiologiques et une glycémie supérieure à 12 mmol/L étaient des facteurs prédictifs de dyspnée liée à une ICA. La présence d'antécédents de maladie thromboembolique, une hémoglobine inférieure à 105 g/L, des leucocytes plasmatiques inférieurs à 9 g/L ou supérieurs à 15 g/L constituaient des facteurs prédictifs d'une dyspnée d'origine non cardiogénique. La performance de ce modèle pour le diagnostic d'ICA était bonne, avec une aire sous la courbe ROC égale

à 0,903. Si l'ajout de chaque marqueur NT-proBNP, CRP et proCT aux seuils de l'étude n'améliorait pas la performance diagnostique du modèle établi, en revanche la combinaison des trois biomarqueurs augmentait la capacité de discrimination du score diagnostique de façon significative (aire sous la courbe ROC = 0,947, $p < 0,0001$ par rapport au modèle clinicobiologique isolé).

Si les performances diagnostiques des biomarqueurs sont réelles, leur utilisation isolée n'est pas satisfaisante, au vu de leurs variations importantes indépendantes de la pathologie recherchée. L'approche multimarqueur semble pouvoir combiner les aptitudes diagnostiques de chaque marqueur en réduisant l'influence des facteurs modifiant leurs valeurs. Des études complémentaires sur des populations à grande échelle, multicentriques, utilisant des algorithmes décisionnels multibiomarqueurs sont attendues afin de définir le bénéfice diagnostique et pronostique d'une telle stratégie.

Approches multimarqueur : perspectives

L'insuffisance cardiaque est une affection évolutive polyfactorielle responsable d'anomalies structurelles et fonctionnelles. Ces caractéristiques laissent entrevoir les potentialités d'une approche plus globale de type protéomique : par l'identification plus précise des mécanismes physiopathologiques sous-jacents, l'approche protéomique pourrait permettre d'affiner la recherche de biomarqueurs et leur application clinique avec un impact attendu sur la précocité du diagnostic et la prise en charge individualisée [52].

Les technologies d'imagerie récente, IRM et tomographie par émission de positrons, permettent une analyse anatomique, fonctionnelle physiologique et physiopathologique. Elles pourraient venir combler certaines limites des biomarqueurs sans toutefois prétendre s'y substituer. Concernant l'insuffisance cardiaque, elles permettraient d'explorer les différentes composantes physiopathologiques (inflammation, dysfonction endothéliale, fibrose, remodelage) pour lesquelles les marqueurs ciblés restent en cours d'évaluation [53]. Ainsi, de telles approches combinées et multimodales semblent complémentaires et prometteuses pour une meilleure prise en charge individualisée.

Conclusion

La compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque est à la base de l'essor considérable des biomarqueurs dont les natriopeptides BNP et NT-proBNP restent la variable dominante largement validée.

Les approches innovantes souhaitant identifier la ou les combinaisons de biomarqueurs pertinents pour l'évaluation pronostique de l'ICA sont multiples. Elles soulignent cependant la timidité des études évaluant ces stratégies multimarqueurs pour le diagnostic de l'ICA aux urgences.

