

Centre Hospitalier Universitaire de Nice
Département hospitalo-universitaire de médecine d'urgence

Protocole de service accueil des urgences	
Titre	GUIDE DE BON USAGE DES MARQUEURS BIOLOGIQUES AU SAU
Rédaction Dr MION NOLIN	Approbation Pr LEVRAUT Dr OUALID Dr BOIFFIER Dr LEMOEL
Date de création	Septembre 2017
Application	Validité
Accueil des urgences Pasteur 2 CHU de NICE	1 an

GUIDE DE BON USAGE DES MARQUEURS BIOLOGIQUES AU SAU

Un marqueur biologique se définit par 2 caractéristiques essentielles, la spécificité et la sensibilité.

- Un marqueur est sensible lorsqu'il y a peu de faux négatifs. La négativité d'un test sensible permet d'écarter au moins transitoirement un diagnostic dont la probabilité pré test était faible ou moyenne.

- Un marqueur est spécifique s'il y a peu de faux positifs. La positivité d'un test spécifique permet de conforter une hypothèse dont la probabilité pré test serait forte.

DOSAGE DU BNP (Brain Natriuretic Peptide)

Peptide synthétisé par les cardiomyocytes ventriculaires lorsqu'il existe une mise en tension de la paroi du ventricule gauche. Il est synthétisé sous forme de Pro BNP secondairement clivé en BNP (molécule active) et NT-pro-BNP (inactif)

Intérêt du dosage du BNP au SAU :

1) Diagnostic d'une insuffisance cardiaque en cas de dyspnée aiguë

	Seuil d'exclusion d'insuffisance cardiaque	Zone grise	Forte probabilité d'insuffisance cardiaque
BNP	<100 ng/l (valeur prédictive négative de 98%)	100-400ng/l	>400ng/l (forte valeur prédictive positive)

2) Evaluer la gravité d'une EP et d'un infarctus du myocarde

- En cas de SCA l'amplitude de l'augmentation du BNP est un marqueur de mauvais pronostic **permettant** d'identifier des patients à risque de dysfonction du VG et de décès indépendamment de l'âge et des ATCD cardiovasculaires (risque majeur si BNP>80) *N Eng J Med 2001*
- Au cours d'une EP, une élévation du BNP est en faveur d'un cœur pulmonaire aigu et serait donc d'un pronostic défavorable *Circulation 2003*

A SAVOIR :

Le BNP augmente:

- en cas de surcharge volumétrique du Vdt secondaire à une BPCO, HTAP

- en cas de sepsis ou inflammation importante (production de cytokines)
- avec l'âge et chez la femme
- en cas d'insuffisance rénale

Le BNP diminue en cas d'obésité *Sfar 2013*

Le BNP peut ne pas augmenter :

- En cas d'OAP flash (il faut 1h pour que le BNP s'élève dans la circulation sanguine)
- En cas d'insuffisance mitrale et de RM importants (pas d'insuffisance cardiaque gauche vraie) *J Am Coll Cardiol 2002*

