



Biomarqueurs cardiaques et embolie pulmonaire : stratification pronostique



Rev Med Suisse 2009; 5: 2022-7

**G. Blaudszun
N. Vuilleumier
M. Righini
M. Louis-Simonet**

Cardiac biomarkers and pulmonary embolism: prognostic stratification

In hemodynamically stable patients with signs of right ventricular dysfunction, the mortality related to acute pulmonary embolism (PE) may be as high as 10%. In the absence of any haemodynamic and cardiac repercussion, the clinical evolution is benign and outpatient treatment may be contemplated. It is therefore mandatory to develop tools for early prognostic stratification in order to improve efficient patient care. This article discusses more specifically the role of cardiac biomarkers (natriuretic peptides and troponin) in assessing PE prognosis and severity at the time of the diagnosis.

Chez les patients hémodynamiquement stables mais ayant une dysfonction ventriculaire droite, la mortalité de l'embolie pulmonaire (EP) peut avoisiner les 10%. En revanche, en l'absence de toutes répercussions hémodynamique et cardiaque, l'évolution clinique est bénigne et un traitement ambulatoire envisageable. Dès lors, il est essentiel de développer des outils permettant de stratifier le risque des patients dès leur admission afin d'améliorer l'efficacité de leur prise en charge. Cet article discute plus particulièrement le rôle que certains biomarqueurs cardiaques, notamment les peptides natriurétiques et la troponine, pourraient jouer dans l'appréciation du pronostic et de la gravité de l'embolie pulmonaire au moment du diagnostic.

INTRODUCTION

L'incidence de l'embolie pulmonaire aiguë (EP) est estimée à environ 69 cas/100000 habitants. Malgré les progrès faits ces dernières années dans la démarche diagnostique et la prise en

charge des patients se présentant avec une EP, sa mortalité globale est encore de 3-12%. Elle est essentiellement influencée par la présence d'une dysfonction ventriculaire droite au moment du diagnostic et ses répercussions hémodynamiques.

Les guidelines de la Société européenne de cardiologie distinguent ainsi d'un point de vue pronostique, une minorité de patients à haut risque, se présentant avec une instabilité hémodynamique (état de choc, hypotension) et dont la mortalité est de l'ordre de 50%, et les patients «qui ne sont pas à haut risque», hémodynamiquement stables au moment du diagnostic, représentant la majorité des patients (90%).¹ Parmi ces derniers, la moitié présente une dysfonction ventriculaire droite qui augmente significativement le risque de mortalité due à l'EP, de moins de 2% (bas risque) à 5 à 12% (risque intermédiaire). Sur le plan thérapeutique, les patients à bas risque bénéficient d'une anticoagulation thérapeutique, et les patients à haut risque, en l'absence de contre-indication, d'une thrombolyse ou d'une embolectomie.¹ Le choix de la meilleure modalité thérapeutique (thrombolyse versus anticoagulation) pour les patients appartenant à la classe de risque intermédiaire est encore à l'étude et la thrombolyse dans ce contexte n'est pas recommandée de manière routinière.

Ainsi, la stratification pronostique dans l'embolie pulmonaire est à l'heure actuelle primordiale pour aider le clinicien à sélectionner la modalité thérapeutique la plus appropriée à la classe de risque du patient. Cette stratification du risque pourrait potentiellement réduire les coûts liés à la prise en charge de cette pathologie en identifiant précocement les patients à bas risque de complications et donc susceptibles d'être traités de manière ambulatoire.

STRATIFICATION DU RISQUE DANS L'EMBOLIE PULMONAIRE

Le clinicien peut s'appuyer sur trois piliers distincts pour identifier les patients à risque de complications majeures: les critères cliniques, l'imagerie et la biologie. Nous évoquerons brièvement les deux premiers pour développer plus en détail l'intérêt des biomarqueurs cardiaques.