Une approche multimodale intégrant une combinaison de biomarqueurs et de nouvelles stratégies d'anatomie ou d'imagerie fonctionnelle pourrait résoudre les cas les plus difficiles.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Ray P, Lefort Y. Usefulness of B-type natriuretic peptide in emergency medicine. *Rev Med Interne* 2006;27:858–64.
- [2] McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441–6.
- [3] Collins SP, Ronan-Bentle S, Storrow AB. Diagnostic and prognostic usefulness of natriuretic peptides in emergency department patients with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2003;41:532–45.
- [4] Ray P, Birolleau S, Lefort Y, Becquemin MH, Beigelman C, Isnard R, et al. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care* 2006;10:R82.
- [5] Rich MW. Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M88–96.
- [6] Le Conte P, Coutant V, N'Guyen JM, Baron D, Touze MD, Potel G. Prognostic factors in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 1999;17:329–32.
- [7] McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from breathing not properly (BNP) multinational study. *Circulation* 2002;106:416–22.
- [8] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–7.
- [9] Ray P, Arthaud M, Lefort Y, Birolleau S, Beigelman C, Riou B. Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea. *Intensive Care Med* 2004;30:2230–6.
- [10] Peacock WF. Using the emergency department clinical decision unit for acute decompensated heart failure. *Cardiol Clin* 2005;23:569–88 [viii].
- [11] Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379–85.
- [12] Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. *Ann Emerg Med* 1992;21:669–74.
- [13] 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.
- [14] Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527–60.
- [15] Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631–9.
- [16] Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005;294:1944–56.
- [17] Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884–8.
- [18] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:e391–479.
- [19] Januzzi Jr JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948–54.
- [20] Mueller T, Gegenhuber A, Poeltz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;91:606–12.
- [21] Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbieta-Echezarreta M, Gonzalez-Arencibia C. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:331–6.
- [22] Yin WH, Chen JW, Jen HL, Chiang MC, Huang WP, Feng AN, et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am Heart J* 2004;147:931–8.
- [23] Sato Y, Kita T, Takatsu Y, Kimura T. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. *Heart* 2004;90:1110–3.
- [24] Ordonez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. *Am J Cardiol* 2008;101:9–15.
- [25] Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, 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.
- [26] Chen AA, Wood MJ, Krauser DG, Baggish AL, Tung R, Anwaruddin S, et al. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006;27:839–45.
- [27] Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005;26:2277–84.
- [28] Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. 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.
- [29] Green SM, Redmond P, Januzzi JL, Aleryani S, Lee-Lewandrowski E, Sluss P, et al. The impact of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing on hospital length of stay and morbidity in patients with acute decompensated heart failure. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:473–6.
- [30] van Kimmenade RR, Pinto YM, Januzzi Jr JL. Importance and interpretation of intermediate (gray zone) amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations. *Am J Cardiol* 2008;101:39–42.
- [31] La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:644–52.
- [32] Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999;138:95–9.
- [33] Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833–8.
- [34] Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117–26.
- [35] Pye M, Rae AP, Cobbe SM. Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure. *Br Heart J* 1990;63:228–30.

- [36] Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, Yamada T, Taniguchi R, Sasayama S, et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin Cardiol* 1999;22:811–3.
- [37] Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005;112:1428–34.
- [38] Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, et al. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2245–50.
- [39] Coletta AP, Cullington D, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update from European Society of Cardiology Meeting 2008: TIME-CHF, BACH, BEAUTIFUL, GISSI-HF, and HOME-HF. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1264–7.
- [40] Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Midregional pro-A-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart failure in short-of-breath patients: comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP. *Clin Chem* 2006;52:827–31.
- [41] Hulsman M, Stanek B, Frey B, Sturm B, Putz D, Kos T, et al. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1695–700.
- [42] Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004;25:292–9.
- [43] Yanagawa B, Nagaya N. Adrenomedullin: molecular mechanisms and its role in cardiac disease. *Amino Acids* 2007;32:157–64.
- [44] Potocki M, Breidhardt T, Reichlin T, Morgenthaler NG, Bergmann A, Noveanu M, et al. Midregional pro-Adrenomedullin in addition to b-type natriuretic peptides in the risk stratification of patients with acute dyspnea: an observational study. *Crit Care* 2009;13:R122.
- [45] Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760–3.
- [46] Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, Mainar L, Lopez MT, Sogorb F, et al. A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. *J Intern Med* 2007;262:651–8.
- [47] Christ M, Laule K, Klima T, Hochholzer W, Breidhardt T, Peruchoud AP, et al. Multimarker strategy for risk prediction in patients presenting with acute dyspnea to the emergency department. *Int J Cardiol* 2008;126:73–8.
- [48] Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, Januzzi Jr JL. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta* 2008;392:41–5.
- [49] Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, Mueller T. Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath. *Heart* 2009;95:1508–13.
- [50] Singer AJ, Thode Jr HC, Green GB, Birkhahn R, Shapiro NI, Cairns C, et al. The incremental benefit of a shortness-of-breath biomarker panel in emergency department patients with dyspnea. *Acad Emerg Med* 2009;16:488–94.
- [51] Bard C, Ara-Somohano C, Schwebel C, Timsit J. Diagnostic d'une insuffisance cardiaque aiguë aux urgences : intérêt d'un dosage combiné de biomarqueurs. *Reanimation* 2009;18:SP143.
- [52] Edwards AV, White MY, Cordwell SJ. The role of proteomics in clinical cardiovascular biomarker discovery. *Mol Cell Proteomics* 2008;7:1824–37.
- [53] Jaffe AS. Key issues in the developing synergism between cardiovascular imaging and biomarkers. *Clin Chem* 2008;54:1432–42.