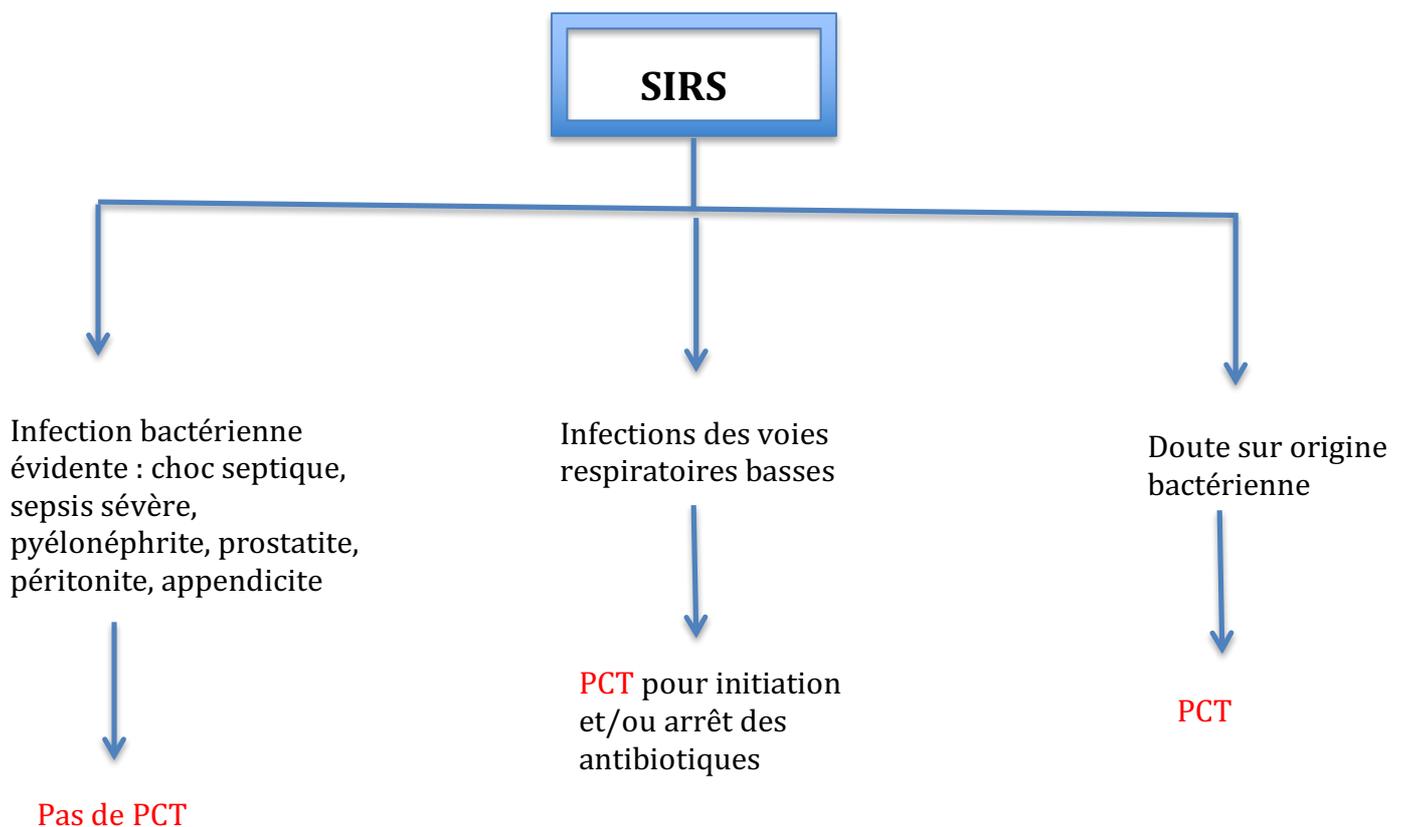
DOSAGE DE LA PCT (procalcitonine)

La PCT, précurseur de la calcitonine, est synthétisée dans les cellules C de la thyroïde. Au cours des syndromes infectieux, en particulier d'origine bactérienne, la PCT est également sécrétée dans divers organes comme le foie, les poumons, les reins...sous l'effet des endotoxines bactériennes et des cytokines inflammatoires.

Sécrétée 4h après le début du sepsis, avec un pic à 8h, et une demi-vie de 20 à 24h

Intérêt du dosage de la PCT au SAU :