Critères cliniques et imagerie

Récemment, plusieurs scores cliniques ont été développés en fonction des caractéristiques démographiques des patients, de leurs comorbidités et des signes cliniques présents à l'admission.^{2,3} Parmi ceux-ci, et basé uniquement sur des paramètres cliniques, le *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) permet de stratifier les patients en cinq classes de risque de mortalité (tableau 1). Cependant, seuls l'instabilité hémodynamique et le choc ont été établis comme facteurs prédictifs d'une mortalité augmentée à court terme.⁴

Pour les patients hémodynamiquement stables, la recherche d'une dysfonction ventriculaire droite est essentielle, car elle est corrélée à une évolution défavorable. Ainsi, à l'échocardiographie, le rapport des diamètres télédiastoliques des ventricules (ratio VD/VG $\geq 0,9$) est prédictif de mortalité intrahospitalière augmentée (odds ratio (OR) 2,66).⁵ Grâce au CT-scan thoracique de dernière génération, l'analyse des cavités cardiaques est également possible: l'élargissement du ventricule droit (ratio VD/VG $\geq 0,9$) corréle avec les signes échocardiographiques de dysfonction ventriculaire droite⁶ et est associé avec une mortalité cinq fois supérieure à 30 jours.⁷ Toutefois, l'utilisation de l'échocardiographie a ses limites: outre le personnel qualifié qu'elle requiert et l'impossibilité parfois d'acquérir des images de qualité, son interprétation reste dépendante de l'opérateur et de son expertise. A l'inverse, le CT-scan offre des images de qualité indépendamment de l'opérateur et est souvent disponible 24 heures sur 24. L'examen fait déjà partie de la démarche diagnostique de l'EP, mais son impact pronostique a été moins bien validé que celui de l'échographie.¹

Tableau 1. Prédicteurs indépendants de mortalité à 30 jours

(Adapté de Aujesky et coll.²).

Prédicteurs	Points donnés
1. Caractéristiques démographiques	
Age	Age en année
Sexe masculin	+ 10
2. Comorbidités	
Cancer	+ 30
Insuffisance cardiaque	+ 10
Maladie respiratoire chronique	+ 10
3. Signes cliniques	
FC ≥ 110 /min	+ 20
TA syst < 100 mmHg	+ 30
FR ≥ 30 /min	+ 20
T° $< 36^\circ\text{C}$	+ 20
Etat confusionnel	+ 60
SaO ₂ $< 90\%$ (avec/sans O ₂)	+ 20

Classes de risque:

I: ≤ 65 points: très bas risque (mortalité à 30 jours 1,6%).

II: 66-85 points: bas risque (mortalité à 30 jours 3,5%).

III: 86-105 points: risque moyen (mortalité à 30 jours 7,1%).

IV: 106-125 points: risque élevé (mortalité à 30 jours 11,4%).

V: > 125 points: risque très élevé (mortalité à 30 jours 24,5%).

Biomarqueurs cardiaques

Deux marqueurs biologiques, en particulier, ont retenu l'attention des différents auteurs: les peptides natriurétiques et les troponines.

Peptides natriurétiques

Synthétisés dans les cardiomyocytes, le BNP et son pré-curseur inactif NT-proBNP sont sécrétés lorsque les ventricules sont soumis à une distension survenant dans le contexte d'une augmentation de la postcharge.

En 2003, une étude menée aux urgences a mesuré le taux de BNP et de NT-proBNP chez 73 patients avec EP.^{8,9} Elle démontre que les patients dont l'évolution clinique est défavorable ont un taux médian de BNP et de NT-proBNP significativement plus élevé. Elle démontre surtout qu'une valeur seuil de BNP inférieure à 50 pg/ml (et de NT-proBNP inférieure à 500 pg/ml) identifie 95% (97%) des patients dont l'évolution sera bénigne. L'évolution favorable liée à un taux bas de peptides natriurétiques est probablement expliquée par l'absence de dysfonction ventriculaire droite, ce que confirment plusieurs études et méta-analyses récentes.¹⁰⁻¹³

Ainsi, grâce à une valeur prédictive négative proche de 100%, un taux bas de BNP/NT-proBNP permettrait d'identifier une population à bas risque de complications, ce qui a été validé récemment par une étude prospective multicentrique portant sur 146 patients.¹⁴ Il est également probable qu'un taux élevé et persistant serait prédictif de mauvais pronostic: Kostrubiec et coll. ont observé que le NT-proBNP décroissait dans les premières 24 heures après l'admission chez les patients survivants, mais restait élevé parmi les patients décédés.¹⁵ Toutefois, la limitation principale à une utilisation de routine du BNP/NT-proBNP réside dans l'absence de valeurs seuils clairement établies, ces dernières variant dans la littérature en fonction des end-points étudiés (tableau 2).