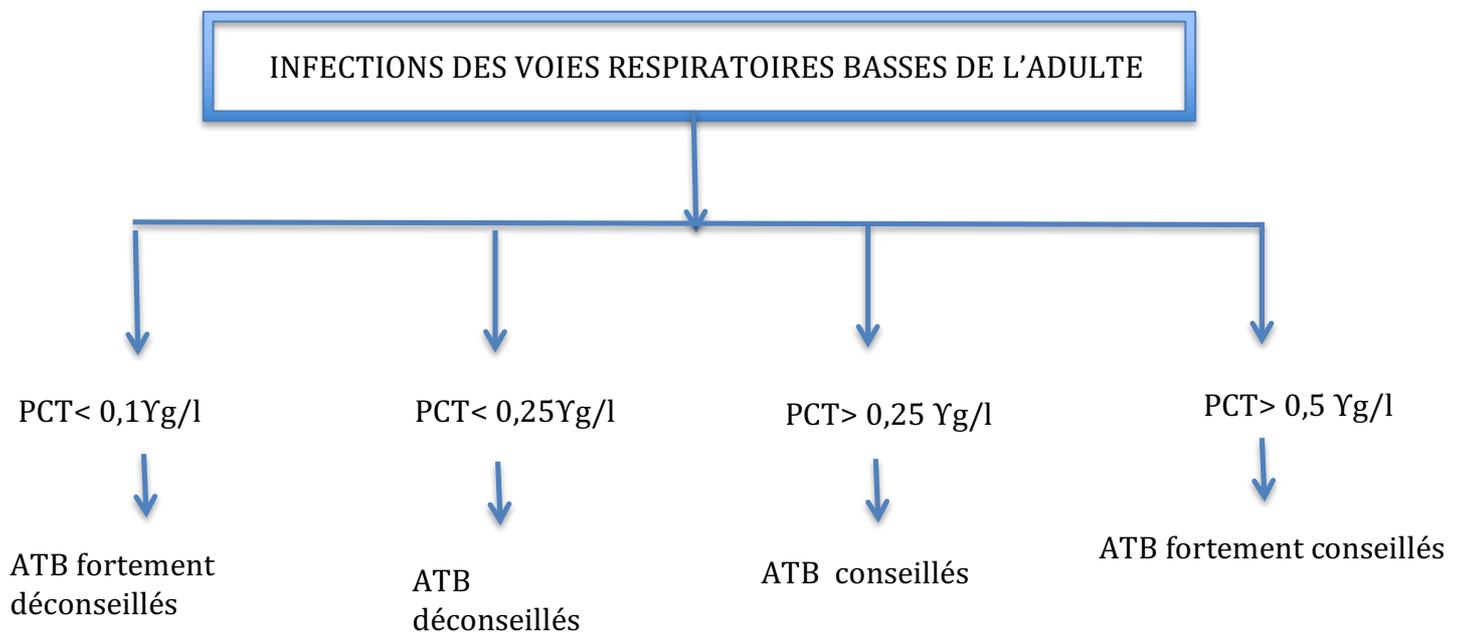
1) Aide au diagnostic dans les situations où il y a un doute sur une origine bactérienne au SIRS



Rappel : SIRS= association d'au moins 2 signes parmi les suivants :

- T°>38° C ou <36°C
- pouls> 90
- FR> 20 ou hyperventilation se traduisant par PACO₂<32 en AA
- leuco> 12000/mm³ ou <4000/mm³ ou >10% de cellules immatures en l'absence d'autres causes connues

2) Infections des voies respiratoires basses de l'adulte pour l'initiation et/ou l'arrêt de l'antibiothérapie (cut off à 0,25γg/l) *Jama 2004*



Le point de vue des infectiologues Nicolis :

Si la radiographie de thorax est ininterprétable, faire un scanner thoracique

Le **dosage de la procalcitonine se positionne secondairement**, lorsqu'une anomalie détectée à l'imagerie TDM est ininterprétable (par exemple du fait de la mauvaise qualité du scanner chez un patient en mouvement). On utilisera alors la procalcitonine pour sa bonne valeur prédictive négative afin de décider de sursoir ou pas à l'antibiothérapie probabiliste au SAU dans le doute d'une PAC avec une clinique non concluante et une imagerie qui reste ininterprétable. La procalcitonine, utilisée pour sa valeur prédictive négative, apparaît être un outil pertinent pour guider l'initiation et la durée de l'antibiothérapie dans les IRB non graves. Ses performances en termes de sensibilité et de spécificité apparaissent meilleures que celles de la CRP pour déterminer

l'origine bactérienne de l'infection. Il est à noter qu'il existe un risque de faux négatif dans les 4 premières heures exigeant en cas de doute un contrôle à H6 et que les faux positifs sont nombreux.