Troponine

L'élévation de la troponine observée lors d'EP est le plus probablement due aux micro-infarctus myocardiques du ventricule droit, eux-mêmes secondaires à l'augmentation brutale de la pression artérielle pulmonaire et de la pression transmurale du ventricule droit. On a pu également démontrer que les taux sériques de troponine étaient fonction du degré de dilatation du ventricule droit et de l'importance des amputations vasculaires mis en évidence au CT-scan.¹⁶ Cependant, le «relargage» de la troponine dans le sang n'ayant lieu qu'en présence d'une nécrose avérée des cardiomyocytes, il est probable que l'élévation de ses taux sériques se fasse à un stade plus tardif que le BNP, dont les taux sériques sont déjà détectables en cas de «stress myocytaire».¹⁷

Une méta-analyse récente¹⁸ confirme que, chez les patients avec EP avérée, un taux élevé de troponine est associé à une plus forte mortalité (17,9% vs 2,3%; OR 5,90), cette association étant indépendante d'autres critères de gravité tels que la clinique, les comorbidités, les examens biologiques ou paracliniques.¹⁹ Cependant, la variabilité des valeurs seuils ainsi que l'élévation retardée des taux sériques par rapport à l'événement représentent là aussi



Tableau 2. Biomarqueurs cardiaques: sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négatives et positives

VPN: valeur prédictive négative; VPP: valeur prédictive positive.

Biomarqueur	Cut-Off	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP
BNP ⁸	< 90 pg/ml	85%	75%	93%	57%
BNP ⁸	< 50 pg/ml	95%	60%	97%	48%
NT-proBNP ⁹	< 500 pg/ml	95%	57%	97%	45%
NT-proBNP ¹⁴	< 300 pg/ml	100%	45%	100%	20%
Troponine ¹⁴	< 0,09 ng/ml	44%	81%	91%	25%

des limitations à son utilisation routinière. De plus, des faux positifs peuvent se rencontrer en cas de syndrome coronarien, de dysfonction ventriculaire gauche ou de sepsis.

IMPLICATIONS CLINIQUES

Au vu de la valeur pronostique des biomarqueurs, diverses stratégies de stratification du risque ont été étudiées.

Utilisation séquentielle des biomarqueurs

Dans une étude portant sur 100 patients avec EP et dont les paramètres hémodynamiques étaient stables, l'utilisation séquentielle des marqueurs biologiques (BNP/NT-proBNP et troponine T), dès le diagnostic d'EP posé, a permis à Kostrubiec et coll.²⁰ de distinguer trois groupes de patients à risque sans avoir recours à l'échographie ou autre imagerie:

1. Les patients avec une valeur de NT-proBNP < 600 ng/l (n=28), à faible risque de complications et dont la mortalité était nulle. Dans ce cas de figure, le dosage de la troponine n'offrait pas d'intérêt.
2. Les patients avec une valeur de NT-proBNP > 600 ng/l mais une troponine < 0,07 µg/l (n=54). Ces patients formaient un groupe à risque intermédiaire, avec une mortalité directement liée à l'EP de 3,7%
3. Les patients avec des valeurs de NT-proBNP et de troponine supérieures aux valeurs seuils (n=18). Il s'agit d'un groupe à risque élevé, avec une mortalité directement liée à l'EP de 33%. A souligner que la mortalité de ce groupe était similaire à celle observée habituellement chez les patients se présentant d'emblée avec une instabilité hémodynamique.

Biomarqueurs et échocardiographie

Une deuxième stratégie consiste en l'utilisation des biomarqueurs dès l'admission, suivie par une échocardiographie.

NT-proBNP + échocardiographie

Binder et coll.¹¹ ont observé que la présence d'une dysfonction ventriculaire droite à l'échocardiographie était rare en l'absence d'une élévation du NT-proBNP (3/124 patients); en revanche 30% des patients ayant une valeur de NT-proBNP > 1000 pg/ml ne présentaient pas de signe échocardiographique de dysfonction droite. Dès lors, trois groupes ont pu être identifiés:

1. Les patients avec NT-proBNP bas (36% des patients du collectif), constituant un groupe à bas risque, dont les taux

de complications et de mortalité s'élèvent à 4,6% et 0%, respectivement. L'utilisation de l'échocardiographie n'est pas pertinente dans ce groupe.