3) Aide à la décision après la réalisation et l'interprétation de la PL pour les méningites de l'enfant et de l'adulte (cut off à 0,5 μ g/l)

4) Aide à apprécier la gravité d'un état septique *Clin Chim Acta 2005*

Aide mémoire pour l'interprétation des seuils

Adulte+enfant pour Sepsis

- **PCT < 0,5 ng/mL** : faible risque de sepsis (mais ne permet pas d'exclure une infection localisée)
- **0,5 ng/mL < PCT < 2 ng/mL** : infection systémique possible – à interpréter en fonction du contexte clinique
- **PCT > 2 ng/mL** : risque élevé de sepsis sévère et/ou choc septique

Aucun intérêt du dosage de la PCT au SAU :

dans les infections bactériennes évidentes, les érysipèles, les infections osseuses, les prostatites, les pyélonéphrites, les péritonites, les chocs septiques

A SAVOIR :

→Faux positifs :

Nouveau-nés <48h, polytraumatisés et grands brûlés, inhalation, intervention chirurgicale lourde, paludisme, infection fongique, certaines viroses systémiques, syndrome d'activation macrophagique, défaillance circulatoire, DMV, traitement anti rejets, cancer médullaire de la thyroïde, carcinome pulmonaire,

cancer bronchique, hémolyse massive, pancréatites, maladie de Kawasaki, syndrome malin des NLP, coups de chaleur
NB : possible PCT augmentée en cas de cytolysse hépatique majeure (hépatite virale) ou sur foie multi métastatique

NB : les patients en insuffisance rénale préterminale, ou bénéficiant de séances itératives d'hémodialyse ont des valeurs de PCT entre 0,5 et 1,5 ng/ml en dehors de tout contexte infectieux

Intensive Care Med 2003

→ Faux négatifs :

Infections précoces, infections décapitées, infections localisées (abcès des parties molles, médiastinite, appendicite aigue non compliquée)

NB : certaines infections à germes intracellulaires n'élèvent pas la PCT (pneumonie à germes atypiques, brucellose, maladie de Lyme, tuberculose)

Clin Infect dis 2012

Arch Intern Med 2012

Lancet 2004

Chest 2007

JAMA 2009

DOSAGE DU LACTATE

Le lactate est un substrat issu de la glycolyse qui peut s'accumuler en cas d'excès de production ou de défaut de sa clairance métabolique. Sa concentration plasmatique est normalement < 2 mmol/l et sa demi vie est < 10 min

On observe une augmentation du taux plasmatique de lactate au cours de situations cliniques associées à une hypoxie tissulaire absolue (états de choc, hypoxémie profonde, ischémie) ou relative (exercice intense, convulsions, hyperthermie maligne) mais aussi au cours de situation sans hypoxie tissulaire évidente (sepsis, anomalies métaboliques, insuffisance hépatique terminale).

Lorsque la lactatémie est >5mmol/l et qu'elle s'accompagne d'une acidose métabolique, on parle d'acidose lactique *Ann Franc Med d'urgence 2011*

Valeurs usuelles chez l'adulte:

→ sang artériel : < 1 mmol/l

→ sang veineux (sans pose de garrot) : 0,5 à 2 mmol/l

Intérêt du dosage du lactate au SAU : *SFMU 2009*

❖ **Tout état de choc pour estimer la gravité de l'acidose métabolique**

❖ **Aide au triage en cas de sepsis**

- en 2016, une nouvelle définition internationale du sepsis a été publiée, notifiant qu'un lactate > 2 mmol/l malgré un remplissage vasculaire bien conduit doit faire considérer le patient en choc septique

- plus que la valeur initiale de la lactatémie plasmatique, il semblerait que l'évolution de la lactatémie dans les premières heures de prise en charge soit un bien meilleur indicateur pronostique

- la diminution de la mortalité est inversement proportionnelle à la clairance du lactate *JAMA 2010*

- il est conseillé de répéter le dosage du lactate toutes les 2h

❖ **Aide au triage en cas de trauma** sévère (un lactate $>3\text{mmol/l}$ à l'admission au trauma center est un bon facteur prédictif de mortalité à 24h) *J Trauma Acute Care Surg 2015*

❖ **Dosage du lactate dans le LCR en cas de méningite :**

Dans le LCR le taux normal de lactate est $< 2\text{ mmol/l}$ et les concentrations de lactate dans le LCR ne sont pas influencées par celles du sérum.