2. Les patients avec NT-proBNP élevé, mais échocardiographie négative (30%): groupe à risque intermédiaire, dont les taux de complications et de mortalité s'élèvent à 13,5% et 0%, respectivement.

3. Les patients avec NT-proBNP élevé et échocardiographie positive (24%): groupe à risque élevé, dont les taux de complications et de mortalité s'élèvent à 36,7% et 16,7%, respectivement. Chez ces patients, la présence d'une dysfonction ventriculaire droite objectivée à l'échographie décuplait leur risque de complications majeures (décès, réanimation cardio-pulmonaire, instabilité hémodynamique, recours à une thrombolyse).

Ainsi, l'utilisation du NT-proBNP en première intention permettrait d'éviter la réalisation d'une échocardiographie dans 36% des cas. A l'inverse, une échocardiographie à visée pronostique doit être réalisée lorsque le taux de NT-proBNP est élevé.

Troponine + échocardiographie

Il est également possible d'envisager une stratégie associant le dosage de la troponine et la réalisation d'une échocardiographie, comme l'ont démontré Binder et coll. dans la même étude.¹¹ En effet, les patients appartenant au groupe «troponine négative/échocardiographie négative» et ceux du groupe «troponine positive/échocardiographie positive» avaient respectivement les mêmes mortalité et morbidité que les groupes 1 et 3 mentionnés ci-dessus. Cependant, en raison d'une moins bonne valeur prédictive négative de la troponine, il existait deux groupes intermédiaires dont le risque d'évolution défavorable était comparable: les patients avec une troponine positive mais une échocardiographie négative (21% du collectif), et les patients avec une troponine négative et une échocardiographie positive (12%). Ainsi, et contrairement au NT-proBNP, ces résultats démontrent qu'une valeur négative de troponine ne permet pas d'exclure une dysfonction ventriculaire droite, ce qui rend la pratique d'une échographie indispensable dans cette stratégie de stratification du risque.

A la lumière de ces études, le dosage des peptides natriurétiques en première intention permet l'identification des patients à bas risque. En présence d'une élévation du BNP/NT-proBNP, il est nécessaire d'avoir recours à un deuxième test pronostique afin d'identifier les patients à haut risque de complications; le dosage de la troponine ou l'échocardiographie remplissent cette fonction, sans qu'il

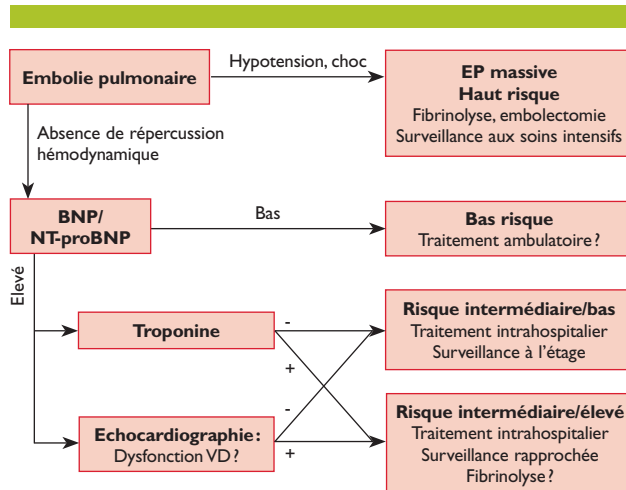


Figure 1. Place potentielle des biomarqueurs dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire

y ait dans la littérature actuelle d'évidence pour préférer l'une ou l'autre méthode. L'utilisation de la troponine en deuxième intention est toutefois validée par la méta-analyse de Lega et coll.¹³ De plus, la troponine a l'avantage de pouvoir être rapidement dosée dans toutes les structures hospitalières, la nuit comme le week-end et est facilement interprétable. Finalement, la valeur du CT-scan thoracique dans cette démarche de stratification pronostique est encore à déterminer (figure 1).

CONCLUSION

L'EP est une pathologie avec un spectre de gravité très variable et potentiellement mortelle, en particulier en cas d'instabilité hémodynamique à l'admission. Elle l'est également lorsque des signes de dysfonction cardiaque droite sont présents malgré des paramètres hémodynamiques dans la norme à l'admission. Dès lors, l'apport d'outils permettant une stratification pronostique rapide est potentiellement précieux.

Les biomarqueurs, et plus particulièrement le BNP/NT-proBNP, peuvent jouer ce rôle. Avec une forte valeur prédictive négative d'évolution défavorable, un taux sérique bas de peptides natriurétiques permet d'identifier une population à faible risque, dont la prise en charge ambulatoire pourrait être envisagée, à l'instar de celle proposée en cas de thrombose veineuse profonde.¹⁴ A noter toutefois que

le score clinique PESI semble avoir une performance équivalente sans nécessiter de dosage de laboratoire.² Associé à des taux élevés de troponine et/ou à une imagerie objectivant une dysfonction ventriculaire droite, un taux élevé de peptides natriurétiques identifie les patients à haut risque de complications qui pourraient éventuellement bénéficier d'une prise en charge spécifique plus agressive. Toutefois, il n'existe à ce jour aucune étude prospective randomisée de grande ampleur permettant de valider cette attitude. En l'absence de tels résultats, une thrombolyse d'emblée ne peut être envisagée. Par contre, une surveillance rapprochée doit être envisagée, étant donné la plus grande mortalité/morbidité de ce groupe. ■

Implications pratiques

- > Dès le diagnostic d'embolie pulmonaire posé, la stratification pronostique est essentielle afin d'adapter la prise en charge en fonction du risque de complication
- > La clinique permet l'identification des patients à haut risque (état de choc) qui requièrent une thrombolyse et des patients à bas risque qui peuvent être traités par anticoagulants seuls dans le cadre d'une hospitalisation brève ou ambulatoire (scores cliniques, en particulier score PESI). Avec une forte valeur prédictive négative d'évolution défavorable, un taux sérique bas de biomarqueurs cardiaques permet également d'identifier une population à faible risque
- > Une stratégie combinant le dosage des biomarqueurs cardiaques et l'échographie pourrait jouer un rôle dans la stratification du risque des patients stables hémodynamiquement mais avec dysfonction ventriculaire droite, dont le traitement optimal reste encore un défi

Adresse

Drs Grégoire Blaudszun et Martine Louis-Simonet
Service de médecine interne générale
Département de médecine interne
Dr Nicolas Vuilleumier
Service de médecine de laboratoire
Département de médecine génétique et de laboratoire
Dr Marc Righini
Service d'angiologie et hémostase
Département de médecine interne
HUG, 1211 Genève 14
gregoire.blaudzun@hcuge.ch
martine.louissimonet@hcuge.ch
nicolas.vuilleumier@hcuge.ch
marc.righini@hcuge.ch

Bibliographie

- 1 ** Torbicki A, 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;29:2276-315.
- 2 Aujesky D, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6.
- 3 Wicki J, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: A risk score. *Thromb Haemost* 2000;84:548-52.
- 4 Becattini C, Agnelli G. Acute pulmonary embolism: Risk stratification in the emergency department. *Intern Emerg Med* 2007;2:119-29.
- 5 Fremont B, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: Results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest* 2008;133:358-62.
- 6 Quiroz R, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: Prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109:2401-4.
- 7 Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: A predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110:3276-80.
- 8 Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545-7.
- 9 Kucher N, et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:1576-8.
- 10 Kruger S, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004;147:60-5.
- 11 Binder L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic



peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:1573-9.

12 * Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:425-30.

13 * Lega JC, et al. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thorax* 2009, epub ahead of print.

14 Vuilleumier N, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: A

multicenter prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7:391-8.

15 Kostrubiec M, et al. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta* 2007;382:124-8.

16 Meyer T, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-6.

17 Sohne M, Ten Wolde M, Buller HR. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:558-62.

18 * Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: A

meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.

19 Gallotta G, et al. Increased troponin I predicts in-hospital occurrence of hemodynamic instability in patients with sub-massive or non-massive pulmonary embolism independent to clinical, echocardiographic and laboratory information. *Int J Cardiol* 2008;124:351-7.

20 Kostrubiec M, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:2166-72.

* **à lire**

** **à lire absolument**