C'est un bon indicateur pour différencier méningites bactériennes et virales. Un lactate $> 3,5\text{ mmol/l}$ dans le LCR est fortement évocateur d'une origine bactérienne

❖ **Recherche d'une acidose lactique (par inhibition de la chaîne mitochondriale) chez un diabétique traité par metformine** et présentant douleurs musculaires +/- abdominales OU chez un patient VIH asthénique, dyspnéique avec défaillance hépatorénale et cardiaque

❖ **« ventre aigu »** : un lactate $>2,5\text{ mmol/l}$ doit faire craindre un abdomen chirurgical aigu sans pour autant l'affirmer.

NB : si suspicion d'ischémie mésentérique, l'absence d'hyperlactatémie ne permet pas d'exclure le diagnostic

❖ +/- **Malaise avec PDC et doute sur crise convulsive tonico clonique** (si patient vu dans les 120 min) ?

Causes d'élévation du lactate sanguin :

Type A : associée à une hypoxie tissulaire

- Diminution du transport en O₂
 - Insuffisance circulatoire aiguë
 - Anémie extrême mal supportée
 - Hémoglobinopathie (dont l'intoxication au CO)
 - Hypoxémie importante
 - Ischémie d'organe
- Altération de l'extraction tissulaire d'O₂
 - Intoxication au cyanure
 - Sepsis sévère
- Augmentation brutale de la demande en O₂
 - Exercice physique intense
 - Convulsions
 - Hyperthermie maligne

Type B : non associée à une hypoxie tissulaire évidente

- Insuffisance hépato-cellulaire terminale
- Alcalose gazeuse
- Sepsis
- Catécholamines (hypokaliémie, hyperglycémie)
- Hémopathies
- Anomalies innées du métabolisme
- Toxique
 - Méthanol, éthylène glycol, aspirine, colchicine, théophylline
 - Biguanides, analogues nucléosidiques

DOSAGE DE LA TROPONINE

LA TROPONINE N'EST PAS UN MARQUEUR DIAGNOSTIQUE DE DEBROUILLAGE

Protocole troponine ultrasensible Siemens :

Les résultats sont rendus en ng/l

- *TROPONINE A $T_0 < 40$ ng/l* : valeur usuelle n'excluant pas un authentique syndrome coronarien, si la douleur est récente (moins de 6h) → redoser la troponine à T+3h

- *TROPONINE A T_0 ENTRE 40 ET 200 ng/l* : redoser la troponine à T+3h

Dans ces 2 cas, une augmentation de plus de 16ng/l au dosage réalisé à T+3h par rapport au temps de base T_0 est en faveur d'un SCA

- *TROPONINE a $T_0 > 200$ ng/l* : argument pour nécrose myocardique

Le dosage de la troponine permet d'établir le diagnostic d'infarctus du myocarde avec une spécificité supérieure à 95%

Clin Chem 19999

Cependant en cas de détresse respiratoire, que l'étiologie soit cardiaque, septique, embolique, la spécificité vis à vis de l'infarctus chute. En effet la troponine s'élève en situation d'hypoxie sévère, d'insuffisance circulatoire et/ou d'HTAP, de souffrance myocardique liée à une myocardite, à un trouble du rythme ou à une intoxication.

Élévation de la troponine en dehors d'un SCA :

- Insuffisance rénale aigüe ou chronique
- Insuffisance cardiaque sévère aigüe ou chronique

- Crise hypertensive
- Tachycardie ou bradycardie
- EP, HTAP sévère
- Maladies inflammatoires (myocardites)
- Maladie neurologique aigue incluant AVC et hémorragie méningée
- Dissection aortique, valvulopathie aortique ou cardiopathie hypertrophique
- Contusion cardiaque, PM, cardioversion ou biopsie
- Hypothyroïdie
- Tako-tsubo
- Maladie de système (amylose, hémochromatose, sarcoïdose, sclérodermie)
- Toxicité médicamenteuse (adryamicine, herceptin)
- Brulure > 30% SC
- Rhabdomyolyse
- Etat de choc en particulier insuffisance respiratoire ou sepsis

Hamm Eur Heart J 2011

Troponine et EP :

En cas d'EP, le dosage de la troponine apporte des renseignements sur la sévérité de l'atteinte, son élévation signant des micro infarctus du cœur droit

INDICATIONS DE PRESCRIPTION DE BILAN D'HEMOSTASE AU SAU

TP, INR	Traitement AVK
TP, TCA, FIBRINOGENEMIE	Insuffisance hépatocellulaire, état de choc, suspicion de CIVD, traumatisé sévère, saignement anormal ou avant prescription d'un traitement anticoagulant
HEPARINEMIE	Si traitement par HBPM (insuffisance rénale, poids extrême, hémorragie inexplicquée) ou HNF (contrôle à H4)

CETONEMIE CAPILLAIRE

Le 3 bêtahydroxybutyrate est le principal corps cétonique en cause dans l'acidocétose

Rappel : définition de l'acidocétose :

- glycémie > 2,5 g/l
- pH < 7,35
- bicarbonates < 20 mmol/l
- TA > 12
- cétonurie/cétonémie

Indications : glycémie \geq 2,5g/l

Avantages : diagnostique plus rapide que la cétonurie

Valeurs :

- si \leq 0,5 mmol/l \rightarrow pas de cétose
- si > 0,5 mmol/l \rightarrow cétose
- si \geq 3 mmol/l \rightarrow acidocétose probable

NB :

- Bonne corrélation entre cétonurie (acéto acétate) et cétonémie pour des valeurs basses de cétonurie
- Grande variabilité de corrélation entre cétonurie et cétonémie pour des valeurs élevées *Taboulet 2007 Diabetes et metabolism*

DOSAGE DE L'AMYLASE

Aucun intérêt du dosage de l'amylase au SAU

Recommandations internationales sur la PA en 2015

DOSAGE DE LA LIPASE

Le seuil de 3 fois la normale est retenu dans tous les consensus pour le diagnostique de pancréatite aigue

❖ **Seule indication** : diagnostique de PA

❖ **Aucun intérêt** :

- dans le suivi d'une pancréatite chronique
- dans le cadre d'un « check up »
- comme élément de surveillance d'une PA
- pour le dépistage ou diagnostique positif de tumeur du pancréas
- comme élément de gravité d'une PA

DOSAGE DE LA MYOGLOBINE

Toute lyse des cellules du myocarde et/ou des muscles squelettiques entraîne une libération précoce et rapide de la myoglobine grâce à sa petite taille dans la circulation. Sa demi-vie dans la circulation est brève, de l'ordre de 1 à 3h du fait d'une clairance rénale rapide.

La myoglobine augmente en cas de chirurgie, de chute, de traumatisme, de rhabdomyolyse, de myopathies, d'état de choc, de brûlures étendues, d'insuffisance rénale sévère, d'injection IM, d'effort physique.

Seul intérêt au SAU : diagnostique de rhabdomyolyse (pour détecter précocement l'insuffisance rénale induite par l'élimination urinaire massive de la myoglobine)

NE DOIT PLUS ETRE DOSEE POUR LE DIAGNOSTIQUE DE SCA

AG SOLUBLES URINAIRES A PNEUMOCOQUE ET LEGIONELLE

EMC 2008

Intérêt :

- ne devraient être dosés qu'en présence d'un tableau clinico radiologique de pneumopathie, pas comme test de dépistage face à un tableau septique ou respiratoire n'ayant pas fait la preuve de son étiologie

- permet le diagnostic d'infection à streptocoques pneumoniae

- permet le diagnostic de certitude ou rétrospectif des infections à légionelle Pneumophila de sérotype 1 (un test négatif n'élimine en aucun cas à une infection à Légionella d'un autre sérotype)

Test simple, rapide. Résultats en 4h (Elisa) voir 15 min (immuno chromatographie).

Test positif dès le début de la maladie (2 à 3j après apparition des signes cliniques) et le reste même après traitement ATB actif.

A coté de leur bonne sensibilité, ces techniques ont une spécificité médiocre pour détecter une infection évolutive. En effet, les antigènes peuvent être détectés longtemps après une infection antérieure ou être simplement le témoin d'un portage au niveau des VAS pour le pneumocoque.

DOSAGE HBCO EN CAS D INTOXICATION AU CO

Par gazométrie VEINEUSE